

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 542 884**

51 Int. Cl.:

**C07D 401/14** (2006.01)

**C07D 403/14** (2006.01)

**A61K 31/42** (2006.01)

**A61K 31/535** (2006.01)

**A61P 35/02** (2006.01)

**A61P 35/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.09.2009 E 09818261 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.04.2015 EP 2344476**

54 Título: **Inhibidores de JAK de carbamato tricíclico**

30 Prioridad:

**23.09.2008 US 99507 P**

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

**12.08.2015**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**SINGH, RAJINDER;  
BHAMIDIPATI, SOMASEKHAR y  
MARKOVTSOV, VADIM**

74 Agente/Representante:

**ISERN JARA, Jorge**

**ES 2 542 884 T3**

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

## DESCRIPCIÓN

Inhibidores de JAK de carbamato tricíclico

5 Introducción

Campo

10 La presente divulgación se refiere a compuestos, sus sales farmacéuticamente aceptables y composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos o sales. Los compuestos son útiles como moduladores de la ruta JAK o como inhibidores de las quinasas JAK, particularmente JAK2, JAK3 o ambas.

Antecedente

15 Las proteínas quinasas constituyen una amplia familia de enzimas estructuralmente relacionadas que son responsables del control de una variedad de procesos de transducción de la señal en el interior de las células (Hardie, por ejemplo, Hardie y Hanks, *The Protein Kinase Facts Book*, I y II, Academic Press, San Diego, CA, 1995). Se cree que las proteínas quinasas han evolucionado a partir de un gen antecesor común debido a la conservación de su estructura y función catalítica. Casi todas las quinasas contienen un dominio catalítico similar de 250-300 aminoácidos. Las quinasas se pueden clasificar en familias según los sustratos que fosforilan (por ejemplo, proteína tirosina, proteína-serina/treonina, lípidos, etc.). Se han identificado motivos de secuencias que corresponden de una forma general a cada una de estas familias (véase, por ejemplo, Hanks y Hunter, (1995), *FASEB J.* 9:576-596; Knighton et al., (1991), *Science* 253:407-414; Hiles et al., (1992), *Cell* 70:419-429; Kunz et al., (1993), *Cell* 73:585-596; Garcia-Bustos et al., (1994), *EMBO J.* 13:2352-2361).

25 Las quinasas JAK (quinasas Janus) son una familia de las proteínas citoplasmáticas tirosina quinasas que incluyen JAK1, JAK2, JAK3 y TYK2. Cada una de las quinasas JAK es selectiva de los receptores de determinadas citoquinas, aunque varias quinasas JAK se pueden ver afectadas por citoquinas o rutas de señalización concretas. Los estudios sugieren que JAK3 se asocia con la cadena gamma común ( $\gamma c$ ) de varios receptores de citoquinas. En particular, JAK3 se une selectivamente a receptores y forma parte de la ruta de señalización de citoquinas para IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15 y IL-21. JAK1 interactúa con, entre otros, los receptores de citoquinas IL-2, IL-4, IL-7, IL-9 y IL-21, mientras que JAK2 interactúa con, entre otros, los receptores de IL-9 y TNF- $\alpha$ . Tras la unión de determinadas citoquinas con sus receptores (por ejemplo, IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15 y IL-21), se produce la oligomerización del receptor, que da como resultado que las colas citoplásmicas de las quinasas JAK asociadas se acerquen entre sí y faciliten la trans-fosforilación de los restos tirosina de la quinasa JAK. Esta trans-fosforilación da como resultado la activación de la quinasa JAK.

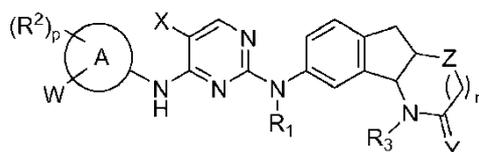
40 Las quinasas JAK fosforiladas se unen a varias proteínas STAT (transdutora de señal y activadora de transcripción). Las proteínas STAT, que son proteínas de unión al ADN activadas mediante la fosforilación de los restos tirosina, actúan tanto como moléculas de señalización y como factores de transcripción, y finalmente se unen a secuencias de ADN específicas presentes en los promotores de los genes sensibles a la citoquina (Leonard et al., (2000), *J. Allergy Clin. Immunol.* 105:877-888). La señalización JAK/STAT se ha implicado en la mediación de muchas respuestas inmunes anómalas tales como alergias, asma, enfermedades autoinmunes tales como rechazo al trasplante (aloinjerto), artritis reumatoide, esclerosis lateral amiotrófica y esclerosis múltiple, así como en neoplasias hematológicas tales como leucemia y linfomas. Para una revisión de la intervención farmacéutica de la ruta JAK/STAT véase Frank, (1999), *Mol. Med.* 5:432:456 y Seidel et al., (2000), *Oncogene* 19:2645-2656.

50 A la vista de las numerosas dolencias que podrían beneficiarse de un tratamiento que implicara la modulación de la ruta JAK, es evidente inmediatamente que nuevos compuestos que modulen las rutas JAK y métodos de utilizar dichos compuestos deberían proporcionar beneficios terapéuticos sustanciales a una amplia variedad de pacientes.

Sumario de la invención

55 Esta invención se dirige a 2,4-pirimidindiaminas sustituidas en N2 con carbamatos tricíclicos, tautómeros, N-óxidos, sus sales, y el uso de estos en métodos de tratamiento de dolencias en los que la modulación de la ruta JAK o la inhibición de las quinasas JAK, particularmente JAK2, sería terapéuticamente útil.

En una realización, la presente divulgación incluye compuestos de fórmula I:



60

así como tautómeros, N-óxidos y sales de los mismos, en las que:

el anillo A es arilo o heteroarilo;

5 n es 0 o 1;

p es 0, 1, 2 o 3 cuando el anillo A es arilo o heteroarilo monocíclico o p es 0, 1, 2, 3, 4, o 5 cuando el anillo A es arilo o heteroarilo bicíclico o tricíclico;

10 X se selecciona del grupo que consiste en alquilo, alquilo sustituido, hidroxilo, alcoxi, alcoxi sustituido, amino, amino sustituido, carboxilo, éster de carboxilo, ciano, halo, nitro, alqueno, alqueno sustituido, alquino, y alquino sustituido;

15 Y es O o S;

Z es O, S, o NH;

W es hidrógeno,  $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^4)\text{R}^5$ ,  $-\text{alq}-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^4)\text{R}^5$ ,  $-\text{N}(\text{R}^4)\text{SO}_2\text{R}^5$  o  $-\text{alq}-\text{N}(\text{R}^4)\text{SO}_2\text{R}^5$ ;

20  $-\text{alq}-$  se selecciona del grupo que consiste en un alqueno  $\text{C}_{1-6}$  de cadena lineal o ramificada, y un grupo alqueno  $\text{C}_{1-6}$  de cadena lineal o ramificada sustituido;

$\text{R}^1$  es hidrógeno o alquilo  $\text{C}_{1-3}$ ;

25 cada  $\text{R}^2$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo, alquilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, alqueno, alqueno sustituido, alquino, alquino sustituido, cicloalqueno, cicloalqueno sustituido, alquinoxilo, amino, amino sustituido, arilo, arilo sustituido, ariloxi, ariloxi sustituido, ciano, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalcoxi, cicloalcoxi sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroariloxi, heteroariloxi sustituido, heterocíclico, heterocíclico opcionalmente sustituido, heterocicliloxi, heterocicliloxi sustituido, aminocarbonilo, aminocarboniloxi, carboxilo, éster de carboxilo, (éster de carboxilo)oxi, nitro, halo, y oxo, en la que si  $\text{R}^2$  es oxo, entonces el sustituyente oxo está unido a una porción no aromática del anillo A; o

30  $\text{R}^3$  es hidrógeno o alquilo  $\text{C}_{1-3}$ ;

35  $\text{R}^4$  se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heterocíclico, heterocíclico opcionalmente sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, acilo y  $\text{M}^+$ , en la que  $\text{M}^+$  es un contraión seleccionado entre el grupo que consiste de  $\text{K}^+$ ,  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Li}^+$  y  $^+\text{N}(\text{R}^8)_4$ , en la que cada  $\text{R}^8$  es independientemente hidrógeno o alquilo, y el nitrógeno de  $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^4)\text{R}^5$  o  $-\text{N}(\text{R}^4)\text{SO}_2\text{R}^5$  es  $\text{N}^-$ ; y

40  $\text{R}^5$  se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, amino, alquilamino, dialquilamino, cicloalquilamino, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heterocíclico, heterocíclico opcionalmente sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, y acilo; o

45  $\text{R}^4$  y  $\text{R}^5$  junto con el átomo o átomos intervinientes a los que están unidos forman un grupo heterocíclico o heterocíclico sustituido.

Los ejemplos particulares de compuestos descritos incluyen, sin limitación, los seleccionados entre el grupo que consiste de:

50 5-Cloro-N4-[4-[2-[N-(ciclopropilsulfonyl)amino]etil]fenil]-N2-[(3aR,8aS)-2-oxo-3,3a,8,8a-tetrahydro-2H-indeno[1,2-d]oxazol-5-il]-2,4-pirimidindiamina;

5- Metil-N2-[(3aR,8aS)-2-oxo-3,3a,8,8a-tetrahydro-2H-indeno[1,2-d]oxazol-5-il]-N4-(2,2,4-trimetil-3-oxo-benz[1,4]oxazin-6-il)-2,4-pirimidindiamina;

55 N4-(2,2-Dimetil-3-oxo-4H-benz[1,4]oxazin-6-il)-5-metil-N2-[(3aR,8aS)-2-oxo-3,3a,8,8a-tetrahydro-2H-indeno[1,2-d]oxazol-5-il]-2,4-pirimidindiamina;

5-Metil-N4-(4-metil-3-oxo-2H-benz[1,4]tiazin-6-il)-N2-[(3aR,8aS)-2-oxo-3,3a,8,8a-tetrahydro-2H-indeno[1,2-d]oxazol-5-il]-2,4-pirimidindiamina;

60 5-Metil-N2-[(3aR,8aS)-2-oxo-3,3a,8,8a-tetrahydro-2H-indeno[1,2-d]oxazol-5-il]-N4-(2,2,4-trimetil-3-oxo-5-pirido[1,4]oxazin-6-il)-2,4-pirimidindiamina;

5-Metil-N4-(4-propil-3-oxo-2H-benz[1,4]oxazin-6-il)-N2-[(3aR,8aS)-2-oxo-3,3a,8,8a-tetrahydro-2H-indeno[1,2-d]oxazol-5-il]-2,4-pirimidindiamina;

5-Metil-N2-[(3aR,8aS)-2-oxo-3,3a,8,8a-tetrahydro-2H-indeno[1,2-d]oxazol-5-il]-N4-(2,2,4-trimetil-3-oxo-benz[1,4]tiazin-6-il)-2,4-pirimidindiamina;

65 5-Cloro-N4-[4-[N-(ciclopropilsulfonyl)amino]etil]fenil]-N2-[(3aR,8aS)-2-oxo-3,3a,8,8a-tetrahydro-2H-indeno[1,2-d]oxazol-5-il]-2,4-pirimidindiamina;

- 5-Metil-N2-[(3a*S*,8a*R*)-2-oxo-3,3a,8,8a-tetrahidro-2H-indeno[1,2-d]oxazol-5-il]-N4-(2,2,4-trimetil-3-oxo-benz[1,4]oxazin-6-il)-2,4-pirimidindiamina;
- 5-Cloro-N2-[(3a*S*,8a*R*)-2-oxo-3,3a,8,8a-tetrahidro-2H-indeno[1,2-d]oxazol-5-il]-N4-(2,2,4-trimetil-3-oxo-benz[1,4]oxazin-6-il)-2,4-pirimidindiamina;
- 5 N4-(2,2-Dimetil-4-etil-3-oxo-benz[1,4]oxazin-6-il)-5-metil-N2-[(3a*S*,8a*R*)-2-oxo-3,3a,8,8a-tetrahidro-2H-indeno[1,2-d]oxazol-5-il]-2,4-pirimidindiamina;
- 5-Cloro-N4-(2,2-dimetil-4-etil-3-oxo-benz[1,4]oxazin-6-il)-N2-[(3a*S*,8a*R*)-2-oxo-3,3a,8,8a-tetrahidro-2H-indeno[1,2-d]oxazol-5-il]-2,4-pirimidindiamina;
- 10 N4-(2,2-Dimetil-3-oxo-4H-benz[1,4]oxazin-6-il)-5-metil-N2-[(3a*S*,8a*R*)-2-oxo-3,3a,8,8a-tetrahidro-2H-indeno[1,2-d]oxazol-5-il]-2,4-pirimidindiamina;
- 5-Cloro-N4-[3-[[1,1-dimetiletil]amino]sulfonil]fenil]-N2-[(3a*S*,8a*R*)-2-oxo-3,3a,8,8a-tetrahidro-2H-indeno[1,2-d]oxazol-5-il]-2,4-pirimidindiamina;
- 15 N4-[4-[[*N*-(Ciclopropilsulfonil)amino]metil]fenil]-5-metil-N2-[(3a*S*,8a*R*)-2-oxo-3,3a,8,8a-tetrahidro-2H-indeno[1,2-d]oxazol-5-il]-2,4-pirimidindiamina;
- 5-Cloro-N4-[4-[[*N*-(ciclopropilsulfonil)amino]metil]fenil]-N2-[(3a*S*,8a*R*)-2-oxo-3,3a,8,8a-tetrahidro-2H-indeno[1,2-d]oxazol-5-il]-2,4-pirimidindiamina;
- 5-Cloro-N4-[4-[[*N*-(ciclopropilsulfonil)amino]metil]-2-metilfenil]-N2-[(3a*S*,8a*R*)-2-oxo-3,3a,8,8a-tetrahidro-2H-indeno[1,2-d]oxazol-5-il]-2,4-pirimidindiamina;
- 20 N4-[4-[[*N*-(Ciclopropilsulfonil)amino]metil]-2-metilfenil]-5-metil-N2-[(3a*S*,8a*R*)-2-oxo-3,3a,8,8a-tetrahidro-2H-indeno[1,2-d]oxazol-5-il]-2,4-pirimidindiamina;
- 5-Cloro-N4-(indan-4-il)-N2-[(3a*S*,8a*R*)-2-oxo-3,3a,8,8a-tetrahidro-2H-indeno[1,2-d]oxazol-5-il]-2,4-pirimidindiamina;
- 25 N4-(Indan-4-il)-5-metil-N2-[(3a*S*,8a*R*)-2-oxo-3,3a,8,8a-tetrahidro-2H-indeno[1,2-d]oxazol-5-il]-2,4-pirimidindiamina;
- 5-Cloro-N2-[(3a*S*,8a*R*)-2-oxo-3,3a,8,8a-tetrahidro-2H-indeno[1,2-d]oxazol-5-il]-N4-(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-il)-2,4-pirimidindiamina;
- 5-Metil-N2-[(3a*S*,8a*R*)-2-oxo-3,3a,8,8a-tetrahidro-2H-indeno[1,2-d]oxazol-5-il]-N4-(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-il)-2,4-pirimidindiamina;
- 30 N4-(1,4-Benzodioxan-5-il)-5-cloro-N2-[(3a*S*,8a*R*)-2-oxo-3,3a,8,8a-tetrahidro-2H-indeno[1,2-d]oxazol-5-il]-2,4-pirimidindiamina;
- N4-(1,4-Benzodioxan-5-il)-5-metil-N2-[(3a*S*,8a*R*)-2-oxo-3,3a,8,8a-tetrahidro-2H-indeno[1,2-d]oxazol-5-il]-2,4-pirimidindiamina;
- 5-Cloro-N4-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-4-il)-N2-[(3a*S*,8a*R*)-2-oxo-3,3a,8,8a-tetrahidro-2H-indeno[1,2-d]oxazol-5-il]-2,4-pirimidindiamina;
- 35 5-Fluoro-N2-[(3a*R*,8a*S*)-2-oxo-3,3a,8,8a-tetrahidro-2H-indeno[1,2-d]oxazol-5-il]-N4-[4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil]-2,4-pirimidindiamina;
- 5-Metil-N2-[(3a*R*,8a*S*)-2-oxo-3,3a,8,8a-tetrahidro-2H-indeno[1,2-d]oxazol-5-il]-N4-[4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil]-2,4-pirimidindiamina;
- 40 5-Metil-N2-[(3a*S*,8a*R*)-2-oxo-3,3a,8,8a-tetrahidro-2H-indeno[1,2-d]oxazol-5-il]-N4-[4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil]-2,4-pirimidindiamina;
- 5-Fluoro-N2-[(3a*R*,8a*S*)-2-oxo-3,3a,8,8a-tetrahidro-2H-indeno[1,2-d]oxazol-5-il]-N4-[4-[2-(piridin-4-il)etil]fenil]-2,4-pirimidindiamina;
- 5-Fluoro-N2-[(3a*S*,8a*R*)-2-oxo-3,3a,8,8a-tetrahidro-2H-indeno[1,2-d]oxazol-5-il]-N4-[4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil]-2,4-pirimidindiamina;
- 45 5-Metil-N2-[(3a*R*,8a*S*)-2-oxo-3,3a,8,8a-tetrahidro-2H-indeno[1,2-d]oxazol-5-il]-N4-[4-(piridin-3-ilmetoxi)fenil]-2,4-pirimidindiamina;
- 5-Metil-N2-[(3a*S*,8a*R*)-2-oxo-3,3a,8,8a-tetrahidro-2H-indeno[1,2-d]oxazol-5-il]-N4-[4-(piridin-3-ilmetoxi)fenil]-2,4-pirimidindiamina;
- 5-Fluoro-N2-[(3a*S*,8a*R*)-2-oxo-3,3a,8,8a-tetrahidro-2H-indeno[1,2-d]oxazol-5-il]-N4-[4-[2-(piridin-4-il)etil]fenil]-2,4-pirimidindiamina;
- 50 5-Cloro-N4-(indan-4-il)-5-metil-N2-[(3a*R*,8a*S*)-2-oxo-3,3a,8,8a-tetrahidro-2H-indeno[1,2-d]oxazol-5-il]-2,4-pirimidindiamina;
- N4-(Indan-4-il)-5-metil-N2-[(3a*R*,8a*S*)-2-oxo-3,3a,8,8a-tetrahidro-2H-indeno[1,2-d]oxazol-5-il]-2,4-pirimidindiamina;
- 55 5-Cloro-N2-[(3a*R*,8a*S*)-2-oxo-3,3a,8,8a-tetrahidro-2H-indeno[1,2-d]oxazol-5-il]-N4-(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-il)-2,4-pirimidindiamina;
- 5-Metil-N2-[(3a*R*,8a*S*)-2-oxo-3,3a,8,8a-tetrahidro-2H-indeno[1,2-d]oxazol-5-il]-N4-(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-il)-2,4-pirimidindiamina;
- 5-Metil-N2-[(4a*R*,9a*S*)-3-oxo-2,3,4,4a,9,9a-hexahidroindeno[2,1-b][1,4]oxazin-6-il]-N4-(2,2,4-trimetil-3-oxo-benz[1,4]oxazin-6-il)-2,4-pirimidindiamina;
- 60 N4-[4-[[*N*-(Ciclopropilsulfonil)amino]metil]fenil]-5-metil-N2-[(4a*R*,9a*S*)-3-oxo-2,3,4,4a,9,9a-hexahidroindeno[2,1-b][1,4]oxazin-6-il]-2,4-pirimidindiamina; y
- 5-Cloro-N4-[4-[[*N*-(ciclopropilsulfonil)amino]metil]fenil]-N2-[(4a*R*,9a*S*)-3-oxo-2,3,4,4a,9,9a-hexahidroindeno[2,1-b][1,4]oxazin-6-il]-2,4-pirimidindiamina.
- 65

En otra realización se describe una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención.

En otra realización, se describe un compuesto de la invención o una formulación farmacéutica que comprende un compuesto de la invención para su uso en un método para inhibir una actividad de una quinasa JAK.

5 En otra realización, la presente invención proporciona un método *ex vivo* para inhibir la actividad de una quinasa JAK, que comprende poner en contacto *in vitro* una quinasa JAK, tales como JAK2 o JAK3, con una cantidad de un compuesto de la presente invención o la formulación farmacéutica que comprende un compuesto de la invención para inhibir una actividad de la quinasa JAK.

10 En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de la invención o una formulación farmacéutica que comprende un compuesto de la invención para su uso en un método para tratar una enfermedad o dolencia en un sujeto asociada con la actividad de JAK2 seleccionada entre el grupo que consiste de leucemia, linfoma, mieloma múltiple, rechazo de trasplante, aplicaciones de trasplante de médula ósea, enfermedades autoinmunes, inflamación, trastornos mieloproliferativos, trastorno de policitemia vera, trastorno de trombocitopenia esencial y mielofibrosis primaria.

15 Un experto en la materia apreciará que las realizaciones resumidas anteriormente se pueden usar conjuntamente en cualquier combinación adecuada para generar realizaciones no citadas expresamente en lo anterior de forma que dichas realizaciones se consideren parte de la presente invención.

## 20 Descripción detallada

### Introducción

25 La presente divulgación se refiere, en parte, a 2,4-pirimidindiaminas sustituidas en N2 con carbamatos tricíclicos, y a las composiciones y métodos que usan dichos compuestos en el tratamiento de dolencias en las que es terapéuticamente útil la modulación de la ruta JAK o la inhibición de las quinasas JAK.

### Definiciones

30 Tal como se usa en el presente documento, se deberán aplicar las siguientes definiciones salvo que se indique de otra forma.

35 "Alquilo" se refiere a grupos hidrocarbilo monovalentes saturados alifáticos que tienen de 1 a 10 átomos de carbono y preferentemente de 1 a 6 átomos de carbono. Este término incluye, a modo de ejemplo, grupos hidrocarbilo lineales y ramificados tales como metilo (CH<sub>3</sub>-), etilo (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>-), n-propilo (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-), isopropilo ((CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH-), n-butilo (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-), isobutilo ((CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>-), sec-butilo ((CH<sub>3</sub>)(CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>)CH-), t-butilo ((CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C-), n-pentilo (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-), y neopentilo ((CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CCH<sub>2</sub>-). Proporcionados a modo de ejemplo, también, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo n-propilo e isopropilo también están representados por la expresión alquilo C<sub>1-3</sub>. Términos análogos que indican intervalos numéricos mayores de átomos de carbono son representativos de cualquier hidrocarbilo lineal o ramificado comprendido en el intervalo numérico. Esta inclusividad se aplica al resto de términos hidrocarbilo que incluyen dichos intervalos numéricos.

45 "Alquilenos" se refiere a grupos hidrocarburo divalentes saturados alifáticos que tienen preferentemente de 1 a 6 y más preferentemente de 1 a 3 átomos de carbono que son tanto de cadena lineal como de cadena ramificada. Este término se ilustra por grupos tales como metileno (-CH<sub>2</sub>-), etileno (-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-), n-propileno (-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-), isopropileno (-CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)-) o (-CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>-).

50 "Alquilenos sustituidos" se refiere a un grupo alquilenos que tiene de 1 a 3 átomos de hidrógeno sustituidos por sustituyentes que se han descrito para los átomos de hidrógeno en la definición de "sustituido" siguiente.

"Alcoxi" se refiere al grupo -O-alquilo, en el que alquilo es como se ha definido en el presente documento. Alcoxi incluye, a modo de ejemplo, metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, t-butoxi, sec-butoxi y n-pentoxi.

55 "Acilo" se refiere a los grupos H-C(O)-, alquilo-C(O)-, alquilo-C(O)- sustituido, alqueno-C(O)-, alqueno-C(O)- sustituido, alquino-C(O)-, alquino-C(O)- sustituido, cicloalquilo-C(O)-, cicloalquilo-C(O)-, cicloalqueno-C(O)-, cicloalqueno-C(O)- sustituido, arilo-C(O)-, arilo-C(O)- sustituido, heteroarilo-C(O)-, heteroarilo-C(O)- sustituido, heterocíclico-C(O)-, y heterocíclico-C(O)- sustituido, en las que alquilo, alquilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, alquino, alquino sustituido, alquino sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalqueno, cicloalqueno sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico, y heterocíclico sustituido son como se definen en el presente documento. A modo de ejemplo, "acilo" incluye el grupo "acetilo" CH<sub>3</sub>C(O)-.

"Amino" se refiere al grupo -NH<sub>2</sub>.

65 "Amino sustituido" se refiere a -NR<sup>21</sup>R<sup>22</sup>, en la que R<sup>21</sup> y R<sup>22</sup> se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste de hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, alquino, alquino sustituido, arilo, arilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalqueno, cicloalqueno sustituido, heteroarilo, heteroarilo

sustituido, heterocíclico, y heterocíclico sustituido y en el que  $R^{21}$  y  $R^{22}$  se unen opcionalmente entre sí junto con el átomo de nitrógeno unido a los mismos para formar un grupo heterocíclico o heterocíclico sustituido, y en las que alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo, cicloalquenilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico, y heterocíclico sustituido son como se definen en el presente documento.

"Aminocarbonilo" se refiere al grupo  $-C(O)NR^{21}R^{22}$ , en la que  $R^{21}$  y  $R^{22}$  se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste de hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, arilo, arilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo, cicloalquenilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico, y heterocíclico sustituido y en el que  $R^{21}$  y  $R^{22}$  se unen opcionalmente entre sí junto con el átomo de nitrógeno unido a los mismos para formar un grupo heterocíclico o heterocíclico sustituido, y en las que alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo, cicloalquenilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico, y heterocíclico sustituido son como se definen en el presente documento.

"Aminocarboniloxi" se refiere al grupo  $-O-C(O)NR^{21}R^{22}$ , en la que  $R^{21}$  y  $R^{22}$  se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste de hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, arilo, arilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo, cicloalquenilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico, y heterocíclico sustituido y en el que  $R^{21}$  y  $R^{22}$  se unen opcionalmente entre sí junto con el átomo de nitrógeno unido a los mismos para formar un grupo heterocíclico o heterocíclico sustituido, y en las que alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo, cicloalquenilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico y heterocíclico sustituido son como se definen en el presente documento.

"Arilo" o "Ar" se refiere a un grupo carbocíclico monovalente aromático de 6 a 15 átomos de carbono que tienen un anillo simple (por ejemplo, fenilo) o varios anillos condensados (por ejemplo, naftilo o antrilo) cuyos anillos condensados pueden ser o no ser aromáticos (por ejemplo, 2-benzoxazolinona, 2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona-7-ilo o 9,10-dihidrofenantreno), siempre que el punto de unión sea a través de un átomo del grupo arilo aromático. Los grupos arilo preferidos incluyen fenilo y naftilo.

"Ariloxi" se refiere al grupo -O-arilo, en el que arilo es como se ha definido en el presente documento, incluyendo, a modo de ejemplo, fenoxi y naftoxi.

"Alquenilo" se refiere a grupos hidrocarbilo de cadena lineal o ramificada que tienen de 2 a 6 átomos de carbono y preferentemente de 2 a 4 átomos de carbono y que tienen como mínimo 1 y preferentemente de 1 a 2 sitios de insaturación debido a doble enlace. Dichos grupos se ilustran, por ejemplo, por vinilo, alilo, y but-3-en-1-ilo. Se han incluido en este término los isómeros cis y trans o las mezclas de estos isómeros.

"Alquinilo" se refiere a grupos hidrocarbilo lineales o ramificados que tienen de 2 a 6 átomos de carbono y preferentemente de 2 a 3 átomos de carbono y que tienen como mínimo 1 y preferentemente de 1 a 2 sitios de insaturación debido a triple enlace. Los ejemplos de dichos grupos alquinilo incluyen acetilenilo ( $-C\equiv CH$ ), y propargilo ( $-CH_2C\equiv CH$ ).

"Alquiniloxi" se refiere al grupo -O-alquinilo, en el que alquinilo es como se ha definido en el presente documento. Alquiniloxi incluye, a modo de ejemplo, etiniloxi y propiniloxi.

"Carboxilo", "carboxi" o "carboxilato" se refiere a  $-CO_2H$  o sus sales.

"Éster de carboxilo" o "éster de carboxi" se refiere a los grupos  $-C(O)O$ -alquilo, alquilo- $C(O)O$  sustituido,  $-C(O)O$ -alquenilo,  $-C(O)O$ -alquenilo sustituido,  $-C(O)O$ -alquinilo,  $-C(O)O$ -alquinilo sustituido,  $-C(O)O$ -arilo,  $-C(O)O$ -arilo sustituido,  $-C(O)O$ -cicloalquilo,  $-C(O)O$ -cicloalquilo sustituido,  $-C(O)O$ -cicloalquenilo,  $-C(O)O$ -cicloalquenilo sustituido,  $-C(O)O$ -heteroarilo,  $-C(O)O$ -heteroarilo sustituido,  $-C(O)O$ -heterocíclico, y  $-C(O)O$ -heterocíclico sustituido, en las que alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo, cicloalquenilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico, y heterocíclico sustituido son como se definen en el presente documento.

"(Éster de carboxilo)oxi" o "carbonato" se refiere a los grupos  $-O-C(O)O$ -alquilo,  $-O-C(O)O$ -alquilo sustituido,  $-O-C(O)O$ -alquenilo,  $-O-C(O)O$ -alquenilo sustituido,  $-O-C(O)O$ -alquinilo,  $-O-C(O)O$ -alquinilo sustituido,  $-O-C(O)O$ -arilo,  $-O-C(O)O$ -arilo sustituido,  $-O-C(O)O$ -cicloalquilo,  $-O-C(O)O$ -cicloalquilo sustituido,  $-O-C(O)O$ -cicloalquenilo,  $-O-C(O)O$ -cicloalquenilo sustituido,  $-O-C(O)O$ -heteroarilo,  $-O-C(O)O$ -heteroarilo sustituido,  $-O-C(O)O$ -heterocíclico, y  $-O-C(O)O$ -heterocíclico sustituido, en las que alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo, cicloalquenilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico, y heterocíclico sustituido son como se definen en el presente documento.

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

5 "Cicloalquilo" se refiere a grupos alquilo cíclicos de 3 a 10 átomos de carbono que tienen anillos cíclicos simples o múltiples incluyendo sistemas de anillos condensados, en forma de puente, y de tipo espiro. Los ejemplos de grupos cicloalquilo adecuados incluyen, por ejemplo, adamantilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclooctilo.

"Cicloalquilalquilo" se refiere a un grupo cicloalquil-alquileo, por ejemplo ciclopropil-CH<sub>2</sub>- donde el cicloalquilo está unido a la estructura precursora mediante un grupo alquileo enlazador divalente.

10 "Cicloalqueno" se refiere a grupos alquilo cíclicos no aromáticos de 3 a 10 átomos de carbono que tienen anillos simples o múltiples, y que tienen al menos un doble enlace y preferentemente de 1 a 2 dobles enlaces.

"Cicloalcoxi" se refiere a -O-cicloalquilo.

15 "Halo" o "halógeno" se refiere a flúor, cloro, bromo, y yodo y es preferentemente flúor o cloro.

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

20 "Heteroarilo" se refiere a un grupo aromático de 1 a 10 átomos de carbono y de 1 de 4 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste de oxígeno, nitrógeno, y azufre dentro del anillo. Dichos grupos heteroarilo pueden tener un anillo simple (por ejemplo, piridinilo, imidazolilo o furilo) o múltiples anillos condensados (por ejemplo, indolizínilo, quinolinilo, bencimidazolilo o benzotienilo), en los que los anillos condensados pueden ser o no ser aromáticos y/o incluir un heteroátomo, siempre que el punto de unión sea a través de un átomo del grupo heteroarilo aromático. En una realización, el(los) átomo(s) de nitrógeno y/o azufre del anillo del grupo heteroarilo están opcionalmente oxidados para proporcionar los restos de N-óxido (N→O), sulfinilo o sulfonilo. Los heteroarilos preferidos incluyen piridinilo, pirrolilo, indolilo, tiofenilo y furanilo.

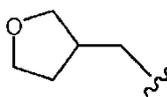
"Heteroariloxi" se refiere a -O-heteroarilo.

30 "Heterociclo", "heterocíclico," "heterocicloalquilo," y "heterociclilo" se refiere a un grupo saturado o insaturado que tiene un solo anillo o varios anillos condensados, incluyendo sistemas de anillos condensados y en forma de espiro, y que tienen de 3 a 15 átomos de anillo, incluyendo de 1 a 4 heteroátomos. Estos anillos se seleccionan del grupo que consiste de nitrógeno, azufre, u oxígeno, en los que, en sistemas de anillos condensados, uno o más de los anillos puede ser cicloalquilo, arilo, o heteroarilo, siempre que el punto de unión sea a través del anillo no aromático.

35 En una realización, el(los) átomo(s) de nitrógeno y/o azufre del grupo heterocíclico están opcionalmente oxidados para proporcionar los restos de N-óxido, -S(=O)-, o -SO<sub>2</sub>-.

"Heterocicloalquilalquilo" se refiere a un grupo heterociclilo unido a la estructura precursora mediante un enlazador de alquileo, por ejemplo (tetrahydrofuran-3-il)metil-:

40



45 Los ejemplos de heterociclo y heteroarilo incluyen, pero no se limitan a, azetidina, pirrol, imidazol, pirazol, piridina, pirazina, pirimidina, piridazina, indozilina, isoindol, indol, dihidroindol, indazol, purina, quinolizina, isoquinolina, quinolina, ftalazina, naftilpiridina, quinoxalina, quinazolina, cinolina, pteridina, carbazol, carbolina, fenantridina, acridina, fenantrolina, isotiazol, fenazina, isoxazol, fenoxazina, fenotiazina, imidazolidina, imidazolina, piperidina, piperazina, indolina, ftalimida, 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina, 4,5,6,7-tetrahydrobenzo[b]tiofeno, tiazol, tiazolidina, tiofeno, benzo[b]tiofeno, morfolinilo, tiomorfolinilo (también denominado como tiamorfolinilo), 1,1-dioxotiomorfolinilo, piperidinilo, pirrolidina y tetrahydrofuranilo.

50

"Heterocicliloxi" se refiere al grupo -O-heterociclilo.

"Nitro" se refiere al grupo -NO<sub>2</sub>.

55 "Oxo" se refiere al átomo (=O).

60 "Radical oxi" se refiere a -O• (también designado como →O), es decir, un radical oxígeno con un enlace simple. A modo de ejemplo, Los N-óxidos son átomos de nitrógeno con un radical oxi. Un ejemplo específico es cuando R<sup>2a</sup>, R<sup>2b</sup>, R<sup>4a</sup> y R<sup>4b</sup> son metilo, n es 1 y R<sup>3</sup> es un radical oxi, es decir, cuando el anillo que incluye R<sup>2a</sup>, R<sup>2b</sup>, R<sup>4a</sup>, R<sup>4b</sup> y R<sup>3</sup> es 2,2,6,6-tetrametilpiperidin-N-óxido (habitualmente conocido como TEMPO).

A menos que se indique lo contrario, la nomenclatura de los sustituyentes que no se ha definido de forma explícita en el presente documento se consigue a partir de la denominación de la parte final de la funcionalidad, seguido de la

funcionalidad adyacente en dirección al punto de unión. Por ejemplo, el sustituyente "arilalquiloicarbonilo" se refiere al grupo (aril)-(alquil)-O-C(O)-.

El término "sustituido," cuando se utiliza para modificar un grupo o radical específico, significa que uno o más átomos de hidrógeno del grupo o radical especificado, cada uno independientemente entre sí, está sustituido por grupos sustituyentes iguales o diferentes como se define a continuación. A modo de ejemplo, un grupo pirrolidinilo de un compuesto de la invención puede estar sustituido o no sustituido. Un ejemplo específico de una pirrolidina sustituida es cuando  $R^{2a}$ ,  $R^{2b}$  son metilo,  $R^3$ ,  $R^{4a}$  y  $R^{4b}$  son H, y n es 0, es decir, cuando el anillo que incluye  $R^{2a}$ ,  $R^{2b}$ ,  $R^3$ ,  $R^{4a}$  y  $R^{4b}$  es 2,2-dimetilpirrolidinilo.

Los grupos sustituyentes para sustituir uno o más átomos de hidrógeno (cualesquiera dos átomos de hidrógeno en un único átomo de carbono se puede sustituir por =O, =NR<sup>70</sup>, =N-OR<sup>70</sup>, =N<sub>2</sub> o =S) en los átomos de carbono saturados del grupo o radical especificado son, salvo que se especifique otra cosa, -R<sup>60</sup>, halo, =O, -OR<sup>70</sup>, -SR<sup>70</sup>, -NR<sup>80</sup>R<sup>80</sup>, trihalometilo, -CN, -OCN, -SCN, -NO, -NO<sub>2</sub>, =N<sub>2</sub>, -N<sub>3</sub>, -SO<sub>2</sub>R<sup>70</sup>, -SO<sub>2</sub>O<sup>+</sup>M<sup>+</sup>, -SO<sub>2</sub>OR<sup>70</sup>, -OSO<sub>2</sub>R<sup>70</sup>, -OSO<sub>2</sub>O<sup>-</sup>M<sup>+</sup>, -OSO<sub>2</sub>OR<sup>70</sup>, -P(O)(O<sup>-</sup>)<sub>2</sub>(M<sup>+</sup>)<sub>2</sub>, -P(O)(OR<sup>70</sup>)O<sup>+</sup>M<sup>+</sup>, -P(O)(OR<sup>70</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)R<sup>70</sup>, -C(S)R<sup>70</sup>, -C(NR<sup>70</sup>)R<sup>70</sup>, -C(O)O<sup>+</sup>M<sup>+</sup>, -C(O)OR<sup>70</sup>, -C(S)OR<sup>70</sup>, -C(O)NR<sup>80</sup>R<sup>80</sup>, -C(NR<sup>70</sup>)NR<sup>80</sup>R<sup>80</sup>, -OC(O)R<sup>70</sup>, -OC(S)R<sup>70</sup>, -OC(O)O<sup>+</sup>M<sup>+</sup>, -OC(O)OR<sup>70</sup>, -OC(S)OR<sup>70</sup>, -NR<sup>70</sup>C(O)R<sup>70</sup>, -NR<sup>70</sup>C(S)R<sup>70</sup>, -NR<sup>70</sup>CO<sub>2</sub><sup>+</sup>M<sup>+</sup>, -NR<sup>70</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>70</sup>, -NR<sup>70</sup>C(S)OR<sup>70</sup>, -NR<sup>70</sup>C(O)NR<sup>80</sup>R<sup>80</sup>, -NR<sup>70</sup>C(NR<sup>70</sup>)R<sup>70</sup> y -NR<sup>70</sup>C(NR<sup>70</sup>)NR<sup>80</sup>R<sup>80</sup>, donde R<sup>60</sup> se selecciona del grupo que consiste de alquilo, cicloalquilo, heteroalquilo, heterocicloalquilalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo y heteroarilalquilo sustituido, cada R<sup>70</sup> es independientemente hidrógeno o R<sup>60</sup>, cada R<sup>80</sup> es independientemente R<sup>70</sup> o alternativamente, dos R<sup>80</sup>, tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo de heterocicloalquilo de 5, 6 o 7 miembros que opcionalmente puede incluir de 1 a 4 heteroátomos adicionales iguales o diferentes seleccionados del grupo que consiste en O, N y S, de los que N puede tener una sustitución -H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>; y cada M<sup>+</sup> es un contraión con una única carga neta positiva. Cada M<sup>+</sup> puede ser independientemente, por ejemplo, un ion alcalino, tal como K<sup>+</sup>, Na<sup>+</sup>, Li<sup>+</sup>; un ion amonio, como <sup>+</sup>N(R<sup>60</sup>)<sub>4</sub>; o un ion alcalinotérreo, como [Ca<sup>2+</sup>]<sub>0,5</sub>, [Mg<sup>2+</sup>]<sub>0,5</sub>, o [Ba<sup>2+</sup>]<sub>0,5</sub> ("el subíndice 0,5 significa, por ejemplo, que uno de los contraiones de dichos iones alcalinotérreos divalentes puede ser una forma ionizada de un compuesto de la invención y el otro un contraión típico como cloruro, o dos compuestos de la invención ionizados pueden servir como contraiones de dichos iones alcalinotérreos divalentes, o un compuesto de la invención doblemente ionizado puede servir como contraión de dichos iones alcalinotérreos divalentes). Como ejemplos específicos, se entiende que -NR<sup>80</sup>R<sup>80</sup> incluye -NH<sub>2</sub>, -NH-alquilo, N-pirrolidinilo, N-piperazinilo, 4N-metilpiperazin-1-ilo y N-morfolinilo.

Los grupos sustituyentes de los átomos de hidrógeno o los átomos de carbono insaturados de los grupos alqueno, cicloalqueno, alquino, arilo y heteroarilo son, salvo que se especifique otra cosa, -R<sup>60</sup>, halo, -O-M<sup>+</sup>, -OR<sup>70</sup>, -SR<sup>70</sup>, -S<sup>-</sup>M<sup>+</sup>, -NR<sup>80</sup>R<sup>80</sup>, trihalometilo, -CF<sub>3</sub>, -CN, -OCN, -SCN, -NO, -NO<sub>2</sub>, -N<sub>3</sub>, -SO<sub>2</sub>R<sup>70</sup>, -SO<sub>3</sub><sup>-</sup>M<sup>+</sup>, -SO<sub>3</sub>R<sup>70</sup>, -OSO<sub>2</sub>R<sup>70</sup>, -OSO<sub>3</sub><sup>-</sup>M<sup>+</sup>, -OSO<sub>3</sub>R<sup>70</sup>, -PO<sub>3</sub><sup>2-</sup>(M<sup>+</sup>)<sub>2</sub>, -P(O)(OR<sup>70</sup>)O<sup>+</sup>M<sup>+</sup>, -P(O)(OR<sup>70</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)R<sup>70</sup>, -C(S)R<sup>70</sup>, -C(NR<sup>70</sup>)R<sup>70</sup>, -CO<sub>2</sub><sup>+</sup>M<sup>+</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>70</sup>, -C(S)OR<sup>70</sup>, -C(O)NR<sup>80</sup>R<sup>80</sup>, -C(NR<sup>70</sup>)NR<sup>80</sup>R<sup>80</sup>, -OC(O)R<sup>70</sup>, -OC(S)R<sup>70</sup>, -OCO<sub>2</sub><sup>+</sup>M<sup>+</sup>, -OCO<sub>2</sub>R<sup>70</sup>, -OC(S)OR<sup>70</sup>, -NR<sup>70</sup>C(O)R<sup>70</sup>, -NR<sup>70</sup>C(S)R<sup>70</sup>, -NR<sup>70</sup>CO<sub>2</sub><sup>+</sup>M<sup>+</sup>, -NR<sup>70</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>70</sup>, -NR<sup>70</sup>C(S)OR<sup>70</sup>, -NR<sup>70</sup>C(O)NR<sup>80</sup>R<sup>80</sup>, -NR<sup>70</sup>C(NR<sup>70</sup>)R<sup>70</sup> y -NR<sup>70</sup>C(NR<sup>70</sup>)NR<sup>80</sup>R<sup>80</sup>, en las que R<sup>60</sup>, R<sup>70</sup>, R<sup>80</sup> y M<sup>+</sup> son como se han definido anteriormente, siempre que en el caso del alqueno o alquino sustituido, los sustituyentes no sean -O-M<sup>+</sup>, -OR<sup>70</sup>, -SR<sup>70</sup>, o -S<sup>-</sup>M<sup>+</sup>.

Los grupos sustituyentes para sustituir los átomos de hidrógeno o los átomo de nitrógeno en los grupos heterocíclicos "sustituidos" son, salvo que se especifique otra cosa, -R<sup>60</sup>, -O-M<sup>+</sup>, -OR<sup>70</sup>, -SR<sup>70</sup>, -S<sup>-</sup>M<sup>+</sup>, -NR<sup>80</sup>R<sup>80</sup>, trihalometilo, -CF<sub>3</sub>, -CN, -NO, -NO<sub>2</sub>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>70</sup>, -S(O)<sub>2</sub>O<sup>+</sup>M<sup>+</sup>, -S(O)<sub>2</sub>OR<sup>70</sup>, -OS(O)<sub>2</sub>R<sup>70</sup>, -OS(O)<sub>2</sub>O<sup>+</sup>M<sup>+</sup>, -OS(O)<sub>2</sub>OR<sup>70</sup>, -P(O)(O<sup>-</sup>)<sub>2</sub>(M<sup>+</sup>)<sub>2</sub>, -P(O)(OR<sup>70</sup>)O<sup>+</sup>M<sup>+</sup>, -P(O)(OR<sup>70</sup>)(OR<sup>70</sup>), -C(O)R<sup>70</sup>, -C(S)R<sup>70</sup>, -C(NR<sup>70</sup>)R<sup>70</sup>, -C(O)OR<sup>70</sup>, -C(S)OR<sup>70</sup>, -C(O)NR<sup>80</sup>R<sup>80</sup>, -C(NR<sup>70</sup>)NR<sup>80</sup>R<sup>80</sup>, -OC(O)R<sup>70</sup>, -OC(S)R<sup>70</sup>, -OC(O)OR<sup>70</sup>, -OC(S)OR<sup>70</sup>, -NR<sup>70</sup>C(O)R<sup>70</sup>, -NR<sup>70</sup>C(S)R<sup>70</sup>, -NR<sup>70</sup>C(O)OR<sup>70</sup>, -NR<sup>70</sup>C(S)OR<sup>70</sup>, -NR<sup>70</sup>C(O)NR<sup>80</sup>R<sup>80</sup>, -NR<sup>70</sup>C(NR<sup>70</sup>)R<sup>70</sup> y -NR<sup>70</sup>C(NR<sup>70</sup>)NR<sup>80</sup>R<sup>80</sup>, en las que R<sup>60</sup>, R<sup>70</sup>, R<sup>80</sup> y M<sup>+</sup> son como se han definido anteriormente.

En una realización preferida, un grupo que está sustituido por 1, 2, 3, o 4 sustituyentes, 1, 2, o 3 sustituyentes, 1 o 2 sustituyentes, o 1 sustituyente.

Se entiende que en todos los grupos sustituidos definidos anteriormente, los polímeros obtenidos definiendo sustituyentes con sustituyentes adicionales a ellos mismos (por ejemplo, arilo sustituido que tiene como sustituyente un grupo arilo que está él mismo sustituido con un grupo arilo sustituido, que está adicionalmente sustituido por un grupo sustituido, y así sucesivamente) no están previstos para su inclusión en el presente documento. En esos casos, el número máximo de estas sustituciones sucesivas es tres. Por ejemplo, las sustituciones en serie de los grupos arilo sustituidos están limitados a -arilo sustituido-(arilo sustituido)-arilo sustituido.

"Estereoisómero" y "estereoisómeros" se refiere a compuestos que tienen la misma conectividad atómica pero diferentes disposiciones en el espacio. Los estereoisómeros incluyen isómeros cis-trans, isómeros E y Z, enantiómeros, y diastereómeros. Los compuestos de la presente invención, o sus sales farmacéuticamente aceptables pueden contener uno o más centros asimétricos y pueden dar lugar, por lo tanto, a enantiómeros, diastereómeros, y otras formas estereoisoméricas que se puedan definir, en función de su estereoquímica absoluta, como (R)- o (S)- o, como (D)- o (L)- para aminoácidos. La presente invención pretende incluir todos esos posibles isómeros, así como sus formas racémicas y ópticamente puras. Los isómeros ópticamente activos (+) y (-), (R)- y

(S)-, o (D)- y (L)-, pueden prepararse con sintones quirales o reactivos quirales, o resolverse mediante técnicas convencionales, tales como HPLC utilizando una columna quiral. Cuando los compuestos descritos en el presente documento contienen dobles enlaces olefínicos u otros centros de asimetría geométrica, y salvo que se especifique otra cosa, está previsto que los compuestos incluyan ambos isómeros geométricos E y Z.

"Tautómero" se refiere a la forma alternativa de una molécula que solamente se diferencia en la unión electrónica de los átomos y/o la posición de un protón, tal como tautómeros enol-ceto e imina-enamina, o las formas tautómeras de los grupos heteroarilo que contienen una disposición -N=C(H)-NH-átomo del anillo, tales como pirazoles, imidazoles, bencimidazoles, triazoles, y tetrazoles. Una persona normalmente experta en la materia reconocerá que son posibles otras disposiciones tautoméricas de los átomos del anillo.

"Paciente" o "Sujeto" se refieren a animales humanos y no humanos, especialmente mamíferos.

"Sal farmacéuticamente aceptables" se refiere a las sales farmacéuticamente aceptables de los análogos de hormonas tiroideas, en el que las sales se derivan de una variedad de contraiones orgánicos e inorgánicos bien conocidos en la materia e incluyen, solamente a modo de ejemplo, sodio, potasio, calcio, magnesio, amonio y tetraalquilamonio; y cuando la molécula contiene una funcionalidad básica, las sales de ácidos orgánicos o inorgánicos, tales como clorhidrato, bromhidrato, tartrato, mesilato, acetato, maleato u oxalato.

"Cantidad farmacéuticamente eficaz" y "cantidad terapéuticamente eficaz" se refieren a una cantidad de un compuesto suficiente para tratar un trastorno o enfermedad específicos o uno o más de sus síntomas y/o para prevenir la aparición de la enfermedad o el trastorno. En referencia a trastornos proliferativos tumorigénicos, una cantidad terapéuticamente o farmacéuticamente eficaz comprende una cantidad suficiente para, entre otras cosas, hacer que el tumor se encoja o disminuya la velocidad de crecimiento del tumor.

"Solvato" se refiere a un complejo formado por la combinación de moléculas de disolvente con moléculas o iones del soluto. El disolvente puede ser un compuesto orgánico o inorgánico, un compuesto inorgánico, o una mezcla de ambos. Algunos ejemplos de disolventes incluyen, pero no se limitan a, metanol, N,N-dimetilformamida, tetrahidrofurano, dimetilsulfóxido, y agua.

"Tratar" o "tratamiento" tal como se usa en el presente documento cubren el tratamiento de la enfermedad o dolencia de interés en un mamífero, preferentemente un ser humano, que tiene la enfermedad o dolencia de interés, e incluye:

- (i) prevenir la aparición de una enfermedad o dolencia en un mamífero, en particular, cuando dicho mamífero tiene predisposición hacia la enfermedad, pero aún no ha sido diagnosticado de la misma;
- (ii) inhibir la enfermedad o dolencia, *es decir*, detener su desarrollo;
- (iii) aliviar la enfermedad o dolencia, *es decir*, producir la regresión de la enfermedad o dolencia; o
- (iv) estabilizar la enfermedad o dolencia.

Tal como se usa en el presente documento, los términos "enfermedad" y "dolencia" se pueden utilizar de forma indistinta en que la afección o dolencia puede no tener un agente causante conocido (de forma que su etiología aún no se ha elaborado) y por tanto aún no se ha reconocido como una enfermedad sino solamente como un estado o síndrome indeseable, en el que los clínicos han identificado un conjunto de síntomas más o menos específico.

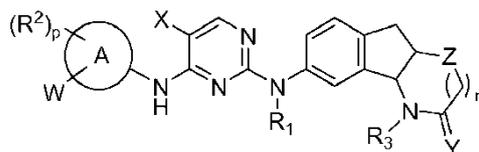
A menos que se indique lo contrario, la nomenclatura de los sustituyentes que no se ha definido de forma explícita en el presente documento se consigue a partir de la denominación de la parte final de la funcionalidad, seguido de la funcionalidad adyacente en dirección al punto de unión. Por ejemplo, el sustituyente "arilalquiloxicarbonilo" se refiere al grupo (aril)-(alquil)-O-C(O)-.

De manera similar, se entiende que las definiciones anteriores no están previstas para incluir modelos de sustitución no permisibles (por ejemplo, metilo sustituido con 5 grupos flúor). Un experto en la materia reconoce fácilmente dichos modelos de sustitución no permisibles.

## Compuestos

La presente invención se dirige a 2,4-pirimidindiaminas sustituidas en N2 con carbamatos tricíclicos, tautómeros, N-óxidos, sus sales, métodos para preparar los compuestos, y su uso en métodos de tratamiento de dolencias en los que el direccionamiento de la ruta JAK o la inhibición de las quinasas JAK, particularmente JAK2, son terapéuticamente útiles. Estas dolencias incluyen, pero no se limitan a, enfermedades y trastornos debilitantes y fatales que afectan tanto a niños como adultos. Los ejemplos de estas dolencias incluyen enfermedades oncológicas tales como leucemia, incluyendo leucemia y linfoma infantiles; dolencias autoinmunes, tales como rechazo al trasplante; y otras dolencias descritas en el presente documento. Dada la gravedad y el sufrimiento causado por estas dolencias, es fundamental que se desarrollen nuevos tratamientos para tratar estas dolencias.

En un aspecto, la presente divulgación se refiere a un compuesto de acuerdo con la fórmula I:



un tautómero, N-óxidos, o una sal de los mismos, en la que:

5 el anillo A es arilo o heteroarilo;

n es 0 o 1;

10 p es 0, 1, 2 o 3 cuando el anillo A es arilo o heteroarilo monocíclico o p es 0, 1, 2, 3, 4, o 5 cuando el anillo A es arilo o heteroarilo bicíclico o tricíclico;

X se selecciona del grupo que consiste en alquilo, alquilo sustituido, hidroxilo, alcoxi, alcoxi sustituido, amino, amino sustituido, carboxilo, éster de carboxilo, ciano, halo, nitro, alqueno, alqueno sustituido, alquino, y alquino sustituido;

15 Y es O o S;

Z es O, S, o NH;

20 W es hidrógeno,  $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^4)\text{R}^5$ ,  $-\text{alq}-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^4)\text{R}^5$ ,  $-\text{N}(\text{R}^4)\text{SO}_2\text{R}^5$  o  $-\text{alq}-\text{N}(\text{R}^4)\text{SO}_2\text{R}^5$ ;

-alq- se selecciona del grupo que consiste en un alqueno  $\text{C}_{1-6}$  de cadena lineal o ramificada, y un grupo alqueno  $\text{C}_{1-6}$  de cadena lineal o ramificada sustituido;

25  $\text{R}^1$  es hidrógeno o alquilo  $\text{C}_{1-3}$ ;

30 cada  $\text{R}^2$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo, alquilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, alqueno, alqueno sustituido, alquino, alquino sustituido, cicloalqueno, cicloalqueno sustituido, alquinoxilo, amino, amino sustituido, arilo, arilo sustituido, ariloxi, ariloxi sustituido, ciano, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalcoxi, cicloalcoxi sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroariloxi, heteroariloxi sustituido, heterocíclico, heterocíclico opcionalmente sustituido, heterocicliloxi, heterocicliloxi sustituido, aminocarbonilo, aminocarboniloxi, carboxilo, éster de carboxilo, (éster de carboxilo)oxi, nitro, halo, y oxo, en la que si  $\text{R}^2$  es oxo, entonces el sustituyente oxo está unido a una porción no aromática del anillo A;  $\text{R}^3$  es hidrógeno o alquilo  $\text{C}_{1-3}$ ;

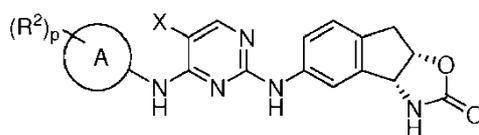
35  $\text{R}^4$  se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heterocíclico, heterocíclico opcionalmente sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, acilo y  $\text{M}^+$ , en la que  $\text{M}^+$  es un contraión seleccionado entre el grupo que consiste de  $\text{K}^+$ ,  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Li}^+$  y  $^+\text{N}(\text{R}^8)_4$ , en la que cada  $\text{R}^8$  es independientemente hidrógeno o alquilo, y el nitrógeno de  $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^4)\text{R}^5$  o  $-\text{N}(\text{R}^4)\text{SO}_2\text{R}^5$  es N; y

40  $\text{R}^5$  se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, amino, alquilamino, dialquilamino, cicloalquilamino, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heterocíclico, heterocíclico opcionalmente sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, y acilo; o

45  $\text{R}^4$  y  $\text{R}^5$  junto con el átomo o átomos intervinientes a los que están unidos forman un grupo heterocíclico o heterocíclico sustituido.

50 En otra realización,  $\text{R}^1$  es hidrógeno. En otra realización, cada uno de Z e Y es O y R es hidrógeno. En una realización adicional, W es hidrógeno.

En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de acuerdo con la fórmula IIa:



**IIa**

55 un tautómero, N-óxidos, o una sal de los mismos, en la que:

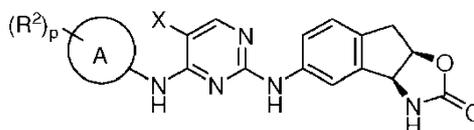
el anillo A es arilo o heteroarilo;

p es 0, 1, 2 o 3 cuando el anillo A es arilo o heteroarilo monocíclico o p es 0, 1, 2, 3, 4, o 5 cuando el anillo A es arilo o heteroarilo bicíclico o tricíclico;

X se selecciona del grupo que consiste en alquilo, alquilo sustituido, hidroxilo, alcoxi, alcoxi sustituido, amino, amino sustituido, carboxilo, éster de carboxilo, ciano, halo, nitro, alqueno, alqueno sustituido, alquino, y alquino sustituido; y

cada R<sup>2</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo, alquilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, alqueno, alqueno sustituido, alquino, alquino sustituido, cicloalqueno, cicloalqueno sustituido, alquinoxio, amino, amino sustituido, arilo, arilo sustituido, arilo, arilo sustituido, ciano, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalcoxi, cicloalcoxi sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico, heterocíclico opcionalmente sustituido, heterocíclico, heterocíclico sustituido, aminocarbonilo, aminocarbonilo, carboxilo, éster de carboxilo, (éster de carboxilo)oxi, nitro, halo, y oxo, en la que si R<sup>2</sup> es oxo, entonces el sustituyente oxo está unido a una porción no aromática del anillo A.

En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de acuerdo con la fórmula IIb:



IIb

un tautómero, N-óxidos, o una sal de los mismos, en las que:

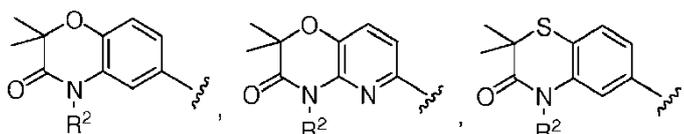
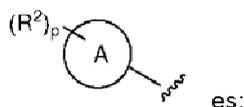
el anillo A es arilo o heteroarilo;

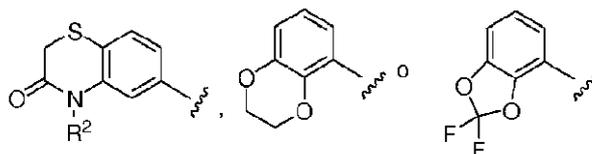
p es 0, 1, 2 o 3 cuando el anillo A es arilo o heteroarilo monocíclico o p es 0, 1, 2, 3, 4, o 5 cuando el anillo A es arilo o heteroarilo bicíclico o tricíclico;

X se selecciona del grupo que consiste en alquilo, alquilo sustituido, hidroxilo, alcoxi, alcoxi sustituido, amino, amino sustituido, carboxilo, éster de carboxilo, ciano, halo, nitro, alqueno, alqueno sustituido, alquino, y alquino sustituido; y

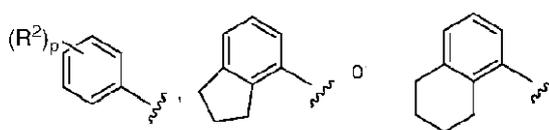
cada R<sup>2</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo, alquilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, alqueno, alqueno sustituido, alquino, alquino sustituido, cicloalqueno, cicloalqueno sustituido, alquinoxio, amino, amino sustituido, arilo, arilo sustituido, arilo, arilo sustituido, ciano, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalcoxi, cicloalcoxi sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico, heterocíclico opcionalmente sustituido, heterocíclico, heterocíclico sustituido, aminocarbonilo, aminocarbonilo, carboxilo, éster de carboxilo, (éster de carboxilo)oxi, nitro, halo, y oxo, en la que si R<sup>2</sup> es oxo, entonces el sustituyente oxo está unido a una porción no aromática del anillo A.

En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de acuerdo con la fórmula IIa o IIB tal como se describe en el presente documento, en las que el anillo A es un heteroarilo bicíclico. En otra realización, X es alquilo o halo. En otra realización, X se selecciona entre el grupo que consiste en metilo, cloro, y flúor. En una realización adicional,

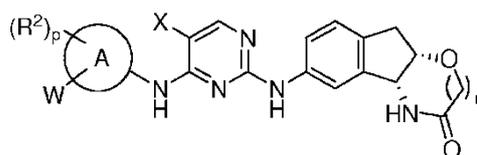




5 En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de acuerdo con la fórmula IIa o IIa tal como se describe en el presente documento, en las que el anillo A es un arilo monocíclico o bicíclico. En otra realización, X es alquilo o halo. En otra realización, X se selecciona entre el grupo que consiste en metilo, cloro, y flúor. En una realización adicional,



10 En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de acuerdo con la fórmula IIIa:



IIIa

15 un tautómero, N-óxidos, o una sal de los mismos, en la que:

el anillo A es arilo o heteroarilo;

n es 0 o 1;

20 p es 0, 1, 2 o 3 cuando el anillo A es arilo o heteroarilo monocíclico o p es 0, 1, 2, 3, 4, o 5 cuando el anillo A es arilo o heteroarilo bicíclico o tricíclico;

X se selecciona del grupo que consiste en alquilo, alquilo sustituido, hidroxilo, alcoxi, alcoxi sustituido, amino, amino sustituido, carboxilo, éster de carboxilo, ciano, halo, nitro, alqueno, alqueno sustituido, alquino, y alquino sustituido;

25 W es  $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^4)\text{R}^5$ ,  $-\text{alq}-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^4)\text{R}^5$ ,  $-\text{N}(\text{R}^4)\text{SO}_2\text{R}^5$ , o  $-\text{alq}-\text{N}(\text{R}^4)\text{SO}_2\text{R}^5$ ;

-alq- se selecciona del grupo que consiste en un alqueno  $\text{C}_{1-6}$  de cadena lineal o ramificada, y un grupo alqueno  $\text{C}_{1-6}$  de cadena lineal o ramificada sustituido;

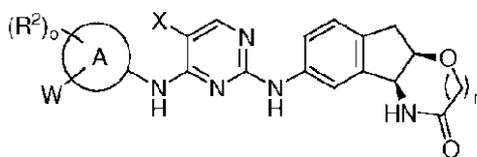
30 cada  $\text{R}^2$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo, alquilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, alqueno, alqueno sustituido, alquino, alquino sustituido, cicloalqueno, cicloalqueno sustituido, alquinoxilo, amino, amino sustituido, arilo, arilo sustituido, ariloxi, ariloxi sustituido, ciano, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalcoxi, cicloalcoxi sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroariloxi, heteroariloxi sustituido, heterocíclico, heterocíclico opcionalmente sustituido, heterocicliloxi, heterocicliloxi sustituido, aminocarbonilo, aminocarboniloxi, carboxilo, éster de carboxilo, (éster de carboxilo)oxi, nitro, halo, y oxo, en la que si  $\text{R}^2$  es oxo, entonces el sustituyente oxo está unido a una porción no aromática del anillo A; o

35  $\text{R}^4$  se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heterocíclico, heterocíclico opcionalmente sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, acilo y  $\text{M}^+$ , en la que  $\text{M}^+$  es un contraión seleccionado entre el grupo que consiste de  $\text{K}^+$ ,  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Li}^+$  y  $^+\text{N}(\text{R}^8)_4$ , en la que cada  $\text{R}^8$  es independientemente hidrógeno o alquilo, y el nitrógeno de  $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^4)\text{R}^5$  o  $-\text{N}(\text{R}^4)\text{SO}_2\text{R}^5$  es N; y

40  $\text{R}^5$  se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, amino, alquilamino, dialquilamino, cicloalquilamino, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heterocíclico, heterocíclico opcionalmente sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, y acilo; o

$\text{R}^4$  y  $\text{R}^5$  junto con el átomo o átomos intervinientes a los que están unidos forman un grupo heterocíclico o heterocíclico sustituido.

45 En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de acuerdo con la fórmula IIIb:



IIIb

un tautómero, N-óxidos, o una sal de los mismos, en las que:

5 el anillo A es arilo o heteroarilo;

n es 0 o 1;

10 p es 0, 1, 2 o 3 cuando el anillo A es arilo o heteroarilo monocíclico o p es 0, 1, 2, 3, 4, o 5 cuando el anillo A es arilo o heteroarilo bicíclico o tricíclico;

X se selecciona del grupo que consiste en alquilo, alquilo sustituido, hidroxilo, alcoxi, alcoxi sustituido, amino, amino sustituido, carboxilo, éster de carboxilo, ciano, halo, nitro, alqueno, alqueno sustituido, alquino, y alquino sustituido;

15 W es  $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^4)\text{R}^5$ ,  $-\text{alq}-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^4)\text{R}^5$ ,  $-\text{N}(\text{R}^4)\text{SO}_2\text{R}^5$ , o  $-\text{alq}-\text{N}(\text{R}^4)\text{SO}_2\text{R}^5$ ;

-alq- se selecciona del grupo que consiste en un alqueno  $\text{C}_{1-6}$  de cadena lineal o ramificada, y un grupo alqueno  $\text{C}_{1-6}$  de cadena lineal o ramificada sustituido;

20 cada  $\text{R}^2$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo, alquilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, alqueno, alqueno sustituido, alquino, alquino sustituido, cicloalqueno, cicloalqueno sustituido, alquinoxilo, amino, amino sustituido, arilo, arilo sustituido, ariloxi, ariloxi sustituido, ciano, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalcoxi, cicloalcoxi sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroariloxi, heteroariloxi sustituido, heterocíclico, heterocíclico opcionalmente sustituido, heterocicloxilo, heterocicloxilo sustituido, aminocarbonilo, aminocarboniloxi, carboxilo, éster de carboxilo, (éster de carboxilo)oxi, nitro, halo, y oxo, en la que si  $\text{R}^2$  es oxo, entonces el sustituyente oxo está unido a una porción no aromática del anillo A; o

30  $\text{R}^4$  se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heterocíclico, heterocíclico opcionalmente sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, acilo y  $\text{M}^+$ , en la que  $\text{M}^+$  es un contraión seleccionado entre el grupo que consiste de  $\text{K}^+$ ,  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Li}^+$  y  $^+\text{N}(\text{R}^8)_4$ , en la que cada  $\text{R}^8$  es independientemente hidrógeno o alquilo, y el nitrógeno de  $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^4)\text{R}^5$  o  $-\text{N}(\text{R}^4)\text{SO}_2\text{R}^5$  es  $\text{N}^-$ ; y

35  $\text{R}^5$  se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, amino, alquilamino, dialquilamino, cicloalquilamino, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heterocíclico, heterocíclico opcionalmente sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, y acilo; o

40  $\text{R}^4$  y  $\text{R}^5$  junto con el átomo o átomos intervinientes a los que están unidos forman un grupo heterocíclico o heterocíclico sustituido.

45 En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de acuerdo con la fórmula IIIa o IIIB, tal como se describe en el presente documento, en el que el anillo A es fenilo. En otra realización, X es alquilo o halo. En otra realización, X es metilo o cloro. En una realización adicional, W es  $-\text{alq}-\text{N}(\text{R}^4)\text{SO}_2\text{R}^5$ . En una realización preferida, alq es  $-\text{CH}_2-$  o  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ . En una realización preferida, la presente invención proporciona un compuesto de acuerdo con la fórmula IVa:



IVa

un tautómero, N-óxidos, o una sal de los mismos, en las que:

50

n es 0 o 1;

p es 0, 1, 2 o 3;

5 q es 1 o 2;

X es alquilo o halo; y

10 cada R<sup>2</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo, alquilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, alqueniilo, alqueniilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalqueniilo, cicloalqueniilo sustituido, alquinilo, amino, amino sustituido, arilo, arilo sustituido, ariloxi, ariloxi sustituido, ciano, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalcoxi, cicloalcoxi sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroariloxi, heteroariloxi sustituido, heterocíclico, heterocíclico opcionalmente sustituido, heterocicliloxi, heterocicliloxi sustituido, aminocarbonilo, aminocarboniloxi, carboxilo, éster de carboxilo, (éster de carboxilo)oxi, nitro, halo, y oxo, en la  
15 que si R<sup>2</sup> es oxo, entonces el sustituyente oxo está unido a una porción no aromática del anillo A.

En otra realización preferida, la presente invención proporciona un compuesto de acuerdo con la fórmula IVb:



IVb

20 un tautómero, N-óxidos, o una sal de los mismos, en la que:

n es 0 o 1;

25 p es 0, 1, 2 o 3;

q es 1 o 2;

X es alquilo o halo; y

30 cada R<sup>2</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo, alquilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, alqueniilo, alqueniilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalqueniilo, cicloalqueniilo sustituido, alquinilo, amino, amino sustituido, arilo, arilo sustituido, ariloxi, ariloxi sustituido, ciano, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalcoxi, cicloalcoxi sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroariloxi, heteroariloxi sustituido, heterocíclico, heterocíclico opcionalmente sustituido, heterocicliloxi, heterocicliloxi sustituido, aminocarbonilo, aminocarboniloxi, carboxilo, éster de carboxilo, (éster de carboxilo)oxi, nitro, halo, y oxo, en la  
35 que si R<sup>2</sup> es oxo, entonces el sustituyente oxo está unido a una porción no aromática del anillo A.

40 En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de acuerdo con la fórmula IVa o IVB, tal como se describe en el presente documento, en las que p es 1 y R<sup>2</sup> es metilo.

En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de acuerdo con la fórmula IIIa o IIIB, tal como se describe en el presente documento, en la que W es -SO<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)R<sup>5</sup>.

45 Los compuestos ilustrativos descritos en el presente documento incluyen, sin limitación, los seleccionados entre el grupo que consiste de:

- 1: 5-Cloro-N4-[4-[2-[N-(ciclopropilsulfonyl)amino]etil]fenil]-N2-[(3aR,8aS)-2-oxo-3,3a,8,8a-tetrahydro-2H-indeno[1,2-d]oxazol-5-il]-2,4-pirimidindiamina;
- 50 2: 5-Metil-N2-[(3aR,8aS)-2-oxo-3,3a,8,8a-tetrahydro-2H-indeno[1,2-d]oxazol-5-il]-N4-(2,2,4-trimetil-3-oxo-benz[1,4]oxazin-6-il)-2,4-pirimidindiamina;
- 3: N4-(2,2-Dimetil-3-oxo-4H-benz[1,4]oxazin-6-il)-5-metil-N2-[(3aR,8aS)-2-oxo-3,3a,8,8a-tetrahydro-2H-indeno[1,2-d]oxazol-5-il]-2,4-pirimidindiamina;
- 4: 5-Metil-N4-(4-metil-3-oxo-2H-benz[1,4]tiazin-6-il)-N2-[(3aR,8aS)-2-oxo-3,3a,8,8a-tetrahydro-2H-indeno[1,2-d]oxazol-5-il]-2,4-pirimidindiamina;
- 55 5: 5-Metil-N2-[(3aR,8aS)-2-oxo-3,3a,8,8a-tetrahydro-2H-indeno[1,2-d]oxazol-5-il]-N4-(2,2,4-trimetil-3-oxo-5-pirido[1,4]oxazin-6-il)-2,4-pirimidindiamina;
- 6: 5-Metil-N4-(4-propil-3-oxo-2H-benz[1,4]oxazin-6-il)-N2-[(3aR,8aS)-2-oxo-3,3a,8,8a-tetrahydro-2H-indeno[1,2-d]oxazo1-5-il]-2,4-pirimidindiamina;

- 7: 5-Metil-N2-[(3aR,8aS)-2-oxo-3,3a,8,8a-tetrahydro-2H-indeno[1,2-d]oxazol-5-il]-N4-(2,2,4-trimetil-3-oxo-benz[1,4]tiazin-6-il)-2,4-pirimidindiamina;
- 8: 5-Cloro-N4-[4-[[N-(ciclopropilsulfonil)amino]metil]fenil]-N2-[(3aR,8aS)-2-oxo-3,3a,8,8a-tetrahydro-2H-indeno[1,2-d]oxazol-5-il]-2,4-pirimidindiamina;
- 5 9: 5-Metil-N2-[(3aS,8aR)-2-oxo-3,3a,8,8a-tetrahydro-2H-indeno[1,2-d]oxazol-5-il]-N4-(2,2,4-trimetil-3-oxo-benz[1,4]oxazin-6-il)-2,4-pirimidindiamina;
- 10 10: 5-Cloro-N2-[(3aS,8aR)-2-oxo-3,3a,8,8a-tetrahydro-2H-indeno[1,2-d]oxazol-5-il]-N4-(2,2,4-trimetil-3-oxo-benz[1,4]oxazin-6-il)-2,4-pirimidindiamina;
- 11: N4-(2,2-Dimetil-4-etil-3-oxo-benz[1,4]oxazin-6-il)-5-metil-N2-[(3aS,8aR)-2-oxo-3,3a,8,8a-tetrahydro-2H-indeno[1,2-d]oxazol-5-il]-2,4-pirimidindiamina;
- 12: 5-Cloro-N4-(2,2-dimetil-4-etil-3-oxo-benz[1,4]oxazin-6-il)-N2-[(3aS,8aR)-2-oxo-3,3a,8,8a-tetrahydro-2H-indeno[1,2-d]oxazol-5-il]-2,4-pirimidindiamina;
- 13: N4-(2,2-Dimetil-3-oxo-4H-benz[1,4]oxazin-6-il)-5-metil-N2-[(3aS,8aR)-2-oxo-3,3a,8,8a-tetrahydro-2H-indeno[1,2-d]oxazol-5-il]-2,4-pirimidindiamina;
- 15 14: 5-Cloro-N4-[3-[[1,1-dimetiletil]amino]sulfonil]fenil]-N2-[(3aS,8aR)-2-oxo-3,3a,8,8a-tetrahydro-2H-indeno[1,2-d]oxazol-5-il]-2,4-pirimidindiamina;
- 15: N4-[4-[[N-(Ciclopropilsulfonil)amino]metil]fenil]-5-metil-N2-[(3aS,8aR)-2-oxo-3,3a,8,8a-tetrahydro-2H-indeno[1,2-d]oxazol-5-il]-2,4-pirimidindiamina;
- 20 16: 5-Cloro-N4-[4-[[N-(ciclopropilsulfonil)amino]metil]fenil]-N2-[(3aS,8aR)-2-oxo-3,3a,8,8a-tetrahydro-2H-indeno[1,2-d]oxazol-5-il]-2,4-pirimidindiamina;
- 17: 5-Cloro-N4-[4-[[N-(ciclopropilsulfonil)amino]metil]-2-metilfenil]-N2-[(3aS,8aR)-2-oxo-3,3a,8,8a-tetrahydro-2H-indeno[1,2-d]oxazol-5-il]-2,4-pirimidindiamina;
- 18: N4-[4-[[N-(Ciclopropilsulfonil)amino]metil]-2-metilfenil]-5-metil-N2-[(3aS,8aR)-2-oxo-3,3a,8,8a-tetrahydro-2H-indeno[1,2-d]oxazol-5-il]-2,4-pirimidindiamina;
- 25 19: 5-Cloro-N4-(indan-4-il)-N2-[(3aS,8aR)-2-oxo-3,3a,8,8a-tetrahydro-2H-indeno[1,2-d]oxazol-5-il]-2,4-pirimidindiamina;
- 20: N4-(Indan-4-il)-5-metil-N2-[(3aS,8aR)-2-oxo-3,3a,8,8a-tetrahydro-2H-indeno[1,2-d]oxazol-5-il]-2,4-pirimidindiamina;
- 30 21: 5-Cloro-N2-[(3aS,8aR)-2-oxo-3,3a,8,8a-tetrahydro-2H-indeno[1,2-d]oxazol-5-il]-N4-(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-il)-2,4-pirimidindiamina;
- 22: 5-Metil-N2-[(3aS,8aR)-2-oxo-3,3a,8,8a-tetrahydro-2H-indeno[1,2-d]oxazol-5-il]-N4-(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-il)-2,4-pirimidindiamina;
- 23: N4-(1,4-Benzodioxan-5-il)-5-cloro-N2-[(3aS,8aR)-2-oxo-3,3a,8,8a-tetrahydro-2H-indeno[1,2-d]oxazol-5-il]-2,4-pirimidindiamina;
- 35 24: N4-(1,4-Benzodioxan-5-il)-5-metil-N2-[(3aS,8aR)-2-oxo-3,3a,8,8a-tetrahydro-2H-indeno[1,2-d]oxazol-5-il]-2,4-pirimidindiamina;
- 25: 5-Cloro-N4-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-4-il)-N2-[(3aS,8aR)-2-oxo-3,3a,8,8a-tetrahydro-2H-indeno[1,2-d]oxazol-5-il]-2,4-pirimidindiamina;
- 40 26: 5-Fluoro-N2-[(3aR,8aS)-2-oxo-3,3a,8,8a-tetrahydro-2H-indeno[1,2-d]oxazol-5-il]-N4-[4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil]-2,4-pirimidindiamina;
- 27: 5-Metil-N2-[(3aR,8aS)-2-oxo-3,3a,8,8a-tetrahydro-2H-indeno[1,2-d]oxazol-5-il]-N4-[4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil]-2,4-pirimidindiamina;
- 28: 5-Metil-N2-[(3aS,8aR)-2-oxo-3,3a,8,8a-tetrahydro-2H-indeno[1,2-d]oxazol-5-il]-N4-[4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil]-2,4-pirimidindiamina;
- 45 29: 5-Fluoro-N2-[(3aR,8aS)-2-oxo-3,3a,8,8a-tetrahydro-2H-indeno[1,2-d]oxazol-5-il]-N4-[4-[2-(piridin-4-il)etil]fenil]-2,4-pirimidindiamina;
- 30: 5-Fluoro-N2-[(3aS,8aR)-2-oxo-3,3a,8,8a-tetrahydro-2H-indeno[1,2-d]oxazol-5-il]-N4-[4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil]-2,4-pirimidindiamina;
- 50 31: 5-Metil-N2-[(3aR,8aS)-2-oxo-3,3a,8,8a-tetrahydro-2H-indeno[1,2-d]oxazol-5-il]-N4-[4-(piridin-3-ilmetoxi)fenil]-2,4-pirimidindiamina;
- 32: 5-Metil-N2-[(3aS,8aR)-2-oxo-3,3a,8,8a-tetrahydro-2H-indeno[1,2-d]oxazol-5-il]-N4-[4-(piridin-3-ilmetoxi)fenil]-2,4-pirimidindiamina;
- 33: 5-Fluoro-N2-[(3aS,8aR)-2-oxo-3,3a,8,8a-tetrahydro-2H-indeno[1,2-d]oxazol-5-il]-N4-[4-[2-(piridin-4-il)etil]fenil]-2,4-pirimidindiamina;
- 55 34: 5-Cloro-N4-(indan-4-il)-5-metil-N2-[(3aR,8aS)-2-oxo-3,3a,8,8a-tetrahydro-2H-indeno[1,2-d]oxazol-5-il]-2,4-pirimidindiamina;
- 35: N4-(Indan-4-il)-5-metil-N2-[(3aR,8aS)-2-oxo-3,3a,8,8a-tetrahydro-2H-indeno[1,2-d]oxazol-5-il]-2,4-pirimidindiamina;
- 60 36: 5-Cloro-N2-[(3aR,8aS)-2-oxo-3,3a,8,8a-tetrahydro-2H-indeno[1,2-d]oxazol-5-il]-N4-(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-il)-2,4-pirimidindiamina;
- 37: 5-Metil-N2-[(3aR,8aS)-2-oxo-3,3a,8,8a-tetrahydro-2H-indeno[1,2-d]oxazol-5-il]-N4-(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-il)-2,4-pirimidindiamina;
- 38: 5-Metil-N2-[(4aR, 9aS)-3-oxo-2,3,4,4a,9,9a-hexahidroindeno[2,1-b][1,4]oxazin-6-il]-N4-(2,2,4-trimetil-3-oxo-benz[1,4]oxazin-6-il)-2,4-pirimidindiamina;
- 65 39: N4-[4-[[N-(Ciclopropilsulfonil)amino]metil]fenil]-5-metil-N2-[(4aR, 9aS)-3-oxo-2,3,4,4a,9,9a-hexahidroindeno[2,1-b][1,4]oxazin-6-il]-2,4-pirimidindiamina; y

40: 5-Cloro-N4-[4-[[N-(ciclopropilsulfonyl)amino]metil]fenil]-N2-[(4aR, 9aS)-3-oxo-2,3,4,4a,9,9a-hexahidroindeno[2,1-b][1,4]oxazin-6-il]-2,4-pirimidindiamina.

5 En una realización, la presente invención presente invención proporciona sales de los compuestos de la presente invención. En una realización, la sal es una sal farmacéuticamente aceptable. En general, las sales farmacéuticamente aceptables son aquellas sales que retienen prácticamente una o más de las actividades farmacológicas deseadas del compuesto precursor y que son adecuadas para su administración a seres humanos. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales de adición de ácido formadas con ácidos inorgánicos o ácidos orgánicos. Los ácidos inorgánicos adecuados para formar sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables incluyen, a modo de ejemplo y no de limitación, ácidos halohídricos (por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico), ácido sulfúrico, ácido nítrico y ácido fosfórico. Los ácidos orgánicos adecuados para formar sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables incluyen, a modo de ejemplo y no de limitación, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido propiónico, ácido hexanoico, ácido ciclopentanopropiónico, ácido glicólico, ácido oxálico, ácido pirúvico, ácido láctico, ácido malónico, ácido succínico, ácido málico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido palmítico, ácido benzoico, ácido 3-(4-hidribenzoil)benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácidos alquilsulfónicos (por ejemplo, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 1,2-etanodisulfónico, ácido 2-hidroxietanosulfónico), ácidos arilsulfónicos (por ejemplo, ácido bencenosulfónico, ácido 4-clorobencenosulfónico, ácido 2-naftalenosulfónico, ácido 4-toluenosulfónico, ácido alcanforsulfónico), ácido 4-metilbicyclo[2,2,2]oct-2-eno-1-carboxílico, ácido glucoheptónico, ácido 3-fenilpropiónico, ácido trimetilacético, ácido terc-butylacético, ácido lauril sulfúrico, ácido glucónico, ácido glutámico, ácido hidroxinaftoico, ácido salicílico, ácido esteárico y ácido mucónico.

25 Las sales farmacéuticamente aceptables también incluyen sales formadas cuando un protón ácido presente en el compuesto precursor bien se sustituye por un ion metálico (por ejemplo, un ion de metal alcalino, un ion de metal alcalinotérreo o un ion de aluminio) o se coordina con una base orgánica (por ejemplo, etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, N-metilglucamina, morfolina, piperidina, dimetilamina, dietilamina, trietilamina, y amoniaco).

30 Las 2,4-pirimidindiaminas y sus sales, también pueden estar en forma de hidratos, solvatos, y N-óxidos, como es bien sabido en la técnica.

En otra realización, la presente invención proporciona compuestos 1 - 40 relacionados en la Tabla 1 siguiente.

Tabla 1	
Nº compuesto	Estructura
1	
2	
3	
4	
5	



Tabla 1	
Nº compuesto	Estructura
17	
18	
19	
20	
21	
22	
23	
24	
25	
26	

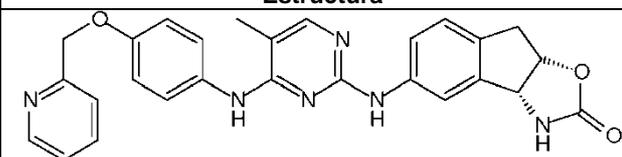
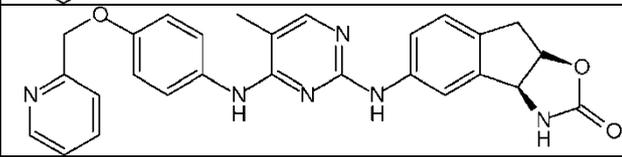
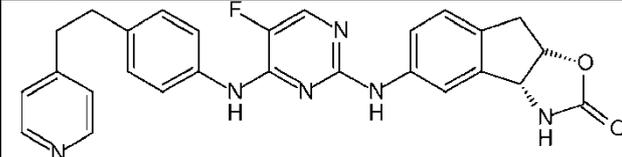
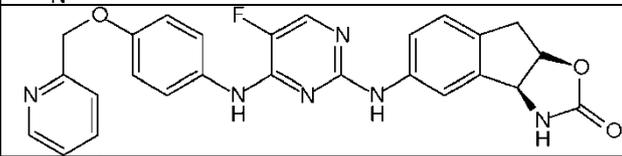
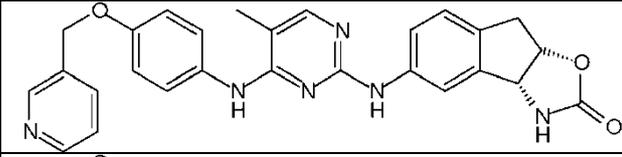
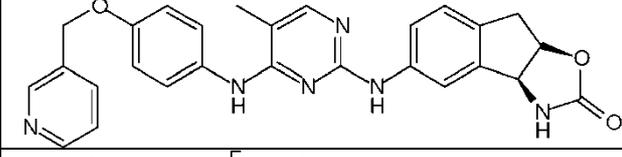
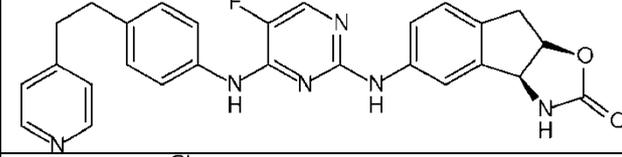
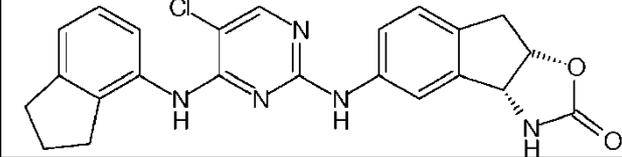
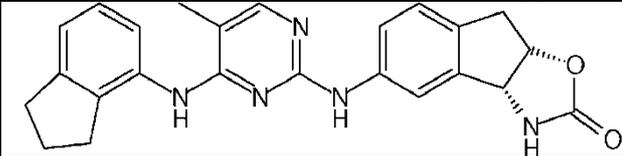
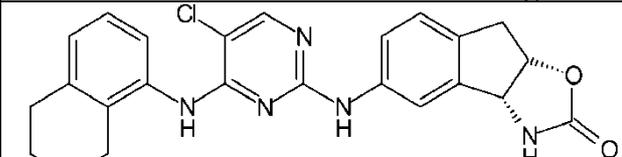
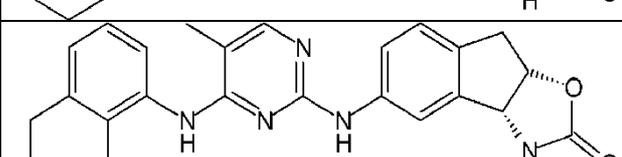
Tabla 1	
Nº compuesto	Estructura
27	
28	
29	
30	
31	
32	
33	
34	
35	
36	
37	

Tabla 1	
Nº compuesto	Estructura
38	
39	
40	

#### Síntesis general de los compuestos

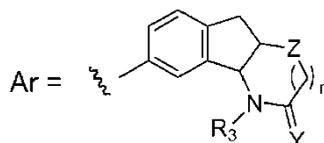
5 Los compuestos de 2,4-pirimidindiamina descritos en el presente documento pueden sintetizarse mediante una variedad de rutas sintéticas diferentes usando materiales de partida disponibles en el mercado y/o materiales de partida preparados mediante métodos sintéticos convencionales. Los métodos ilustrativos adecuados que se pueden adaptar de forma rutinaria a sintetizar los compuestos de 2,4-pirimidindiamina de la invención se encuentran en el documento de patente de Estados Unidos N° 5.958.935.

10 Los ejemplos específicos que describen la síntesis de los numerosos compuestos de 2,4-pirimidindiamina, así como los compuestos intermedios de las mismas, se describen en la solicitud de patente de los Estados Unidos presentada junto con la presente N° 10/355.543, presentada el 31 de enero de 2003 (documento US2004/0029902A1). Los métodos ilustrativos adecuados que se pueden emplear de forma rutinaria y/o adaptarse para sintetizar compuestos activos de pirimidindiamina con sustitución en 2,4 también se pueden encontrar en la solicitud internacional con n° de serie PCT/US03/03022 presentada el 31 de enero de 2003 (documento WO 03/063794), solicitud de patente de los Estados Unidos con n° de serie 10/631.029 presentada el 29 de julio de 2003, solicitud de patente internacional con n° de serie PCT/US03/24087 (documento WO2004/014382), solicitud de patente de los Estados Unidos con n° de serie 10/903.263 presentada el 30 de julio de 2004 (documento US2005/0234049), y solicitud de patente internacional con n° de serie PCT/US2004/24716 (documento WO005/016893). Todos los compuestos descritos en el presente documento pueden prepararse mediante la adaptación rutinaria de estos métodos.

25 Los métodos sintéticos ilustrativos específicos para las pirimidindiaminas con sustitución en 2,4 descritas en el presente documento también se describen en el Ejemplo 1, como se muestra a continuación. Los expertos en la materia también podrán adaptar fácilmente estos ejemplos para la síntesis de pirimidindiaminas con sustitución en 2,4 adicionales como se describe en el presente documento.

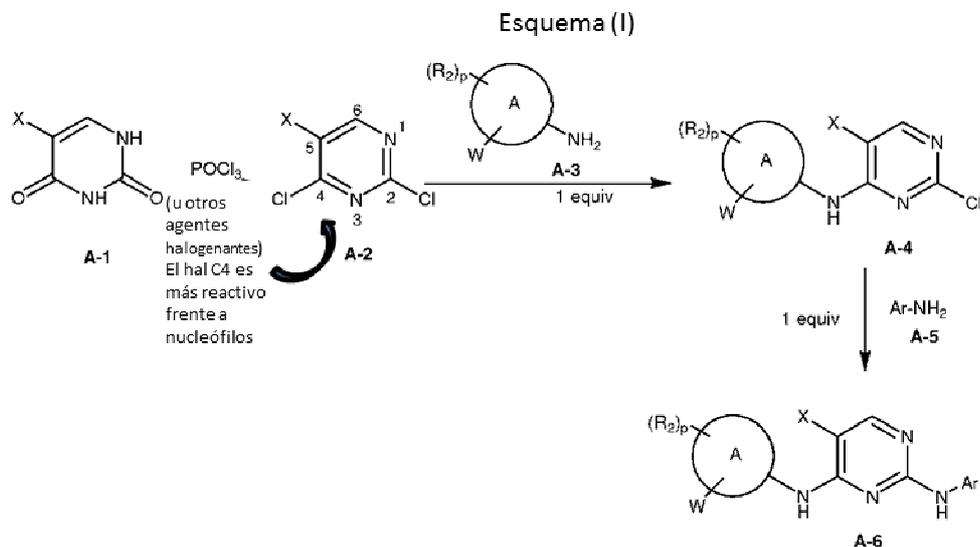
30 Se puede usar una variedad de rutas sintéticas ilustrativas para sintetizar los compuestos de pirimidindiamina con sustitución en 2,4 de la invención que se describen en los Esquemas (I)-(VII), como se muestra a continuación. Estos métodos se pueden adaptar de forma rutinaria para sintetizar los compuestos de pirimidindiamina con sustitución en 2,4 descritos en el presente documento.

Téngase en cuenta que en los esquemas (I)-(VII):



en los que n, Y, y Z son como se definen en el presente documento.

En una realización ilustrativa, los compuestos pueden sintetizarse a partir de uracilos sustituidos o no sustituidos como se ilustra en el Esquema (I), a continuación:



5 En el Esquema (I), anillo A,  $(R^2)_p$ , X y W son como se definen en el presente documento. De acuerdo con el Esquema (I), el uracilo A-1 se dihalogena en las posiciones 2 y 4 usando un agente de halogenación convencional tal como  $\text{POCl}_3$  (u otro agente de halogenación convencional) en condiciones normalizadas para obtener 2,4-dicloropirimidina A-2. Dependiendo del sustituyente X, en la pirimidindiamina A-2, el cloruro en la posición C4 es más reactivo frente a nucleófilos que el cloruro en la posición C2. Esta reactividad diferencial se puede aprovechar para sintetizar las 2,4-pirimidindiaminas A-7 haciendo reaccionar en primer lugar 2,4-dicloropirimidina A-2 con un equivalente de la amina A-3, obteniendo una 4N-sustituida-2-cloro-4-pirimidinamina A-4,, seguido de la amina A-3 para obtener un derivado de 2,4-pirimidindiamina A-6, un compuesto de fórmula I.

10 Normalmente, el haluro C4 es más reactivo hacia los nucleófilos, tal como se ilustra en el Esquema. Sin embargo, como reconocerán los técnicos expertos, la identidad del sustituyente X puede alterar dicha reactividad. Por ejemplo, cuando X es trifluorometilo, se obtiene una mezcla 50:50 de 4N-sustituido-4-pirimidinamina A-4 y la correspondiente 2N-sustituido-2-pirimidinamina. La regioselectividad de la reacción también se puede controlar ajustando el disolvente y el resto de condiciones sintéticas (tal como la temperatura), como es bien sabido en la técnica.

15 Las reacciones representadas gráficamente en el Esquema (I) pueden continuar más rápidamente cuando las mezclas de reacción se calientan mediante microondas. Cuando se calienta de esta forma, se pueden usar las siguientes condiciones: calor hasta 175 °C en etanol durante 5-20 min en un reactor Smith (Personal Chemistry, Uppsala, Suecia) en un tubo cerrado herméticamente (a una presión de 20 bar (2 MPa)).

20 Los materiales de partida de uracilo A-1 se pueden adquirir de fuentes comerciales o prepararse usando técnicas convencionales de química orgánica. Los uracilos disponibles en el mercado que pueden usarse como materiales de partida en el Esquema (I), a modo de ejemplo y no de limitación, uracilo (Aldrich, nº de catálogo 13.078-8; Registro CAS 66-22-8); 5-bromouracilo (Aldrich, nº de catálogo 85.247-3; Registro CAS 51-20-7; 5-fluorouracilo (Aldrich, nº de catálogo 85.847-1; Registro CAS 51-21-8); 5-yodouracilo (Aldrich, nº de catálogo 85.785-8; Registro CAS 696-07-1); 5-nitouracilo (Aldrich, nº de catálogo 85.276-7; Registro CAS 611-08-5); 5-(trifluorometil)-uracilo (Aldrich, nº de catálogo 22.327-1; Registro CAS 54-20-6). Uracilos sustituidos en la posición 5 adicionales están disponibles de General Intermediates de Canadá, Inc., Edmonton, CA y/o Interchim, Cedex, Francia, o pueden producirse mediante técnicas convencionales. Se proporcionan muchas referencias en libros de texto que enseñan métodos sintéticos adecuados más adelante.

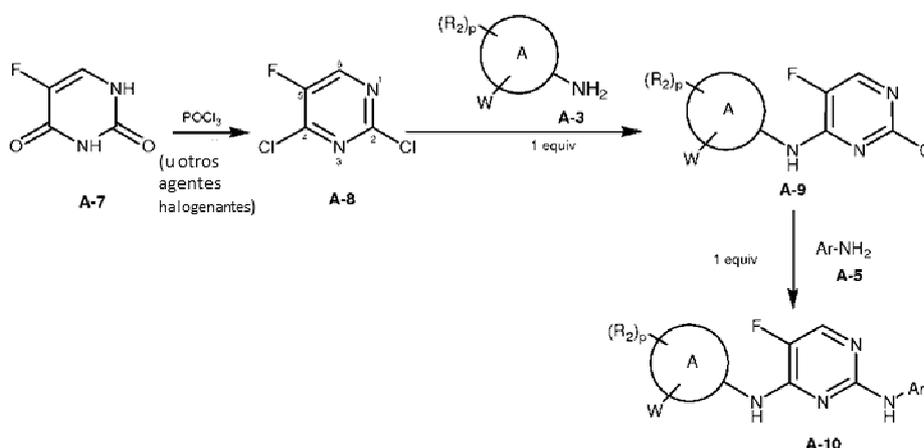
25 Las aminas A-3 y A-5 se pueden adquirir de fuentes comerciales o, como alternativa, pueden sintetizarse mediante técnicas convencionales. Por ejemplo, las aminas adecuadas pueden sintetizarse a partir de precursores nitro usando química convencional. Se proporcionan reacciones ilustrativas específicas en la sección de Ejemplos. Véase también Vogel, 1989, Practical Organic Chemistry, Addison Wesley Longman, Ltd. y John Wiley & Sons, Inc.

30 Los expertos en la materia reconocerán que, en algunos casos, las aminas A-3 y A-5 y/o el sustituyente X en el uracilo A-1 puede incluir grupos funcionales que requieren la protección durante la síntesis. La identidad exacta de cualquier grupo(s) protector(es) usado dependerá de la identidad del grupo funcional a proteger, y será evidentes para los expertos en la materia. La guía para seleccionar grupos protectores adecuados, así como estrategias sintéticas para su unión y eliminación, se puede encontrar, por ejemplo, en Greene & Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3ª edición, John Wiley & Sons, Inc., Nueva York (1999) y las referencias citadas en el mismo (a partir de ahora en el presente documento "Greene & Wuts").

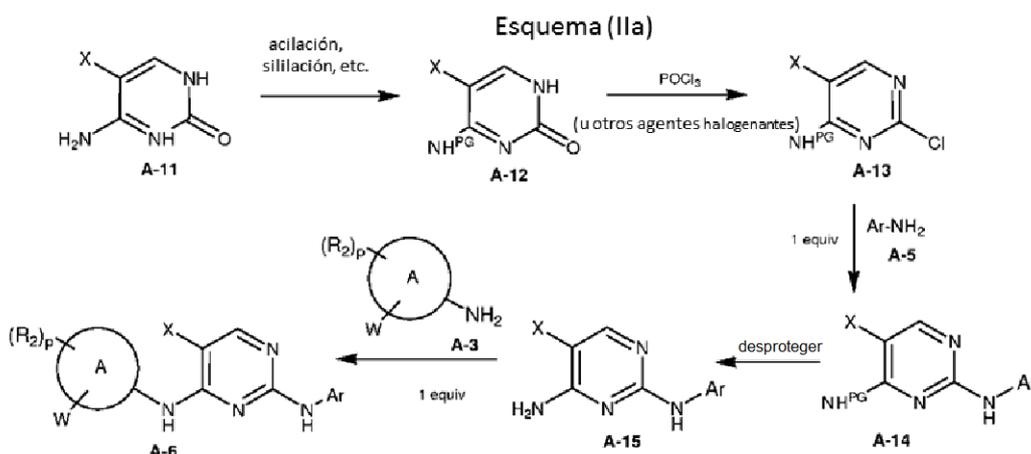
De esta manera, grupo protector se refiere a un grupo de átomos que, cuando se une a un grupo reactivo funcional de una molécula, enmascara, reduce o previene la reactividad del grupo funcional. Normalmente, un grupo protector se puede eliminar selectivamente, tal como se desea durante el curso de la síntesis. Se pueden encontrar ejemplos de grupos protectores en Greene y Wuts, como se ha mencionado anteriormente, y adicionalmente, en Harrison *et al.*, Compendium of Synthetic Organic Methods, Vols. 1-8, 1971-1996, John Wiley & Sons, NY. Los grupos protectores de amino representativos incluyen, pero no se limitan a, formilo, acetilo, trifluoroacetilo, bencilo, benciloxycarbonilo ("CBZ"), *tert*-butoxicarbonilo ("Boc"), trimetilsililo ("TMS"), 2-trimetilsilil-etanosulfonilo ("TES"), tritilo y tritilo sustituido, aliloxycarbonilo, 9-fluorenilmetiloxycarbonilo ("Fmoc"), y nitro-veratriloxycarbonilo ("NVOC"). Los grupos protectores de hidroxilo representativos incluyen, pero no se limitan a, aquellos en los que el grupo hidroxilo esté bien acilado para formar ésteres de acetato y benzoato, o alquilarse para formar éteres de bencilo y trietilo, así como éteres de alquilo, éteres de tetrahidropiraniolo, éteres de trialquilsililo (por ejemplo, grupos TMS o TIPPS) y éteres de alilo.

Una realización específica del Esquema (I), que utiliza 5-fluorouracilo (Aldrich, nº de catálogo 32.937-1) como material de partida se ilustra en el Esquema (Ia), como se muestra a continuación. El anillo A,  $(R^2)_p$  y W son como se han definido anteriormente para el Esquema (I). La 2N,4N-disustituida-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina A-10 asimétrica se puede obtener haciendo reaccionar 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina A-8 con un equivalente de la amina A-3 (para obtener 2-cloro-N4-sustituido-5-fluoro-4-pirimidinamina A-10, seguido de uno o más equivalentes de la amina A-5.

Esquema (Ia)

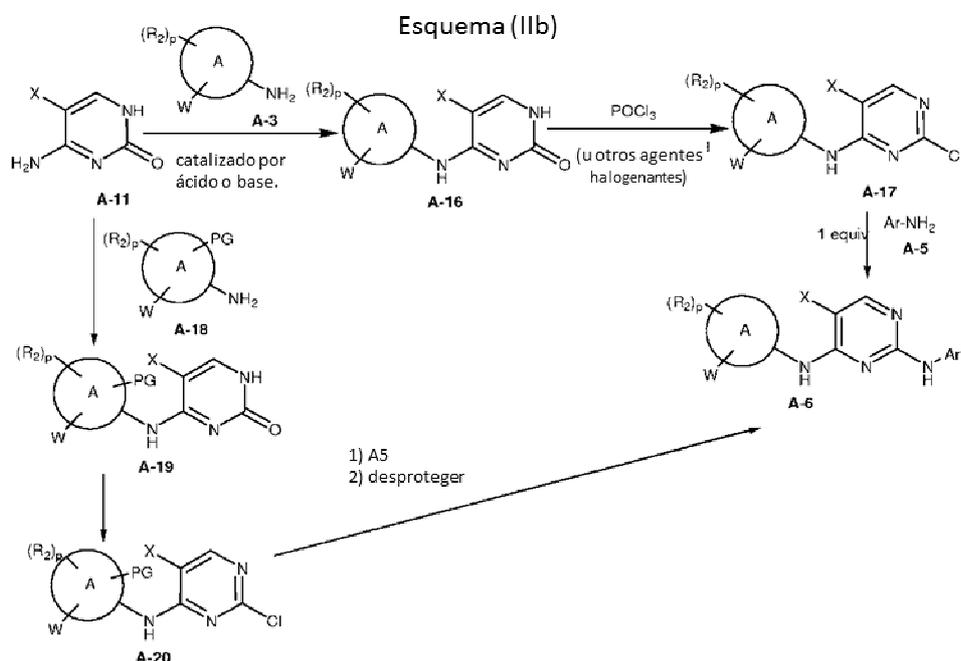


En otra realización ilustrativa, los compuestos de 2,4-pirimidindiamina de la invención pueden sintetizarse a partir de citosinas sustituidas o no sustituidas, tal como se ilustra en los Esquemas (IIa) y (IIb), como se muestra a continuación.



En los Esquemas (IIa) y (IIb), anillo A,  $(R^2)_p$ , X y W son como se han definido anteriormente para el Esquema (I) y PG representa un grupo protector. En referencia al Esquema (IIa), la amina exocíclica C4 de citosina A-11 se protege en primer lugar con un grupo protector PG adecuado para obtener la citosina A-12 protegida en N4. Para una guía específica relativa a los grupos protectores útiles en este contexto, véase Vorbrüggen y Ruh-Pohlentz, 2001, Handbook of Nucleoside Synthesis, John Wiley & Sons, NY, pp. 1-631 ("Vorbrüggen"). La citosina protegida A-12 se halogena en la posición C2 usando un reactivo de halogenación convencional en condiciones normalizadas para obtener 2-cloro-4N-protegido-4-pirimidinamina A-13. La reacción con la amina A-5 proporciona A-14, que tras

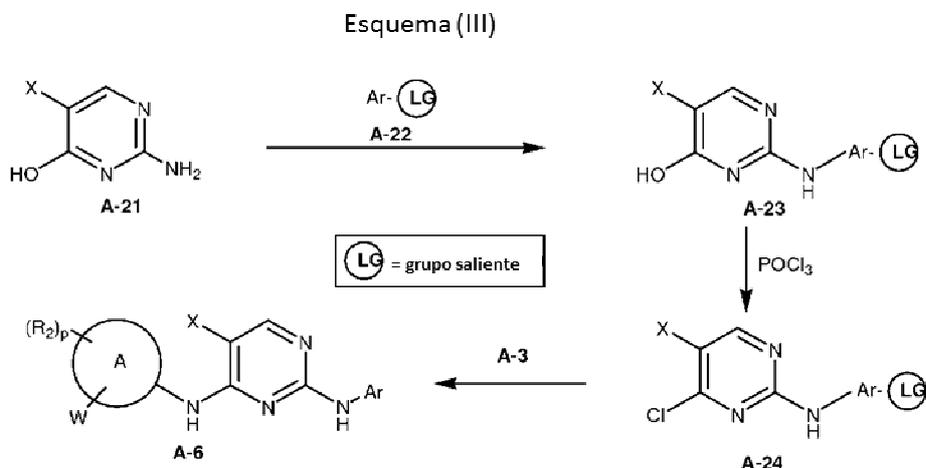
desprotección de la amina C4 exocíclica, proporciona A-15. La reacción de A-15 con la amina A-3 produce el derivado de 2,4-pirimidindiamina, A-6.



5 Como alternativa, en referencia al Esquema (IIb), la citosina A-11 puede hacerse reaccionar con la amina A-3 o la amina protegida A-18 para obtener la citosina A-16 o A-19 sustituida en N4, respectivamente. Después, estas citosinas sustituidas pueden halogenarse como se ha descrito anteriormente, hacerse reaccionar con la amina A-5, y desprotegerse (en el caso de la citosina A-19 sustituida en N4) para obtener una 2,4-pirimidindiamina A-6.

10 Las citosinas disponibles en el mercado que pueden usarse como materiales de partida en los Esquemas (IIa) y (IIb) incluyen, pero no se limitan a, citosina (Aldrich, nº de catálogo 14.201-8; Registro CAS 71-30-7); N<sup>4</sup>-acetilcitosina (Aldrich, nº de catálogo 37.791-0; Registro CAS 14631-20-0); 5-fluorocitosina (Aldrich, nº de catálogo 27.159-4; Registro CAS 2022-85-7); y 5-(trifluorometil)-citosina. Otras citosinas adecuadas útiles como materiales de partida en los Esquemas (IIa) están disponibles de General Intermediates de Canadá, Inc., Edmonton, CA y/o Interchim, Cedex, Francia, o pueden producirse mediante técnicas convencionales. Se proporcionan muchas referencias en libros de texto que enseñan métodos sintéticos adecuados más adelante.

20 En otra realización ilustrativa adicional, los compuestos de 2,4-pirimidindiamina de la invención pueden sintetizarse a partir de 2-amino-4-pirimidinolos sustituidos o no sustituidos, tal como se ilustra en el Esquema (III), a continuación:

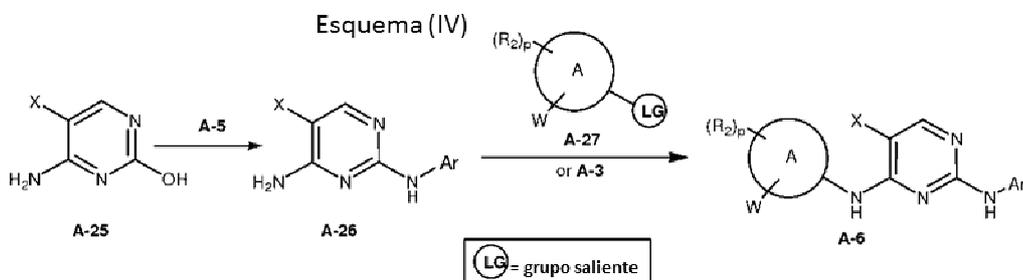


25 En el Esquema (III), anillo A, (R<sup>2</sup>)<sub>p</sub>, X y W son como se han definido anteriormente para el Esquema (I) y LG es un grupo saliente, tal como se describe más detalladamente con respecto al Esquema IV, más adelante. En referencia al Esquema (III), se hace reaccionar 2-amino-4-pirimidinol A-21 con el agente arilante A-22 para obtener N2-sustituido-4-pirimidinol A-23, que después se halogena como se ha descrito anteriormente para obtener N2-

sustituido-4-halo-2-pirimidinamina A-24. La reacción adicional con la amina A-3 da como resultado un derivado de 2,4-pirimidindiamina, A-6.

5 Los 2-amino-4-pirimidinoles A-21 disponibles en el mercado adecuados que pueden utilizarse como materiales de partida en el Esquema (III) están disponibles de General Intermediates de Canadá, Inc., Edmonton, CA y/o Interchim, Cedex, Francia, o pueden producirse mediante técnicas convencionales. Se proporcionan muchas referencias en libros de texto que enseñan métodos sintéticos adecuados más adelante.

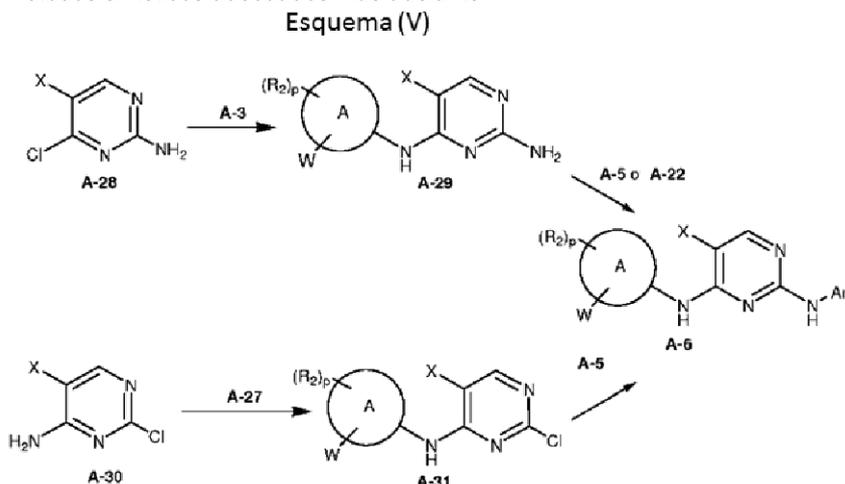
10 Como alternativa, los compuestos de 2,4-pirimidindiamina de la invención pueden prepararse a partir de 4-amino-2-pirimidinoles sustituidos o no sustituidos, tal como se ilustra en el Esquema (IV), como se muestra a continuación. El anillo A,  $(R^2)_p$ , X y W son como se han definido anteriormente para el Esquema (I). En referencia al Esquema (IV), el C2-hidroxilo del 4-amino-2-pirimidinol A-25 es más reactivo frente a nucleófilos que el C4-amino de forma que dicha reacción con la amina A-5 produce N2-sustituido-2,4-pirimidindiamina A-26. La posterior reacción con el compuesto A-27, que incluye un grupo saliente adecuado, o la amina A-3 produce un derivado de 2,4-pirimidindiamina, A-6. El compuesto A-27 puede incluir virtualmente cualquier grupo saliente que se puede desplazar por el C4-amino de la N2-sustituido-2,4-pirimidindiamina A-26. Los grupos salientes adecuados incluyen, pero no se limitan a, halógenos, metanosulfoniloxi (mesiloxi; "OM"), trifluorometanosulfoniloxi ("OTf") y *p*-toluenosulfoniloxi (tosiloxi; "OT"), benceno sulfoniloxi ("besilato") y *m*-nitro benceno sulfoniloxi ("nosilato"). Otros grupos salientes adecuados serán evidentes para el experto en la materia.



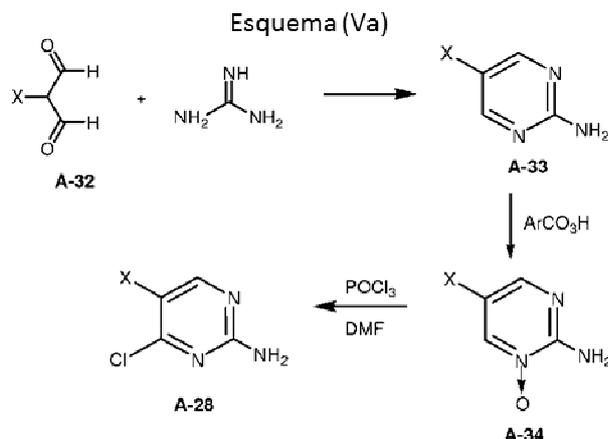
20 Los materiales de partida de 4-amino-2-pirimidinol pueden obtenerse comercialmente o sintetizarse usando técnicas normalizadas. Se proporcionan muchas referencias en libros de texto que enseñan métodos sintéticos adecuados más adelante.

25 En otra realización ilustrativa adicional, los compuestos de 2,4-pirimidindiamina de la invención pueden prepararse a partir de 2-cloro-4-aminopirimidinas o 2-amino-4-cloropirimidinas, tal como se ilustra en el Esquema (V). El anillo A,  $(R^2)_p$ , X y W son como se han definido anteriormente para el Esquema (I) y el grupo saliente es como se ha definido en el Esquema (IV). En referencia al Esquema (V), se hace reaccionar 2-amino-4-cloro-pirimidina A-28 con la amina A-3 para obtener 4N-sustituida-2,4-pirimidindiamina A-29 que, tras su reacción con el compuesto A-22 o la amina A-5, produce un derivado de N2,N4-2,4-pirimidindiamina, A-6. Como alternativa, 2-cloro-4-amino-pirimidina A-30 se puede hacer reaccionar con el compuesto A-27 para obtener el compuesto A-31 que tras su reacción con la amina A-5 produce A-6.

35 Una variedad de pirimidinas A-28 y A-30 adecuadas para su uso como materiales de partida en el Esquema (V) están disponibles en el mercado de General Intermediates de Canadá, Inc., Edmonton, CA y/o Interchim, Cedex, Francia, o pueden producirse mediante técnicas convencionales. Se proporcionan muchas referencias en libros de texto que enseñan métodos sintéticos adecuados más adelante.

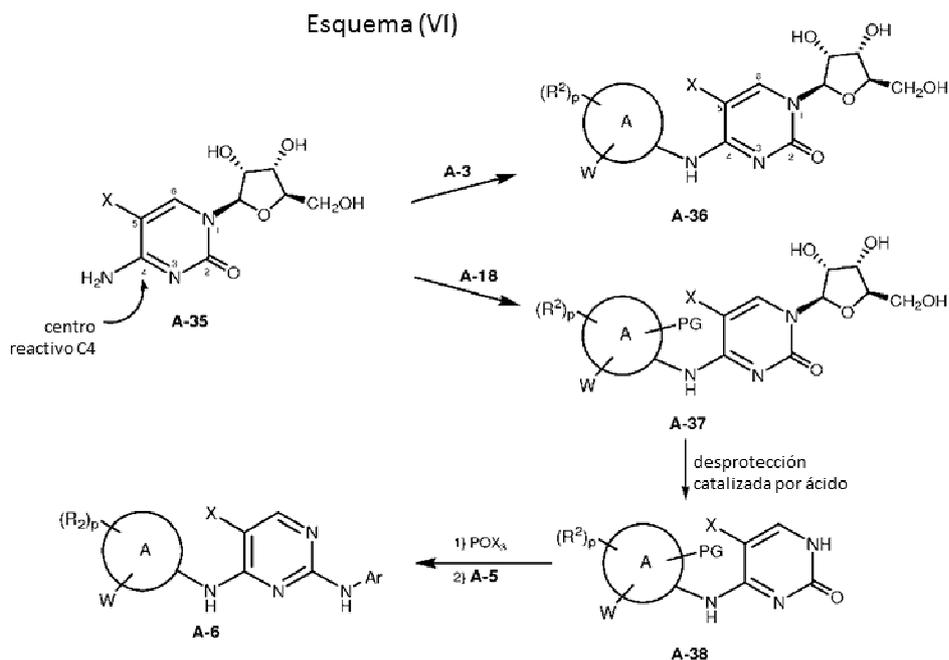


Como alternativa, Las 4-cloro-2-pirimidinaminas A-28 pueden prepararse como se ilustra en el Esquema (Va):



5 En el Esquema (Va), X es como se ha definido anteriormente para el Esquema I. En el Esquema (Va), el dialdehído A-32 se hace reaccionar con guanidina para obtener la 2-pirimidinamina A-33. La reacción con un perácido, tal como ácido m-cloroperbenzoico, ácido trifluoroacético o complejo de peróxido de hidrógeno-urea produce el N-óxido A-34, que a continuación se halogena 4-cloro-2-pirimidinamina A-28. Las 4-halo-2-pirimidinaminas correspondientes pueden obtenerse usando reactivos de halogenación adecuados.

10 En otra realización ilustrativa más, los compuestos de 2,4-pirimidindiamina de la invención pueden prepararse a partir de uridinas sustituidas o no sustituidas, tal como se ilustra en el Esquema (VI), a continuación:

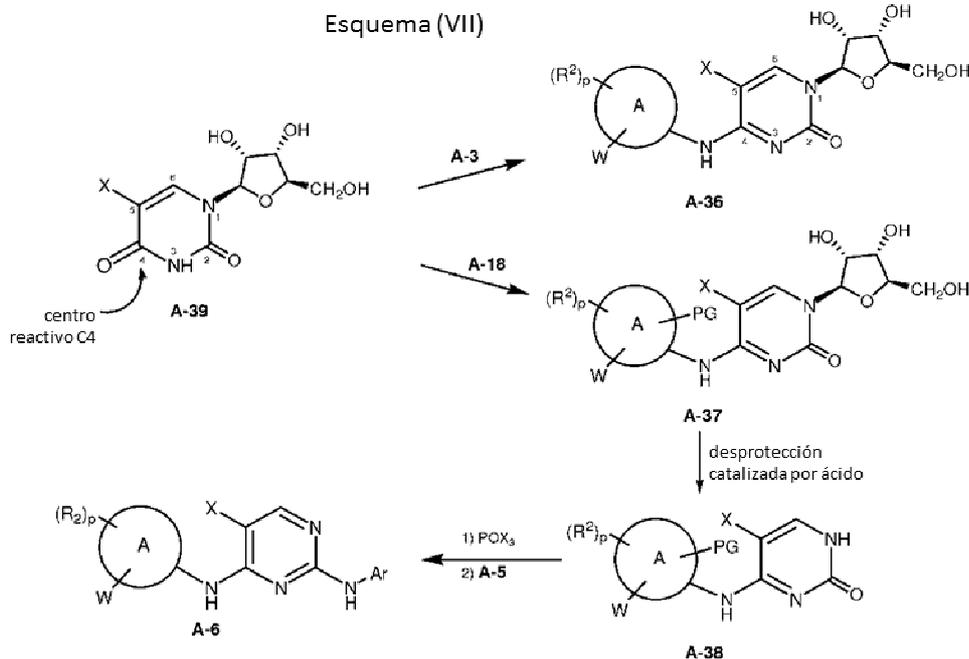


15 En el Esquema (VI), anillo A, (R<sup>2</sup>)<sub>p</sub>, X y W son como se han definido anteriormente para el Esquema I y PG representa un grupo protector, tal como se ha descrito con respecto al Esquema (IIb). De acuerdo con el Esquema (VI), la uridina A-35 tiene un centro reactivo en C4 de forma que la reacción con la amina A-3 o la amina protegida A-18 proporciona citidina sustituida en N4, A-36 o A-37, respectivamente. La desprotección catalizada por ácido de A-36 o A-37 sustituida en N4 cuando "PG" representa un grupo protector lábil frente a ácidos) produce la citosina A-38 sustituida en N4, que se puede halogenar posteriormente en la posición C2 y hacerse reaccionar con la amina A-5 para obtener un derivado de 2,4-pirimidindiamina, A-6.

20

25 Las citidinas también pueden usarse como materiales de partida de una forma análoga, tal como se ilustra en el esquema (VII), como se muestra a continuación. El anillo A, (R<sup>2</sup>)<sub>p</sub>, X y W son como se han definido anteriormente para el Esquema (I) y PG representa un grupo protector, tal como se ha descrito anteriormente. En referencia al Esquema (VII), de forma análoga a la uridina A-35, la citidina A-39 tiene un centro reactivo en C4 de forma que la reacción con la amina A-3 o la amina protegida A-18 proporciona citidina sustituida en N4, A-36 o A-37,

respectivamente. Estas citidinas A-36 y A-37 se tratan después como se ha descrito anteriormente para el Esquema (VI) para obtener un derivado de 2,4-pirimidindiamina, A-6.



5 Aunque los Esquemas (VI) y (VII) se han ilustrado con ribosilnucleósidos, los técnicos expertos apreciarán que los correspondientes 2'-desoxirribonucleósidos y 2',3'-didesoxirribonucleósidos, así como nucleósidos incluyendo azúcares o análogos de azúcar diferentes a la ribosa, también podrían funcionar.

10 Numerosas uridinas y citidinas, útiles como materiales de partida en los Esquemas (VI) y (VII) son conocidas en la técnica, e incluyen, a modo de ejemplo y no de limitación, 5-trifluorometil-2'-deoxiciditina (Chem. Sources n° ABCR F07669; Registro CAS 66.384-66-5); 5-bromouridina (Chem. Sources Int'1 2000; Registro CAS 957-75-5); 5-yodo-2'-deoxiuridina (Aldrich, n° de catálogo 1-775-6; Registro CAS 54-42-2); 5-fluorouridina (Aldrich, n° de catálogo 32.937-1; Registro CAS 316-46-1); 5-yodouridina (Aldrich, n° de catálogo 85.259-7; Registro CAS 1024-99-3); 5-(trifluorometil)uridina (Chem. Sources Int'1 2000; Registro CAS 70-00-8); 5-trifluorometil-2'-deoxiuridina (Chem. Sources Int'1 2000; Registro CAS 70-00-8). Otras uridinas y citidinas que pueden utilizarse como materiales de partida en los Esquemas (VI) y (VII) están disponibles de General Intermediates de Canadá, Inc., Edmonton, CA y/o Interchim, Cedex, Francia, o pueden producirse mediante técnicas convencionales. Se proporcionan muchas referencias en libros de texto que enseñan métodos sintéticos adecuados más adelante.

20 Aunque muchos de los esquemas sintéticos descritos anteriormente no ilustran el uso de grupos protectores, los expertos en la materia reconocerán que, en algunos casos, algunos sustituyentes, tales como, por ejemplo, R<sup>2</sup> y/o R<sup>4</sup>, pueden incluir grupos funcionales que requieren protección. La identidad exacta del grupo protector utilizado dependerá, entre otras cosas, de la identidad del grupo funcional a proteger y las condiciones de reacción utilizadas en el esquema sintético particular, y será evidente para los expertos en la materia. La guía para seleccionar grupos protectores, su unión y la eliminación, adecuados, para una aplicación particular, se puede encontrar por ejemplo, en Greene & Wuts, *supra*.

30 Se conocen en la técnica muchas referencias que enseñan métodos útiles para sintetizar pirimidinas de forma general, así como los materiales de partida descritos en los Esquemas (I)-(VII). Para una guía específica, el lector se deriva a Brown, D. J., "The Pyrimidines", en The Chemistry of Heterocyclic Compounds, Volumen 16 (Weissberger, A., Ed.), 1962, Interscience Publishers, (Una división de John Wiley & Sons), Nueva York ("Brown I"); Brown, D. J., "The Pyrimidines", en The Chemistry of Heterocyclic Compounds, Volumen 16, Suplemento I (Weissberger, A. y Taylor, E. C., Ed.), 1970, Wiley-Interscience, (Una división de John Wiley & Sons), Nueva York (Brown II); Brown, D. J., "The Pyrimidines", en The Chemistry of Heterocyclic Compounds, Volumen 16, Suplemento II (Weissberger, A. y Taylor, E. C., Ed.), 1985, Una publicación de Interscience (John Wiley & Sons), Nueva York ("Brown III"); Brown, D. J., "The Pyrimidines" en The Chemistry of Heterocyclic Compounds, Volumen 52 (Weissberger, A. y Taylor, E. C., Ed.), 1994, John Wiley & Sons, Inc., Nueva York, pp. 1-1509 (Brown IV); Kenner, G. W. y Todd, A., en Heterocyclic Compounds, Volumen 6, (Elderfield, R. C., Ed.), 1957, John Wiley, Nueva York, Capítulo 7 (pirimidinas); Paquette, L. A., Principles of Modern Heterocyclic Chemistry, 1968, W. A. Benjamin, Inc., Nueva York, pp. 1 - 401 (síntesis de uracilo, págs. 313, 315; síntesis de pirimidindiamina, págs. 313-316; síntesis de amino pirimidindiamina, págs. 315); Joule, J. A., Mills, K. y Smith, G. F., Heterocyclic Chemistry, 3ª Edición, 1995, Chapman y Hall, Londres, UK, pp. 1 - 516; Vorbrüggen, H. y Ruh-Pohlentz, C., Handbook of Nucleoside Synthesis, John Wiley & Sons, Nueva York, 2001, pp. 1-631 (protección de pirimidinas mediante acilación, págs. 90-91; siliación de pirimidinas, págs. 91-93); Joule, J.

A., Mills, K. y Smith, G. F., Heterocyclic Chemistry, 4ª Edición, 2000, Blackwell Science, Ltd, Oxford, UK, pp. 1 - 589; y Comprehensive Organic Synthesis, Volúmenes 1-9 (Trost, B. M. y Fleming, I., Ed.), 1991, Pergamon Press, Oxford, UK.

## 5 Métodos en los que se usan los compuestos

La presente invención proporciona 2,4-pirimidindiaminas sustituidas en N2 con carbamatos tricíclicos, tautómeros, N-óxidos, sus sales, como se describe en el presente documento, para su uso en el tratamiento de las dolencias descritas en el presente documento. La presente invención proporciona además el uso de los compuestos de la presente invención en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de dolencias en las que el direccionamiento de la ruta JAK o la inhibición de las quinasas JAK, particularmente JAK2, son terapéuticamente útiles. Los métodos incluyen dolencias en las que la función de los linfocitos, macrófagos, o mastocitos está implicada. Las dolencias en las que el direccionamiento de la ruta JAK o la inhibición de las quinasas JAK, particularmente JAK2, son terapéuticamente útiles incluyen pero no se limitan a, leucemia, linfoma, mieloma múltiple, rechazo de trasplante (por ejemplo, rechazo al trasplante de isletas del páncreas), dolencias con trasplante de médula ósea (por ejemplo, enfermedad injerto contra hospedador), enfermedades autoinmunes (por ejemplo, artritis reumatoide), inflamación (por ejemplo, asma), trastornos mieloproliferativos (MPD) (por ejemplo, policitemia vera (PV), trombocitopenia esencial (ET) y mielofibrosis primaria (PMF)), y otras enfermedades o dolencias tal como se describe con más detalle en el presente documento o que se conocen en la técnica por estar asociadas con la actividad de JAK2.

Como se ha indicado anteriormente, se pueden tratar numerosas dolencias con los compuestos de 2,4-pirimidindiamina sustituidos y los métodos de tratamiento descritos en el presente documento. Tal como se usa en el presente documento, "Tratar" o "tratamiento" de una enfermedad en un paciente se refiere a (1) prevenir la aparición de la enfermedad en un paciente que muestra una predisposición o no muestra aún síntomas de la enfermedad; (2) inhibir la enfermedad o detener su desarrollo; o (3) mejorar o producir la regresión de la enfermedad. Como es bien sabido en la técnica, "tratamiento" es una aproximación para obtener resultados beneficiosos o deseados, incluyendo resultados clínicos. Para los fines de la presente invención, los resultados beneficiosos o deseados pueden incluir uno o más, pero no se limitan a, alivio o mejora de uno o más síntomas, disminución de la extensión de una dolencia, incluyendo una enfermedad, estabilizar (es decir, no empeorar) el estado de una dolencia, incluyendo enfermedades, evitar la diseminación de una enfermedad, retrasar o ralentizar una dolencia, incluyendo una enfermedad, progresión, mejora o alivio de la dolencia, incluyendo una enfermedad, estado y remisión (tanto total como parcial), ya sea detectable o indetectable. Se prefieren los compuestos que sean potentes y se pueden administrar localmente a dosis muy bajas, minimizando de esta forma los efectos adversos sistémicos.

Los compuestos de la presente invención, o sales farmacéuticamente aceptable de los mismos, descritos en el presente documento son inhibidoras potentes y selectivos de las quinasas JAK, y especialmente selectivos de las rutas de señalización de citoquinas que incluyen JAK2. Como consecuencia de esta actividad, los compuestos se pueden usar en una variedad de contextos *in vitro*, *in vivo* y *ex vivo* para regular o inhibir la actividad de la quinasa JAK, cascadas de señalización en las que las quinasas JAK desempeñan un papel, y las respuestas biológicas realizadas por dichas cascadas de señalización. Por ejemplo, en una realización, los compuestos se pueden utilizar para inhibir la quinasa JAK, tanto *in vitro* o *in vivo*, virtualmente en cualquier tipo de célula que expresa la quinasa JAK.

En las células hematopoyéticas en las que se expresa una quinasa JAK, se pueden utilizar los compuestos de la invención para regular las cascadas de transducción de la señal en las que la quinasa JAK, particularmente JAK2, desempeña un papel. Dichas cascadas de transducción de la señal dependientes de JAK incluyen, pero no se limitan a, las cascadas de señalización de receptores de citoquina que implican una amplia gama de receptores de citoquinas, incluyendo las activadas por la hormona del crecimiento, eritropoyetina, prolactina, factor estimulador de las colonias de granulocitos (G-CSF), factor estimulador de colonias de macrófagos, factor neurotrófico ciliar, factor inhibidor de la leucemia, oncostatina M, interferón- $\gamma$ , trombopoyetina, leptina, IL-3, IL-5, IL-6, IL-11, IL-12 y algunas cascadas de señalización del receptor acopladas a la proteína G (GPCR) (angiotensina II, bradiquinina, endotelina, factor activador de plaquetas, hormona estimuladora de  $\alpha$ -melanocitos, isoproterenol, y fenilefrina). Los compuestos también se pueden usar *in vitro* o *in vivo* para regular, y en particular para inhibir, las respuestas celulares o biológicas afectadas por dichas cascadas de transducción de la señal dependientes de JAK. Dichas respuestas celulares o biológicas incluyen, pero no se limitan a, la ruta de activación de MAPK y AKT, y la proliferación celular mediada por IL-3.

De forma importante, los compuestos se pueden utilizar para inhibir las quinasas JAK *in vivo* como aproximación terapéutica hacia el tratamiento o prevención de enfermedades o dolencias mediadas, bien totalmente o en una parte, por la actividad de una quinasa JAK (denominada en el presente documento como "enfermedades o dolencias mediadas por una quinasa JAK"). Los ejemplos no limitantes de enfermedades o dolencias mediadas por una quinasa JAK que se pueden tratar o prevenir con los compuestos de la invención, o sales farmacéuticamente aceptable de los mismos, incluyen, pero no se limitan a alergias, asma, enfermedades autoinmunes tales como rechazo al trasplante (por ejemplo, riñón, corazón, pulmón, hígado, páncreas, piel; reacción de hospedador frente a injerto (HVGR), enfermedad de injerto contra hospedador (GVHR), artritis reumatoide, y esclerosis lateral

5 amiotrófica, enfermedades autoinmunes mediadas por linfocitos T tales como esclerosis múltiple, psoriasis y síndrome de Sjogren, enfermedades inflamatorias de tipo II tales como la inflamación vascular (incluyendo vasculitis, arteritis, aterosclerosis y arteriopatía coronaria), enfermedades del sistema nervioso central tales como ictus, enfermedades pulmonares tales como bronquitis obliterante e hipertensión pulmonar primaria, y reacciones de hipersensibilidad de tipo IV sólida y retardada, y neoplasias hematológicas tales como leucemia y linfomas.

10 En una realización, la presente invención proporciona un compuesto de la invención o una formulación farmacéutica que comprende un compuesto de la invención para su uso en un método para inhibir una actividad de una quinasa JAK.

15 En determinadas realizaciones de los métodos descritos en el presente documento, la quinasa JAK es una quinasa JAK2.

20 En otra realización, la presente invención proporciona un método *ex vivo* para inhibir la actividad de una quinasa JAK, que comprende poner en contacto *in vitro* una quinasa JAK con una cantidad de un compuesto de acuerdo con la fórmula I tal como se describe en el presente documento, inhibir la actividad de la quinasa JAK. En determinadas realizaciones de los métodos descritos en el presente documento, la quinasa JAK es una quinasa JAK2.

25 En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de la invención o una formulación farmacéutica que comprende el compuesto de la invención para su uso en un método para tratar una enfermedad o dolencia en un sujeto asociada con la actividad de JAK2, seleccionadas entre el grupo que consiste en leucemia, linfoma, mieloma múltiple, rechazo de trasplante, aplicaciones de trasplante de médula ósea, enfermedades autoinmunes, inflamación, trastornos mieloproliferativos, trastorno de policitemia vera, trastorno de trombocitopenia esencial y mielofibrosis primaria.

30 En determinadas realizaciones, los compuestos actualmente descritos son útiles para el tratamiento o la gestión de trastornos hiperproliferativos. A modo de ejemplo, los trastornos que se pueden tratar usando los compuestos descritos en el presente documento incluyen, sin limitación, leucemia, linfoma, mieloma múltiple, rechazo de trasplante, aplicaciones de trasplante de médula ósea, enfermedades autoinmunes, inflamación, trastornos mieloproliferativos, trastorno de policitemia vera, trastorno de trombocitopenia esencial y mielofibrosis primaria.

35 Una realización para tratar o gestionar un trastorno proliferativo en un sujeto incluye administrar al paciente que lo necesita una cantidad terapéutica o profilácticamente eficaz de un inhibidor de JAK descrito en el presente documento, junto con la administración de una cantidad terapéutica o profilácticamente eficaz de un agente quimioterapéutico diferente. Los ejemplos de compuestos adecuados para su uso junto con los compuestos descritos en el presente documento incluyen antimetabolitos, agentes alquilantes, compuestos de coordinación, complejos de platino, compuestos reticulantes del ADN, inhibidores de las enzimas de transcripción, inhibidores de la tirosina quinasa, inhibidores de la proteína quinasa, inhibidores de la topoisomerasa, compuestos que se unen a la hendidura menor del ADN, alcaloides de la vinca, taxanos, antibióticos antitumorales, hormonas, inhibidores de la aromatasa, enzimas, anticuerpos de receptores de factores de crecimiento, citoquinas, anticuerpos contra marcadores de la superficie celular, inhibidores de HDAC, inhibidores de HSP 90, inhibidores de BCL-2, inhibidores mTOR, inhibidoras del proteosoma y anticuerpos monoclonales.

45 Otra realización de los métodos para tratar o gestionar un trastorno proliferativo en un paciente incluye administrar al paciente que lo necesita una cantidad terapéutica o profilácticamente eficaz de un inhibidor JAK2 junto con la administración de una cantidad terapéutica o profilácticamente eficaz de uno o más agentes quimioterapéuticos, seleccionados entre mecloretamina, ciclofosfamida, ifosfamida, melfalano, clorambucilo, etileniminas, metilmelaminas, procarbazona, dacarbazina, temozolomida, busulfano, carmustina, lomustina, metotrexato, fluorouracilo, capecitabina, citarabina, gemcitabina, citosina arabinósido, mecaptopurina, fludarabina, cladribina, tioguanina, azatioprina, vinblastina, vincristina, paclitaxel, docetaxel, colchicina, actinomicina D, daunorrubicina, bleomicina, L-asparaginasa, cisplatino, carboplatino, oxaliplatino, prednisona, dexametasona, amino glutetimida, formestano, anastrozol, caproato de hidroxiprogesterona, medroxiprogesterona, tamoxifeno, amsacrina, mitoxantrona, topotecan, irinotecan, camptotecina, axitinib, bosutinib, cediranib, dasatinib, erlotinib, gefitinib, imatinib, lapatinib, lestaurtinib, nilotinib, semaxanib, sunitinib, vandetanib, vatalanib, anticuerpos dirigidos contra Her2, interleuquina-2, GM-CSF, anticuerpos dirigidos contra CTLA-4, rituximab, anticuerpos dirigidos contra CD33, MGCD0103, vorinostat, 17-AAG, talidomida, lenalidomida, rapamicina, CCI-779, sorafenib, doxorubicina, gemcitabina, melfalano, bortezomib, NPI052, gemtuzumab, alemtuzumab, ibritumomab tiuxetan, tositumomab, yodo-131 tositumomab, trastuzumab, bevacizumab, rituximab, y anticuerpos dirigidos contra el receptor de muerte TRAIL.

60 En otra realización de un método para tratamiento o gestión de un trastorno proliferativo en un sujeto, un sujeto que lo necesita recibe una cantidad terapéutica o profilácticamente eficaz de un inhibidor JAK junto con la administración de una cantidad terapéutica o profilácticamente eficaz de uno o más agentes quimioterapéuticos seleccionados entre paclitaxel, ciclofosfamida, 5-fluorouracilo, cisplatino, carboplatino, metotrexato e imatinib.

65 En otra realización, se describe en el presente documento un método para prevenir o tratar una enfermedad mediada por la quinasa JAK, en la que la enfermedad mediada por la quinasa JAK es trombocitopenia esencial (ET),

5 policitemia vera (PV) o mielofibrosis primaria (PMF), que comprende administrar al sujeto una cantidad de un compuesto eficaz para tratar o prevenir la enfermedad mediada por la quinasa JAK en la que el compuesto se selecciona entre los compuestos de la invención, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, tal como se describe en el presente documento. Por ejemplo, un paciente de PV puede tomar uno más compuestos selectivos para JAK descritos en el presente documento para aliviar determinados síntomas asociados con la enfermedad tal como esplenomegalia y hepatomegalia, así como la disminución de su dependencia de la flebotomía como opción de tratamiento.

10 En otra realización, se describe en el presente documento un método para prevenir o tratar una enfermedad mediada por la quinasa JAK, en la que la enfermedad mediada por la quinasa JAK es trombocitopenia esencial (ET), policitemia vera (PV) o mielofibrosis primaria (PMF), que comprende administrar al sujeto una cantidad de un compuesto eficaz para tratar o prevenir la enfermedad mediada por la quinasa JAK en la que el compuesto se selecciona entre los compuestos de la invención, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, tal como se describe en el presente documento.

15 En otra realización, se describe en el presente documento un método para prevenir o tratar neoplasias mieloproliferativas no clásicas (MPN) mediadas por la quinasa JAK, tales como la leucemia mielógena crónica atípica (aCML), leucemia mielomonocítica crónica (CMML), leucemia mielomonocítica juvenil (JMML), síndrome mielodisplásico (MDS), mastocitosis sistémica y anemia resistente con sideroblastos anillados y asociada a una trombocitosis importante (RARS-T), que comprende administrar al sujeto una cantidad de un compuesto eficaz para tratar o prevenir la enfermedad mediada por la quinasa JAK en la que el compuesto se selecciona entre los compuestos de la invención, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, tal como se describe en el presente documento.

20 También se describe en el presente documento un método para prevenir o tratar neoplasias (MPN) mediadas por la quinasa JAK, tal como leucemia mieloide aguda (AML) y leucemia linfocítica aguda (ALL) que comprende administrar al sujeto una cantidad de un compuesto eficaz para tratar o prevenir la enfermedad mediada por la quinasa JAK en la que el compuesto se selecciona entre los compuestos de la invención, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, tal como se describe en el presente documento.

25 Los compuestos se pueden utilizar para tratar y/o prevenir el rechazo en receptores del trasplante de órganos y/o tejidos (es decir, tratar y/o prevenir el rechazo de aloinjerto). Los aloinjertos se pueden rechazar a través de una reacción inmune del receptor mediada por células o bien humoral contra el trasplante (histocompatibilidad) contra los antígenos presentes en las membranas de las células del donante. Los antígenos más fuertes están controlados por un complejo de loci genéticos denominado antígenos leucocitarios humanos del grupo A (HLA). Junto con los antígenos de grupos sanguíneos ABO, son los antígenos fundamentales del trasplante detectables en seres humanos.

30 El rechazo posterior al trasplante se puede dividir por lo general en tres categorías: hiperagudo, que se produce en las horas o días posteriores al trasplante; agudo, que se produce en los días o meses posteriores al trasplante; y crónico, que se produce en los meses o años posteriores al trasplante.

35 El rechazo hiperagudo está ocasionado principalmente por la producción de anticuerpos del hospedador que atacan el tejido del injerto. En la reacción de rechazo hiperagudo, se observan anticuerpos en el trasplante vascular muy poco después del trasplante. Poco después se produce la coagulación vascular, que conduce a la isquemia, eventual necrosis y muerte. El infarto por injerto no es sensible a los tratamientos inmunosupresores conocidos. Puesto que los antígenos HLA se pueden identificar *in vitro*, se utiliza un cribado previo al trasplante para reducir significativamente el rechazo hiperagudo. Como consecuencia de este cribado, el rechazo hiperagudo es relativamente infrecuente en nuestros días.

40 Se cree que el rechazo agudo está mediado por la acumulación de células específicas de antígeno en el tejido injertado. La reacción inmune mediada por linfocitos T contra estos antígenos (es decir, HVGR o GVHR) es el mecanismo principal del rechazo agudo. La acumulación de estas células conduce al daño del tejido injertado. Se cree que tanto los linfocitos T CD4<sup>+</sup> auxiliares como los linfocitos T CD8<sup>+</sup> citotóxicos están implicados en el proceso y que el antígeno está presentado por las células dendríticas tanto del donante como del hospedador. Los linfocitos T CD4<sup>+</sup> auxiliares pueden ayudar a reclutar otras células efectoras, tales como macrófagos y eosinófilos, hacia el injerto. El acceso a las cascadas de transducción de la señal de los linfocitos T (por ejemplo, las cascadas CD28, CD40L, y CD2) también está implicado.

45 El rechazo agudo mediado por células se puede revertir en muchos casos intensificando la inmunoterapia. Tras una reversión eficaz, los elementos del injerto muy dañados cicatrizan con fibrosis y el resto del injerto aparece normal. Tras la resolución del rechazo agudo, las dosificaciones de los fármacos inmunosupresores se pueden reducir a niveles muy bajos.

60 El rechazo crónico, que es un problema especial en trasplantes renales, frecuentemente evoluciona negativamente a pesar del aumento en el tratamiento inmunosupresor. Se cree que esto se debe, en gran medida, a la

hipersensibilidad de tipo IV mediada por células. El perfil patológico es diferente del rechazo agudo. En endotelio arterial está fuertemente implicado, con gran proliferación que puede ocluir gradualmente la luz del vaso, que conduce a la isquemia, fibrosis, una íntima engrosada, y cambios ateroscleróticos. El rechazo crónico se debe principalmente a la obliteración progresiva de la vasculatura del injerto y se parece a un proceso vasculítico lento.

5 En la hipersensibilidad de tipo IV, los linfocitos T CD8 citotóxicos y los linfocitos T CD4 auxiliares reconocen en antígeno sintetizado de forma intracelular o extracelular cuando se compleja, respectivamente, con las moléculas MHC de Clase I o de Clase II. Los macrófagos actúan como células presentadoras de antígenos y liberan IL-1, que estimula la proliferación de linfocitos T auxiliares. Los linfocitos T auxiliares liberan interferón gamma e IL-2, que regulan conjuntamente las reacciones de hiperactividad retardadas mediadas por la activación de macrófagos y la inmunidad mediada por linfocitos T. En el caso de trasplante de órganos, los linfocitos T citotóxicos destruyen las células del injerto al entrar en contacto.

15 Como las quinasas JAK desempeñan una función crítica en la activación de los linfocitos T, las 2,4-pirimidindiaminas descritas en este documento pueden utilizarse para tratar y/o prevenir muchos aspectos del rechazo de trasplante, y son especialmente útiles en el tratamiento y/o prevención de reacciones de rechazo que están mediadas, al menos en parte, por linfocitos T, tales como HVGR o GVHR. Las 2,4-pirimidindiaminas también se pueden utilizar para tratar y/o prevenir el rechazo crónico en receptores de trasplante y, en particular, en receptores de trasplante renal. El compuesto también se puede administrar a un tejido o a un órgano antes de trasplantar el tejido u órgano al receptor del trasplante.

25 En otra realización, se describe en el presente documento un método para tratar una enfermedad autoinmune mediada por linfocitos T, que comprende administrar a un paciente que padece dicha enfermedad autoinmune una cantidad de un compuesto eficaz para tratar la enfermedad autoinmune en el que el compuesto se selecciona entre los compuestos de la invención. En determinadas realizaciones de los métodos, la enfermedad autoinmune es la esclerosis múltiple (EM), psoriasis, o síndrome de Sjogren.

30 El tratamiento que utiliza las 2,4-pirimidindiaminas descritas en el presente documento se pueden aplicar solas, o se pueden aplicar combinadas o junto con otros tratamientos inmunosupresores habituales tales como, por ejemplo, los siguientes: mercaptopurina; corticoesteroides tales como prednisona; metilprednisolona y prednisolona; agentes alquilantes tales como ciclofosfamida; inhibidores de calcineurina tales como ciclosporina, sirolimus, y tacrolimus; inhibidores de monofosfato de ionosina deshidrogenasa (IMPDH) tales como micofenolato, mofetilo de micofenolato, y azatioprina; y agentes designados para suprimir la inmunidad celular dejando intacta la respuesta inmunológica humoral del paciente, incluyendo varios anticuerpos (por ejemplo, globulina contra linfocitos (ALG), globulina contra timocitos (ATG), anticuerpos monoclonales contra linfocitos T (OKT3)) e irradiación. Estos variados agentes se pueden utilizar de acuerdo con sus dosificaciones normalizadas o habituales, tal como se especifica en la información de prescripción que acompaña las formas disponibles en el mercado de los fármacos (véase también: la información de prescripción en la edición de 2006 de la The Physician's Desk Reference). Azatioprina está actualmente disponible de Salix Pharmaceuticals, Inc., con el nombre de marca AZASAN; mercaptopurina está actualmente disponible de Gate Pharmaceuticals, Inc., con el nombre de marca PURINETHOL; prednisona y prednisolona están actualmente disponibles de Roxane Laboratories, Inc.; Metil prednisolona está actualmente disponible de Pfizer; sirolimus (rapamicina) está actualmente disponible de Wyeth-Ayerst con el nombre de marca RAPAMUNE; tacrolimus está actualmente disponible de Fujisawa con el nombre de marca PROGRAF; ciclosporina está actualmente disponible de Novartis con el nombre de marca SANDIMMUNE y de Abbott con el nombre de marca GENGRAF; Los inhibidores de IMPDH tales como micofenolato de mofetilo y ácido micofenólico están actualmente disponibles de Roche con el nombre de marca CELLCEPT y de Novartis con el nombre de marca MYFORTIC; azatioprina está actualmente disponible de Glaxo Smith Kline con el nombre de marca IMURAN; y los anticuerpos están actualmente disponibles de Ortho Biotech con el nombre de marca ORTHOCLONE, de Novartis con el nombre de marca SIMULECT (basiliximab), y de Roche con el nombre de marca ZENAPAX (daclizumab).

50 En otra realización, se describe en el presente documento un método para tratar o prevenir el rechazo de aloinjerto en el receptor de un trasplante, que comprende administrar al receptor del trasplante una cantidad de un compuesto eficaz para tratar o prevenir el rechazo de trasplante de aloinjerto en el que el compuesto se selecciona entre los compuestos de la invención, tal como se describe en el presente documento. En una realización adicional, el compuesto se administra a un tejido o a un órgano antes de trasplantar el tejido u órgano al receptor del trasplante.

55 En otra realización, se describe en el presente documento un método para tratar o prevenir el rechazo de aloinjerto en el receptor de un trasplante, en el que el rechazo es rechazo agudo, que comprende administrar al receptor del trasplante una cantidad de un compuesto eficaz para tratar o prevenir el rechazo, en el que el compuesto se selecciona entre los compuestos de la invención.

60 En otra realización, se describe en el presente documento un método para tratar o prevenir el rechazo de aloinjerto en el receptor de un trasplante, en el que el rechazo es rechazo crónico, que comprende administrar al receptor del trasplante una cantidad de un compuesto eficaz para tratar o prevenir el rechazo, en el que el compuesto se selecciona entre los compuestos de la invención.

65

En otra realización, se describe en el presente documento un método para tratar o prevenir el rechazo de aloinjerto en el receptor de un trasplante, en el que el rechazo está mediado por HVGR o GVHR, que comprende administrar al receptor del trasplante una cantidad de un compuesto eficaz para tratar o prevenir el rechazo, en el que el compuesto se selecciona entre los compuestos de la presente invención tal como se describe en el presente documento.

En otra realización, se describe en el presente documento un método para tratar o prevenir el rechazo de aloinjerto en el receptor de un trasplante, en el que el trasplante de aloinjerto se selecciona entre un riñón, un corazón, un hígado, y un pulmón, que comprende administrar al receptor del trasplante una cantidad de un compuesto eficaz para tratar o prevenir el rechazo, en el que el compuesto se selecciona entre los compuestos de la presente invención tal como se describe en el presente documento.

En otra realización, se describe en el presente documento un método para tratar o prevenir el rechazo de aloinjerto en el receptor de un trasplante, en el que el trasplante de aloinjerto se selecciona entre un riñón, un corazón, un hígado, y un pulmón, que comprende administrar al receptor del trasplante una cantidad de un compuesto eficaz para tratar o prevenir el rechazo en el que el compuesto se selecciona entre los compuestos de la invención, como se describe en el presente documento, en el que el compuesto se administra combinado o junto con otro inmunosupresor.

En otra realización, se describe en el presente documento un método para tratar o prevenir el rechazo de aloinjerto en el receptor de un trasplante, en el que el trasplante de aloinjerto se selecciona entre un riñón, un corazón, un hígado, y un pulmón, que comprende administrar al receptor del trasplante una cantidad de un compuesto eficaz para tratar o prevenir el rechazo, en el que el compuesto se selecciona entre los compuestos de la invención, como se describe en el presente documento, en el que el compuesto se administra combinado o junto con otro inmunosupresor, en el que el inmunosupresor se selecciona de ciclosporina, tacrolimus, sirolimus, un inhibidor de IMPDH, micofenolato, micofenolato de mofetilo, un anticuerpo dirigido contra linfocitos T, y OKT3.

Las 2,4-pirimidindiaminas descritas en el presente documento son moderadores de citoquinas de la señalización de IL-4. En consecuencia, las 2,4-pirimidindiaminas podrían ralentizar la respuesta de las reacciones de hipersensibilidad de tipo I. De esta manera, en una realización específica, las 2,4-pirimidindiaminas se podrían utilizar para tratar dichas reacciones y, por tanto, las enfermedades asociadas, mediadas, o causadas por dichas reacciones de hipersensibilidad (por ejemplo, alergias), profilácticamente. Por ejemplo, una persona que padece alergia podría tomar uno o más compuestos selectivos para JAK descritos anteriormente en el presente documento antes de su exposición prevista a alérgenos para retraso de la aparición o la evolución, o eliminar en su conjunto, una respuesta alérgica.

Cuando se utiliza para tratar o prevenir dichas enfermedades, las 2,4-pirimidindiaminas se pueden administrar en solitario, como mezclas de una o más 4-heteroaril-pirimidina-2-aminas, o en mezcla o combinación con otros agentes útiles para tratar estas enfermedades y/o los síntomas asociados con dichas enfermedades. Las 2,4-pirimidindiaminas también se pueden administrar en una mezcla o en combinación con agentes útiles para tratar otros trastornos o enfermedades, tales como esteroides, estabilizantes de membrana, inhibidores de 5-lipoxigenasa (5LO), inhibidores de la síntesis y del receptor de leucotrieno, inhibidores del cambio de isotipo IgE o de la síntesis de IgE, inhibidores del cambio de isotipo IgG o de la síntesis de IgG,  $\beta$ -agonistas, inhibidores de triptasa, aspirina, inhibidores de la ciclooxigenasa (COX), metotrexato, fármacos contra TNF, retuxina, inhibidores de PD4, inhibidores de p38, inhibidores de PDE4, y antihistaminas, por nombrar unos pocos. Las 2,4-pirimidindiaminas se pueden administrar *per se* o en forma de composiciones farmacéuticas, que comprenden un compuesto activo.

En otra realización, se describe en el presente documento un método para tratar o prevenir una reacción de hipersensibilidad de tipo IV, que comprende administrar a un sujeto una cantidad de un compuesto eficaz para tratar o prevenir la reacción de hipersensibilidad, en el que el compuesto se selecciona entre los compuestos de la presente invención tal como se describe en el presente documento.

En otra realización, se describe en el presente documento un método para tratar o prevenir una reacción de hipersensibilidad de tipo IV, que es prácticamente profiláctica, que comprende administrar a un sujeto una cantidad de un compuesto eficaz para tratar o prevenir la reacción de hipersensibilidad, en el que el compuesto se selecciona entre los compuestos de la presente invención tal como se describe en el presente documento, y se administra antes de la exposición a un alérgeno.

En una realización, se describe en el presente documento un método para inhibir una cascada de transducción de la señal en la que la quinasa JAK2 desempeña un papel, que comprende poner en contacto una célula que expresa un receptor implicado en dicha cascada de señalización con un compuesto, en el que el compuesto se selecciona entre los compuestos de la presente invención tal como se describe en el presente documento.

En una realización, se describe en el presente documento un método para prevenir o tratar una enfermedad mediada por la quinasa JAK, que comprende administrar a un sujeto una cantidad de un compuesto eficaz para

tratar o prevenir la enfermedad mediada por la quinasa JAK, en el que el compuesto se selecciona entre los compuestos de la presente invención tal como se describe en el presente documento.

5 En otra realización, se describe en el presente documento un método para prevenir o tratar una enfermedad mediada por la quinasa JAK, en la que la enfermedad mediada por la quinasa JAK es HVGR o GVHR, que comprende administrar a un sujeto una cantidad de un compuesto eficaz para tratar o prevenir la enfermedad mediada por la quinasa JAK, en el que el compuesto se selecciona entre los compuestos de la invención, tal como se describe en el presente documento.

10 En otra realización, se describe en el presente documento un método para prevenir o tratar una enfermedad mediada por la quinasa JAK, en el que la enfermedad mediada por la quinasa JAK es rechazo de aloinjerto agudo, que comprende administrar a un sujeto una cantidad de un compuesto eficaz para tratar o prevenir la enfermedad mediada por la quinasa JAK, en el que el compuesto se selecciona entre los compuestos de la invención, tal como se describe en el presente documento.

15 En otra realización, se describe en el presente documento un método para prevenir o tratar una enfermedad mediada por la quinasa JAK, en el que la enfermedad mediada por la quinasa JAK es rechazo de aloinjerto crónico, que comprende administrar a un sujeto una cantidad de un compuesto eficaz para tratar o prevenir la enfermedad mediada por la quinasa JAK, en el que el compuesto se selecciona entre los compuestos de la invención, tal como se describe en el presente documento.

20 Los compuestos activos de la invención inhiben de forma típica la ruta JAK/Stat. La actividad de un compuesto específico como inhibidor de una quinasa JAK se puede evaluar *in vitro* o *in vivo*. En algunas realizaciones, la actividad de un compuesto específico se puede ensayar en un ensayo con células. Los ensayos adecuados incluyen ensayos que determinan la inhibición bien de la actividad de fosforilación o la actividad ATPasa de una quinasa JAK. De esta manera, se dice que un compuesto inhibe una actividad de una quinasa JAK si inhibe la fosforilación o la actividad ATPasa de una quinasa JAK con un valor de la  $CI_{50}$  de aproximadamente 20  $\mu M$  o menos.

25 "Trastorno de proliferación celular" se refiere a un trastorno caracterizado por una proliferación anómala de células. Un trastorno proliferativo no implica ninguna limitación en lo que respecta a la velocidad del crecimiento celular, sino que simplemente indica una pérdida de los controles normales que afectan al crecimiento y a la división de las células. De esta manera, en algunas realizaciones, las células de un trastorno de proliferación pueden tener la misma velocidad de división que las células normales, pero no responden a las señales que limitan dicho crecimiento. Comprendido en el ámbito de un "trastorno de proliferación celular" se encuentran las neoplasias o los tumores, que es un crecimiento anómalo del tejido. El cáncer se refiere a cualquiera de las diversas neoplasias malignas que se caracterizan por la proliferación de células que tienen la capacidad de invadir el tejido circundante y/o experimentar metástasis hacia nuevos sitios de colonización.

30 "Neoplasia hematopoyética" se refiere a una trastorno de proliferación celular que procede de las células de linaje hematopoyético. En general, la hematopoyesis es un proceso fisiológico mediante el cual células no diferenciadas o citoblastos evolucionan hasta las diferentes células que se encuentran en la sangre periférica. En la fase inicial de su desarrollo, los citoblastos hematopoyéticos, que se encuentran habitualmente en la médula ósea, experimentan una serie de divisiones celulares para formar células progenitoras multipotentes que pueden seguir dos rutas de desarrollo: el linaje linfoide y el linaje mieloide. Las células progenitoras que toman el camino del linaje mieloide se diferencian en tres subramas principales que comprenden las rutas de desarrollo eritroide, de megacariocitos y de granulocito/monocito. Una ruta adicional conduce la formación de células dendríticas, que están implicadas en la presentación de antígenos. El linaje eritroide da lugar a eritrocitos sanguíneos, mientras que el linaje megacariocítico da lugar a las plaquetas sanguíneas. Las células que toman el camino del linaje de granulocito/monocito se dividen en las rutas de desarrollo de granulocitos o monocitos, la primera ruta conduce a la formación de neutrófilos, eosinófilos, y basófilos, y la última ruta produce monocitos y macrófagos sanguíneos.

35 Las células progenitoras que siguen el linaje linfoide se desarrollan en dirección a la ruta de los linfocitos B, la ruta de linfocitos T, o la ruta de linfocitos no B/T. De forma similar al linaje mieloide, aparece una ruta linfoide adicional que conduce a las células dendríticas implicadas en la presentación de antígenos. Las células progenitoras de linfocitos B se desarrollan a células precursoras de linfocitos B (pre-B), que se diferencian en linfocitos B responsables de producir inmunoglobulinas. Las células progenitoras del linaje de linfocitos T se diferencian en linfocitos T precursores (pre-T) que, en función de la influencia de determinadas citoquinas, se desarrollan en linfocitos T citotóxicos o auxiliares/supresores implicados en la inmunidad mediada por células. La ruta no T/B conduce a la generación de linfocitos citolíticos naturales (NK). Las neoplasias de células hematopoyéticas pueden implicar células en cualquier fase de la hematopoyesis, incluyendo citoblastos hematopoyéticos, células progenitoras multipotentes, células progenitoras oligopotentes al principio de su diferenciación, células precursoras, y células diferenciadas maduras. Las categorías de neoplasias hematopoyéticas pueden generalmente seguir las descripciones y criterios diagnósticos empleados por los expertos en la materia (véase, por ejemplo, International Classification of Disease and Related Health Problems (ICD 10), Organización Mundial de la Salud (2003)). Las neoplasias hematopoyéticas también se pueden clasificar por sus rasgos moleculares, tales como marcadores de la superficie celular y perfiles de expresión génica, fenotipo celular mostrado por las células anómalas, y/o anomalías

cromosómicas (por ejemplo, deleciones, translocaciones o inserciones) características de determinadas neoplasias hematopoyéticas, tales como el cromosoma Filadelfia descubierto en la leucemia mielógena crónica. Otras clasificaciones incluyen National Cancer Institute Working Formulation (Cancer, 1982, 49:2112-2135) y Revised European-American Lymphoma Classification (REAL).

"Neoplasia linfoide" se refiere a un trastorno de proliferación que implica células del linaje linfoide de la hematopoyesis. La neoplasia linfoide puede proceder de citoblastos hematopoyéticos así como de células progenitoras linfoides al principio de su diferenciación, células precursoras, y células diferenciadas finales. Estas neoplasias se pueden subdividir según los atributos fenotípicos de las células anómalas o el estadio diferenciado del que proceden las células anómalas. Las subdivisiones incluyen, entre otros, neoplasias de linfocitos B, neoplasias de linfocitos T, neoplasias de linfocitos NK, y linfoma de Hodgkin.

"Neoplasia mieloide" se refiere a un trastorno de proliferación de las células del linaje mieloide de la hematopoyesis. Las neoplasias pueden proceder de citoblastos hematopoyéticos, células progenitoras mieloides al principio de su diferenciación, células precursoras, y células diferenciadas finales. Las neoplasias mieloides se pueden subdividir según los atributos fenotípicos de las células anómalas o el estadio diferenciado del que proceden las células anómalas. Las subdivisiones incluyen, entre otros, enfermedades mieloproliferativas, enfermedades mielodisplásicas/mieloproliferativas, síndromes mielodisplásicos, leucemia mieloide aguda, y leucemia bifenotípica aguda.

En general, los trastornos celulares proliferativos que se pueden tratar con los compuestos descritos en el presente documento se refieren a cualquier trastorno caracterizado por una proliferación celular anómala. Se incluyen varios tumores y cánceres, benignos o malignos, metastásicos o no metastásicos. Las propiedades específicas de los cánceres, tales como la capacidad de invasión de tejido o la metástasis, pueden convertirse en diana usando los métodos descritos en el presente documento. Los trastornos de proliferación celular incluyen una variedad de cánceres, incluyendo, entre otros, cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer renal, cáncer gastrointestinal, cáncer de riñón, cáncer de vejiga, cáncer de páncreas, carcinoma espinocelular de pulmón, y adenocarcinoma.

Los tumores que se pueden ver afectados por determinados fármacos incluyen lengua, boca, faringe, esófago, estómago, intestino delgado, colon, recto, ano, hígado, vesícula biliar, páncreas, laringe, pulmón y bronquios, huesos y articulaciones incluyendo sarcoma sinovial y osteosarcoma, melanomas incluyendo carcinoma basocelular, carcinoma esponjoso, de mama, cuello de útero, endometrio, ovario, vulva, vagina, de próstata, testículos, pene, vejiga urinaria, riñón y pelvis renal, uréter, ojo, cerebro incluyendo glioma, glioblastoma, astrocitoma, neuroblastoma, meduloblastoma, y tiroides.

En algunas realizaciones, el trastorno de proliferación celular tratado es una neoplasia hematopoyética, que es un crecimiento anómalo de las células del sistema hematopoyético. Las neoplasias malignas pueden tener su origen en los citoblastos pluripotentes, células progenitoras multipotentes, células progenitoras oligopotentes al principio de su diferenciación, células precursoras, y células totalmente diferenciadas implicadas en la hematopoyesis. Se cree que algunas neoplasias hematológicas proceden de citoblastos hematopoyéticos, que tienen la capacidad de autorrenovación. Por ejemplo, células que pueden desarrollar subtipos específicos de leucemia mieloide aguda (AML) después del trasplante muestran marcadores de la superficie celular de citoblastos hematopoyéticos, que implica a los citoblastos hematopoyéticos como la fuente de células leucémicas. Los blastocitos que carecen de un marcador celular característico de citoblastos hematopoyéticos parecen no poder establecer tumores después del trasplante (Blair et al., 1997, Blood 89:3104-3112). El origen citoblástico de determinadas neoplasias hematológicas también está respaldado por la observación de que determinadas anomalías cromosómicas específicas asociadas con determinados tipos de leucemia se pueden descubrir en células normales del linaje hematopoyético y también como blastocitos leucémicos. Por ejemplo, la translocación recíproca t(9q34;22q11) asociada con aproximadamente el 95 % de los casos de leucemia mielógena crónica parece estar presente en las células de los linajes mieloide, eritroide y linfoide, lo que sugiere que la anomalía cromosómica se origina en los citoblastos hematopoyéticos. Un subgrupo de células en determinados tipos de CML muestra el fenotipo de marcador celular de los citoblastos hematopoyéticos.

Aunque las neoplasias hematopoyéticas se originan frecuentemente en los citoblastos, las células progenitoras al principio o más avanzadas en su diferenciación de un linaje en desarrollo pueden también ser el origen de algunas leucemias. Por ejemplo, la expresión forzada de la proteína de fusión Bcr/Abl (asociada con la leucemia mielógena crónica) en el progenitor mieloide común o en las células progenitoras de granulocito/macrófago producen una dolencia análoga a la leucemia. Además, algunas anomalías cromosómicas asociadas con los subtipos de leucemia no se encuentran en la población celular con un fenotipo marcador de citoblastos hematopoyéticos, sino que se encuentran en una población celular que presenta marcadores de un estado más diferenciado de la ruta hematopoyética (Turhan et al., 1995, Blood 85:2154-2161). De esta manera, aunque las células progenitoras que han iniciado su diferenciación y otras células diferenciadas pueden tener solamente un potencial limitado para la división celular, las células leucémicas parecen haber adquirido la capacidad de crecer sin regulación, imitando en algunos casos las características de autorrenovación de los citoblastos hematopoyéticos (Passegue et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 2003, 100:11842-9).

En algunas realizaciones, la neoplasia hematopoyética tratada es una neoplasia linfoide, en la que las células anómalas se derivan y/o muestran el fenotipo característico de células del linaje linfoide. Las neoplasias linfoides se pueden subdividir en neoplasias de linfocitos B, neoplasias de linfocitos T y neoplasias de linfocitos NK, y linfoma de Hodgkin. Las neoplasias de linfocitos B se pueden subdividir además en neoplasia de linfocitos B precursores y neoplasias de linfocitos B maduros o periféricos. Las neoplasias de linfocitos B ilustrativas son leucemia/linfoma linfoblástico de linfocitos B precursores ( leucemia linfoblástica aguda de linfocitos B precursores) mientras que las neoplasias ilustrativas de linfocitos B maduros/periféricos son la leucemia linfocítica crónica de linfocitos B/linfoma linfocítico pequeño, leucemia prolinfocítica de linfocitos B, linfoma linfoplasmacítico, linfoma de zonas marginales esplénicas de linfocitos B, leucemia de células pilosas, mieloma/plasmacitoma de células plasmáticas, linfoma de zonas marginales extraganglionares de linfocitos B de tipo MALT, linfoma de zonas marginales ganglionares de linfocitos B, linfoma folicular, linfoma de células del manto, linfoma difuso de linfocitos B grandes, linfoma mediastinal de linfocitos B grandes, linfoma de efusión primario, y linfoma de Burkitt/leucemia de células de Burkitt. Las neoplasias de linfocitos T y NK se pueden subdividir además en neoplasia de linfocitos T precursores y neoplasias de linfocitos B maduros (periféricos). Una neoplasia de linfocitos T precursores ilustrativa es el linfoma/leucemia de linfocitos T precursores linfoblásticos (leucemia linfoblástica aguda de linfocitos T) mientras que las neoplasias de linfocitos T maduros (periféricos) ilustrativas son la leucemia promielocítica de linfocitos T y la leucemia linfocítica de linfocitos T granulares, leucemia agresiva de linfocitos citolíticos naturales, leucemia/linfoma de linfocitos T adultos (HTLV-1), linfoma extranodal de linfocitos T/NK, tipo nasal, linfoma enteropático de linfocitos T, linfoma de linfocitos T gamma-delta hepatoesplénico, linfoma de linfocitos T análogo a paniculitis subcutánea, Micosis fungoides/síndrome de Sezary, linfoma anaplásico de células grandes, células T/null, tipo cutáneo primario, linfoma de linfocitos T periféricos, no caracterizados de otra forma, linfoma angioinmunoblástico de linfocitos T, linfoma anaplásico de células grandes, células T/null, tipo sistémico primario. El tercer elemento de las neoplasias linfoides es el linfoma de Hodgkin, también denominado como enfermedad de Hodgkin. El diagnóstico ilustrativo de esta clase que se puede tratar con los compuestos incluye, entre otros, linfoma de Hodgkin nodular predominantemente linfocítico, y varias formas clásicas de la enfermedad de Hodgkin, miembros ilustrativos de los cuales son linfoma de Hodgkin con esclerosis granular (grados 1 y 2), linfoma de Hodgkin clásico rico en linfocitos, linfoma de Hodgkin de celularidad mixta, y linfoma de Hodgkin con agotamiento de linfocitos. En varias realizaciones, cualquier tipo de neoplasias linfoides están asociadas con una actividad de JAK anómala que se puede tratar con los compuestos inhibidores de JAK.

En algunas realizaciones, la neoplasia hematopoyética tratada es una neoplasia mieloides. Este grupo comprende una amplia gama de trastornos de proliferación celular que implican o presentan el fenotipo característico de las células del linaje mieloides. Las neoplasias mieloides se pueden subdividir en enfermedades mieloproliferativas, enfermedades mielodisplásicas/mieloproliferativas, síndromes mielodisplásicos, y leucemias mieloides agudas. Las enfermedades mieloproliferativas ilustrativas son la leucemia mielógena crónica (por ejemplo, la positiva para el cromosoma Filadelfia (t(9;22)(qq34;q11)), leucemia neutrófila crónica, leucemia eosinófila crónica/síndrome hipereosinófilico, mielofibrosis idiopática crónica, policitemia vera, y trombocitemia esencial. Las enfermedades mielodisplásicas/mieloproliferativas ilustrativas son la leucemia mielomonocítica crónica, leucemia mielógena crónica atípica, y leucemia mielomonocítica juvenil. Los síndromes mielodisplásicos ilustrativos son anemia resistente, con sideroblastos anillados y sin sideroblastos anillados, citopenia resistente (síndrome mielodisplásico) con displasia multilínaje, anemia resistente (síndrome mielodisplásico) con un exceso de blastos, síndrome 5q-, y síndrome mielodisplásico. En varias realizaciones, cualquier tipo de neoplasias mieloides están asociadas con una actividad de JAK anómala que se puede tratar con los compuestos inhibidores de JAK.

En algunas realizaciones, los compuestos inhibidores de JAK se pueden utilizar para tratar leucemias mieloides agudas (AML), que representan una clase importante de neoplasias mieloides que tienen su propia subdivisión de trastornos. Estas subdivisiones incluyen, entre otros, AML con traslocaciones citogenéticas recurrentes, AML con displasia multilínaje, y otras AML no caracterizadas de otra forma. Las AML con traslocaciones citogenéticas recurrentes ilustrativas incluyen, entre otras, AML con t(8;21)(q22;q22), AML1(CBF-alfa)/ETO, leucemia promielocítica aguda (AML con t(15;17)(q22;q11-12) y sus variantes, PML/RAR-alfa), AML con eosinófilos anómalos en la médula ósea (inv(16)(p13q22) o t(16;16)(p13;q11), CBFb/MYH11X), y AML con anomalías 11q23 (MLL). AML ilustrativas con displasia multilínaje son las que están asociadas con o sin síndrome mielodisplásico anterior. Otras leucemias mieloides agudas no clasificadas en ningún grupo definible incluyen, AML mínimamente diferenciada, AML sin maduración, AML con maduración, leucemia mielomonocítica aguda, leucemia monocítica aguda, leucemia eritroide aguda, leucemia megacariocítica aguda, leucemia basófila aguda, y panmeliosis aguda con mielofibrosis.

Los modelos animales útiles para ensayar la eficacia de los compuestos para tratar o prevenir las diferentes enfermedades o dolencias descritas anteriormente son bien conocidos en la técnica. Los modelos animales adecuados de la policitemia vera, trombocitopenia esencial y mielofibrosis primaria se describen en Shimoda, (2008) Leukemia 22(1):87-95, Lacout, (2006) Blood 108(5):1652-60, Wernig, (2006) Blood 107(11):4274-81

En una realización, se describe en el presente documento un método para prevenir o tratar una enfermedad mediada por la quinasa JAK, que comprende administrar al sujeto una cantidad de un compuesto en la que el compuesto se selecciona entre los compuestos de la presente invención, eficaz para tratar o prevenir la enfermedad mediada por la quinasa JAK, en la que la enfermedad mediada por la quinasa JAK es un trastorno de proliferación celular. En otra realización, el trastorno de proliferación celular se selecciona entre el grupo que consiste de

neoplasia hematopoyética, neoplasia linfoide, y neoplasia mieloide. En otra realización, el trastorno de proliferación celular se selecciona entre el grupo que consiste de cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer renal, cáncer gastrointestinal, cáncer de riñón, cáncer de vejiga, cáncer de páncreas, carcinoma espinocelular de pulmón, y adenocarcinoma.

5

#### Composiciones farmacéuticas

Las composiciones farmacéuticas que comprenden las 2,4-pirimidindiaminas descritas en el presente documento (o sus tautómeros, N-óxidos, y sales) se pueden fabricar por medio de procesos convencionales de mezclado, solución, granulación, preparación de grageas por levigación, emulsificación, encapsulación, atrapamiento, o liofilización. Se pueden formular composiciones farmacéuticas de una manera convencional usando uno o más portadores, excipientes o auxiliares fisiológicamente aceptables que facilitan el procesamiento de los compuestos activos en preparaciones que pueden usarse farmacéuticamente.

10

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

15

En una realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto seleccionado entre los compuestos de la invención, tal como se describe en el presente documento, y al menos un excipiente, diluyente, conservante, estabilizante farmacéuticamente aceptables, o mezclas de los mismos.

20

En otra realización, los métodos se pueden llevar a la práctica como solución terapéutica destinada al tratamiento de las dolencias descritas en el presente documento. De esta manera, en una realización específica, las 2,4-pirimidindiaminas (y las diferentes formas descritas en el presente documento, incluyendo las formulaciones farmacéuticas que comprenden los compuestos (en las diferentes formas)) se pueden utilizar para tratar las dolencias descritas en el presente documento en sujetos animales, incluyendo seres humanos. Los métodos comprenden de forma general administrar al sujeto una cantidad de un compuesto de la invención, o una sal, hidrato, o N-óxido del mismo, eficaz para tratar la dolencia. En una realización, el sujeto es un mamífero no humano, incluyendo, pero sin limitación, bovino, caballo, felino, cánido, roedor, o primate. En otra realización, el sujeto es un ser humano.

25

Los compuestos se pueden proporcionar en una variedad de formulaciones y dosificaciones. Los compuestos se pueden proporcionar en una forma farmacéuticamente aceptable, incluyendo cuando el compuesto se puede formular en las composiciones farmacéuticas *per se*, o en la forma de un hidrato, solvato, N-óxido, o sal farmacéuticamente aceptable, tal como se describe en el presente documento. Normalmente, dichas sales son más solubles en soluciones acuosas que los correspondientes ácidos y bases libres, pero también se pueden formar sales que tengan una solubilidad menor que los correspondientes ácidos y bases libres.

30

En una realización, los compuestos se proporcionan en forma de sales farmacéuticamente aceptables no tóxicas, como se ha indicado anteriormente. Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la presente invención incluyen sales de adición de ácido tales como las formadas con ácido clorhídrico, ácido fumárico, ácido p-toluenosulfónico, ácido maleico, ácido succínico, ácido acético, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido carbónico, o ácido fosfórico. Las sales de los grupos amina también pueden comprender sales de amonio cuaternario en las que el átomo de nitrógeno del amino conlleva un grupo orgánico adecuado tal como un resto alquilo, alqueno, alquino, o alquilo sustituido. Además, cuando los compuestos de la invención llevan un resto ácido, sus sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales metálicas tales como sales de metales alcalinos, por ejemplo, sales de sodio o potasio; y sales de metales alcalinotérreos, por ejemplo, calcio y magnesio.

35

Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención se pueden formar por medios convencionales, tal como haciendo reaccionar la forma de base libre del producto con uno o más equivalentes del ácido adecuado en un disolvente o medio en el que la sal sea insoluble o en un disolvente tal como agua que se elimina a vacío mediante criodesecación, o mediante intercambio de los iones de una sal existente por otro anión en una resina de intercambio iónico adecuada.

40

La presente invención incluye, en su ámbito, solvatos de 2,4-pirimidindiaminas y sus sales, por ejemplo, hidratos.

45

Las 2,4-pirimidindiaminas pueden tener uno o más centros asimétricos y de acuerdo con ello pueden existir en forma tanto de enantiómeros como de diastereoisómeros. Debe entenderse que todos estos isómeros y sus mezclas deberán quedar abarcados en el ámbito de la presente invención.

50

Las 2,4-pirimidindiaminas se pueden administrar por vía oral, parenteral (por ejemplo, intramuscular, intraperitoneal, intravenosa, ICV, inyección o infusión intracisternal, inyección subcutánea, o implante), mediante inhalación con un pulverizador nasal, vaginal, rectal, sublingual, uretral (por ejemplo, supositorio uretral) o vías de administración

55

tópicas (por ejemplo, gel, pomada, crema o aerosol) y se pueden formular, en solitario o conjuntamente, en formulaciones adecuadas en dosis unitaria que contienen portadores farmacéuticamente aceptables convencionales no tóxicos, adyuvantes, excipientes, y vehículos adecuados para cada vía de administración. Además del tratamiento de animales de sangre caliente como ratones, ratas, caballos, ganado, ovejas, perros, gatos, y monos, los compuestos de la invención pueden ser eficaces en seres humanos.

Las composiciones farmacéuticas para administración de las 2,4-pirimidindiaminas de la presente invención pueden presentarse convenientemente en una forma farmacéutica unitaria y pueden prepararse mediante cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica de farmacia. Las composiciones farmacéuticas pueden, por ejemplo, prepararse mediante la combinación uniforme e íntima del principio activo asociado con un portador líquido, un portador sólido finamente dividido o ambos, y después, si es necesario, dar forma al producto en la formulación deseada. En la composición farmacéutica, el compuesto objeto activo se incluye en una cantidad suficiente para producir el efecto terapéutico deseado. Por ejemplo, las composiciones farmacéuticas de la invención pueden tomar la forma de virtualmente cualquier modo de administración, incluyendo, por ejemplo, tópica, ocular, oral, bucal, sistémica, nasal, inyección, transdérmica, rectal, y vaginal, o una forma adecuada para su administración mediante inhalación o insuflación.

Para administración tópica, el compuesto o compuesto(s) selectivos para JAK se pueden formular en forma, por ejemplo, de soluciones, geles, pomadas, cremas o suspensiones, como es bien sabido en la técnica.

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

Las preparaciones inyectables útiles incluyen las suspensiones estériles, soluciones, o emulsiones del principio o principio(s) activo(s) en vehículos acuosos u oleosos. Las composiciones pueden también contener agentes de formulación, tal como agentes suspensores, estabilizantes, y/o dispersantes. Las formulaciones para inyección se pueden presentar en una forma farmacéutica unitaria, por ejemplo, en ampollas o en recipientes multidosis, y pueden incluir conservantes añadidos.

Como alternativa, la formulación inyectable se puede proporcionar en forma de polvo para reconstitución con un portador adecuado, incluyendo pero sin limitarse a agua estéril exenta de pirógenos, tampón, y solución de dextrosa, antes de su uso. Con este fin, el principio o principios activos se pueden secar mediante cualquier técnica conocida en la materia, tal como liofilización, y reconstituirse antes de su uso.

Para administración transmucosal, se utilizan en la formulación penetrantes adecuados a la barrera a permear. Dichos penetrantes son conocidos en la técnica.

Para administración oral, las composiciones farmacéuticas pueden estar en la forma de, por ejemplo, pastillas para chupar, comprimidos, o cápsulas preparadas por medios convencionales con excipientes farmacéuticamente aceptables tales como agentes aglutinantes (por ejemplo, almidón de maíz pregelatinizado, polivinilpirrolidona, o hidroxipropil-metilcelulosa); cargas (por ejemplo, lactosa, celulosa microcristalina, o hidrógeno fosfato de calcio); lubricantes (por ejemplo, estearato de magnesio, talco, o sílice); desintegrantes (por ejemplo, almidón de patata o glicolato de almidón sódico); o agentes humectantes (por ejemplo, lauril sulfato de sodio). Los comprimidos se pueden revestir por métodos bien conocidos en la materia con, por ejemplo, azúcares, películas, o revestimientos entéricos. Además, las composiciones farmacéuticas que contienen las pirimidindiamina 2,4-susustituidas como principio activo en una forma adecuada para uso oral también pueden incluir, por ejemplo, trociscos, pastillas para chupar, acuosas, o suspensiones oleosas, polvos o gránulos dispersables, emulsiones, cápsulas duras o blandas, o jarabes o elixires. Las composiciones previstas para uso oral pueden prepararse de acuerdo con cualquier método conocido en la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas, y dichas composiciones pueden incluir uno o más agentes seleccionados del grupo que consiste en agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes colorantes, y conservantes para proporcionar preparaciones farmacéuticamente elegantes y sabrosas. Los comprimidos contienen el principio activo (incluyendo el fármaco) mezclado con excipientes no tóxicos farmacéuticamente aceptables que son adecuados para la fabricación de comprimidos. Estos excipientes pueden ser, por ejemplo, diluyentes inertes, tales como carbonato de calcio, carbonato de sodio, lactosa, fosfato de calcio o fosfato de sodio; agentes de granulación y desintegrantes (por ejemplo, almidón de maíz o ácido algínico); agentes aglutinantes (por ejemplo, almidón, gelatina, o acacia); y agentes lubricantes (por ejemplo, estearato de magnesio, ácido esteárico, o talco). Los comprimidos pueden dejarse sin revestir o pueden estar revestidos mediante técnicas conocidas para retrasar la desintegración y la adsorción en el tracto gastrointestinal y proporcionar por tanto una acción sostenida durante un periodo más largo. Por ejemplo, puede emplearse un material retardante, tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo. También pueden recubrirse mediante las técnicas descritas en las Patentes de los Estados N<sup>os</sup> 4.256.108; 4.166.452; y 4.265.874 para formar comprimidos terapéuticos osmóticos para liberación controlada. Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden estar también en la forma de emulsiones de aceite en agua.

Las preparaciones líquidas para administración oral pueden estar en la forma de, por ejemplo, jélixires, soluciones, jarabes, o suspensiones, o se pueden presentar como un producto seco para su constitución con agua u otros vehículos adecuados antes del uso. Dichas preparaciones líquidas pueden prepararse por medios convencionales con aditivos farmacéuticamente aceptables tales como agentes de suspensión (por ejemplo, jarabe de sorbitol, derivados de celulosa, o grasas hidrogenadas comestibles); agentes emulsionantes (por ejemplo, lecitina, o acacia); portadores no acuosos (por ejemplo, aceite de almendra, ésteres oleosos, alcohol etílico, cremophore™, o aceites vegetales fraccionados); y agentes conservantes (por ejemplo, metil o propil-p-hidroxibenzoatos o ácido sórbico). Las preparaciones también pueden incluir sales tampón, conservantes, aromatizantes, colorantes, y agentes edulcorantes según sea adecuado.

Se pueden formular adecuadamente preparaciones para administración oral para proporcionar liberación controlada del principio activo, como es bien conocido.

Para administración bucal, las composiciones pueden estar en forma de comprimidos o pastillas para chupar formulados de la forma convencional.

Para las vías de administración rectal y vaginal, el principio o principios activos se pueden formular como soluciones (para enemas de retención), supositorios, o pomadas que incluyen bases de supositorio convencionales tales como manteca de cacao u otros glicéridos.

Para administración nasal o administración mediante inhalación o insuflación, el principio o principios activos se pueden administrar cómodamente en la forma de un pulverizador en aerosol desde recipientes presurizados o un nebulizador con el uso de un propulsor adecuado (por ejemplo, diclorodifluorometano, triclorotrifluorometano, diclorotetrafluoroetano, fluorocarbono, dióxido de carbono, u otro gas adecuado). En el caso del aerosol presurizado, la forma farmacéutica se puede determinar proporcionando una válvula para liberar una cantidad medida. Las cápsulas y cartuchos para su uso en un inhalador o insuflador (por ejemplo, cápsulas y cartuchos que comprenden gelatina) se pueden formular conteniendo una mezcla pulverulenta del compuesto y un polvo base adecuado tal como lactosa o almidón.

Las composiciones farmacéuticas pueden estar en la forma de una solución oleaginoso o acuosa inyectable estéril. Esta suspensión se puede formular de acuerdo con la técnica conocida utilizando los agentes de dispersión y humectación y los agentes de suspensión adecuados que se han citado anteriormente. La preparación inyectable estéril puede ser también una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente no tóxico parenteralmente aceptable. Entre los vehículos y disolventes aceptables que se pueden emplear se encuentran agua, solución de Ringer, y solución isotónica de cloruro sódico. Las 2,4-pirimidindiaminas también se pueden administrar en la forma de supositorios para administración rectal o uretral del fármaco. En realizaciones particulares, los compuestos se pueden formular como supositorios uretrales, por ejemplo, para su uso en el tratamiento de dolencias de fertilidad, especialmente en varones (por ejemplo, para el tratamiento de la disfunción testicular).

De acuerdo con la invención, las 2,4-pirimidindiaminas se pueden usar para fabricar una composición o medicamento, incluyendo medicamentos adecuados para administración rectal o uretral. La invención se refiere también a los métodos para fabricar las composiciones que incluyen las 2,4-pirimidindiaminas en una forma adecuada para la administración uretral o rectal, incluyendo supositorios.

Para uso tópico, se pueden emplear productos tales como cremas, pomadas, gelatinas, geles, soluciones o suspensiones, que contienen las 2,4-pirimidindiaminas. En determinadas realizaciones, las 2,4-pirimidindiaminas se pueden formular para su administración tópica con polietilenglicol (PEG). Estas formulaciones pueden comprender de manera opcional otros ingredientes farmacéuticamente aceptables tales como diluyentes, estabilizantes, y/o adyuvantes. En realizaciones particulares, las formulaciones tópicas se formulan para el tratamiento de dolencias alérgicas y/o patologías cutáneas incluyendo psoriasis, dermatitis de contacto, y dermatitis atópica, entre otras descritas en el presente documento.

De acuerdo con la invención, las 2,4-pirimidindiaminas se pueden usar para fabricar una composición o medicamento, incluyendo medicamentos adecuados para administración tópica. La invención se refiere también a los métodos para fabricar las composiciones que incluyen las 2,4-pirimidindiaminas en una forma adecuada para la administración tópica.

De acuerdo con la presente invención, las 2,4-pirimidindiaminas también se pueden suministrar mediante cualquier variedad de dispositivos de inhalación y métodos conocidos en la técnica, incluyendo, por ejemplo: patente de los Estados Unidos nº 6.241.969; patente de los Estados Unidos nº 6.060.069; patente de los Estados Unidos nº 6.238.647; patente de los Estados Unidos nº 6.335.316; patente de los Estados Unidos nº 5.364.838; patente de los Estados Unidos nº 5.672.581 ; documento nº WO96/32149; documento WO95/24183; patente de los Estados Unidos nº 5.654.007 ; patente de los Estados Unidos nº 5.404.871; patente de los Estados Unidos nº 5.672.581; patente de los Estados Unidos nº 5.743.250; patente de los Estados Unidos nº 5.419.315; patente de los Estados Unidos nº 5.558.085; documento WO98/33480; patente de los Estados Unidos nº 5.364.833; patente de los Estados Unidos nº

5.320.094; patente de los Estados Unidos nº 5.780.014; patente de los Estados Unidos nº 5.658.878; 5.518.998; 5.506.203; patente de los Estados Unidos nº 5.661.130; patente de los Estados Unidos nº 5.655.523; patente de los Estados Unidos nº 5.645.051; patente de los Estados Unidos nº 5.622.166; patente de los Estados Unidos nº 5.577.497; patente de los Estados Unidos nº 5.492.112; patente de los Estados Unidos nº 5.327.883; patente de los Estados Unidos nº 5.277.195; solicitud de patente de los Estados Unidos nº 20010041190; solicitud de patente de los Estados Unidos nº 20020006901; y solicitud de patente de los Estados Unidos nº 20020034477.

Entre los dispositivos que pueden utilizarse para administrar ejemplos concretos de las 2,4-pirimidindiaminas se incluyen aquellos bien conocidos en la técnica, tales como inhaladores de dosis medida, nebulizadores de líquido, inhaladores de polvo seco, rociadores y vaporizadores térmicos. Otra tecnología adecuada para la administración de 2,4-pirimidindiaminas concretas incluye los aerosolizadores electrohidrodinámicos.

Además, el dispositivo de inhalación es preferentemente práctico, en el sentido de ser fácil de usar, suficientemente pequeño para llevarse cómodamente, capaz de proporcionar múltiples dosis, y duradero. Algunos ejemplos específicos de dispositivos de inhalación disponibles en el mercado son Turbohaler (Astra, Wilmington, DE), Rotahaler (Glaxo, Research Triangle Park, NC), Diskus (Glaxo, Research Triangle Park, NC), el nebulizador Ultravent (Mallinckrodt), el nebulizador Acorn II (Marquest Medical Products, Totowa, NJ) i el inhalador de dosis medida Ventolin (Glaxo, Research Triangle Park, NC). En una realización, las 2,4-pirimidindiaminas se pueden suministrar mediante un inhalador de polvo seco o un pulverizador.

Como reconocerá un experto en la materia, la formulación de 4-heteroaril-pirimidina-2-aminas, la cantidad de la formulación suministrada, y la duración de la administración de una dosis única depende del tipo de dispositivo de inhalación utilizado, así como de otros factores. Para algunos sistemas de dispensación en aerosol, tal como nebulizadores, la frecuencia de administración y la cantidad de tiempo durante el que el sistema se activa dependerá principalmente de la concentración de las 2,4-pirimidindiaminas en el aerosol. Por ejemplo, se pueden usar periodos de administración más cortos para concentraciones más elevadas de 2,4-pirimidindiaminas en la solución del nebulizador. Los dispositivos tal como los inhaladores de dosis medida pueden producir concentraciones de aerosol más altas y se pueden operar durante periodos de tiempo más cortos para suministrar la cantidad deseada de 2,4-pirimidindiaminas en algunas realizaciones. Los dispositivos tales como los inhaladores de polvo seco suministran principio activo hasta que una determinada carga del agente se ha expulsado del dispositivo. En este tipo de inhalador, la cantidad de 2,4-pirimidindiaminas en una cantidad dada del polvo determina la dosis suministrada en una sola administración. La formulación de 2,4-pirimidindiamina se selecciona para obtener el tamaño de partícula deseado en el dispositivo de inhalación seleccionado.

Las formulaciones de 2,4-pirimidindiaminas para su administración desde un inhalador de polvo seco pueden incluir de forma típica un polvo seco finamente dividido que contiene 4-heteroaril-pirimidina-2-aminas, pero el polvo también pueden incluir un agente de carga, tampón, transportador, excipiente, otro aditivo, o similares. Se pueden incluir aditivos en una formulación de polvo seco de 2,4-pirimidindiaminas, por ejemplo, para diluir el polvo según sea necesario para suministro desde el inhalador de polvo particular, para facilitar el procesamiento de la formulación, para proporcionar propiedades ventajosas del polvo a la formulación, para facilitar la dispersión del polvo desde el dispositivo de inhalación, para estabilizar la formulación (por ejemplo, antioxidantes o tampones), o para proporcionar sabor a la formulación. Los aditivos típicos incluyen mono, di, y polisacáridos; alcoholes azucarados y otros polioles, tales como, por ejemplo, lactosa, glucosa, rafinosa, melezitosa, lactitol, maltitol, trehalosa, sacarosa, manitol, almidón, o combinaciones de los mismos; tensioactivos, tales como sorbitoles, difosfatidil colina, o lecitina.

La presente invención también se refiere a una composición farmacéutica que incluye 2,4-pirimidindiaminas adecuadas para su administración mediante inhalación. De acuerdo con la invención, las 2,4-pirimidindiaminas se pueden usar para fabricar una composición o medicamento, incluyendo medicamentos adecuados para su administración mediante inhalación. La invención se refiere también a los métodos para fabricar las composiciones que incluyen las 2,4-pirimidindiaminas en una forma adecuada para su administración, incluyendo administración mediante inhalación. Por ejemplo, una formulación de polvo seco se puede fabricar de varias maneras, usando técnicas convencionales, tales como se ha descrito en cualquiera de las publicaciones citadas anteriormente, y, por ejemplo, Baker, et al., patente de los Estados Unidos Nº 5.700.904. Las partículas en el intervalo de tamaños adecuado para una deposición máxima en el tracto respiratorio inferior se pueden fabricar mediante, por ejemplo, micronización o molienda. Y se puede fabricar una formulación líquida disolviendo las 2,4-pirimidindiaminas en un disolvente adecuado, tal como agua, a un pH adecuado, incluyendo tampones u otros excipientes.

Las composiciones farmacéuticas que comprenden las 2,4-pirimidindiaminas descritas en el presente documento se pueden fabricar por medio de procesos convencionales de mezclado, solución, granulación, preparación de grageas por levigación, emulsificación, encapsulación, atrapamiento, o liofilización. Se pueden formular composiciones farmacéuticas de una manera convencional usando uno o más portadores, excipientes o auxiliares fisiológicamente aceptables que facilitan el procesamiento de los compuestos activos en preparaciones que pueden usarse farmacéuticamente.

Para la administración ocular, los compuestos de 2,4-pirimidindiamina se pueden formular en, por ejemplo, una solución, emulsión o suspensión, adecuada para su administración al ojo. Se conocen en la técnica una variedad de

portadores para administrar compuestos al ojo. Ejemplos específicos no limitantes se describen en las patentes de los Estados Unidos N° 6.261.547; patente de los Estados Unidos N° 6.197.934; patente de los Estados Unidos N° 6.056.950; patente de los Estados Unidos N° 5.800.807; patente de los Estados Unidos N° 5.776.445; patente de los Estados Unidos N° 5.698.219; patente de los Estados Unidos N° 5.521.222; patente de los Estados Unidos N° 5.403.841; patente de los Estados Unidos N° 5.077.033; patente de los Estados Unidos N° 4.882.150; y patente de los Estados Unidos N° 4.738.851.

Para una administración prolongada, los compuestos de 2,4-pirimidindiamina se pueden formular como una preparación de depósito para su administración mediante implante o inyección intramuscular. El principio activo se puede formular con materiales poliméricos o hidrófobos adecuados (por ejemplo, en forma de emulsión en un aceite aceptable) o resinas de intercambio iónico, o como derivado poco solubles (por ejemplo, en forma de una sal poco soluble). Como alternativa, se pueden usar sistemas de administración transdérmica fabricados en forma de un disco o parche adhesivo que libera lentamente el principio o principios activos para absorción percutánea. Con este fin, se pueden usar potenciadores de la permeación para facilitar la penetración transdérmica del principio o principios activos. Los parches transdérmicos adecuados se describen en, por ejemplo, patente de los Estados Unidos N° 5.407.713; patente de los Estados Unidos N° 5.352.456; patente de los Estados Unidos N° 5.332.213; patente de los Estados Unidos N° 5.336.168; patente de los Estados Unidos N° 5.290.561; patente de los Estados Unidos N° 5.254.346; patente de los Estados Unidos N° 5.164.189; patente de los Estados Unidos N° 5.163.899; patente de los Estados Unidos N° 5.088.977; patente de los Estados Unidos N° 5.087.240; patente de los Estados Unidos N° 5.008.110; y patente de los Estados Unidos N° 4.921.475.

Como alternativa, se pueden emplear otros sistemas de administración farmacéutica. Los liposomas y las emulsiones son ejemplos bien conocidos de vehículos de administración que pueden utilizarse para suministrar el principio o principios activos. También se pueden emplear algunos disolventes orgánicos tales como el dimetilsulfóxido (DMSO), aunque habitualmente con el coste de una mayor toxicidad.

Las composiciones farmacéuticas pueden, si se desea, presentarse en un envase o dispositivo dispensador que puede contener una o más formas farmacéuticas unitarias que comprenden el principio o principios activos. El envase puede por ejemplo, comprender una lámina metálica o plástica, tales como un envase blíster. El envase o dispositivo dispensador puede ir provista de instrucciones para la administración.

Los compuestos de 2,4-pirimidindiamina descritos en el presente documento, o sus composiciones, se utilizarán de forma general en una cantidad eficaz para dar el resultado previsto, por ejemplo, en una cantidad eficaz para tratar o prevenir la dolencia particular que se está tratando. El compuesto o compuestos se pueden administrar terapéuticamente para conseguir un beneficio terapéutico o profilácticamente para alcanzar un beneficio profiláctico. Por beneficio terapéutico se entiende erradicar o mejorar el trastorno subyacente que se está tratando y/o erradicar o mejorar uno o más de los síntomas asociados con el trastorno subyacente de forma que el paciente notifique una mejora en la sensación o la dolencia, entendiéndose que el paciente puede seguir estando afectado por el trastorno subyacente. Por ejemplo, la administración de un compuesto a un paciente que padece una alergia proporciona beneficio terapéutico no solamente cuando la respuesta alérgica subyacente queda erradicada o mejorada, sino también cuando el paciente notifica una disminución en la gravedad o en la duración de los síntomas asociados con la alergia tras su exposición al alérgeno. Como otro ejemplo, el beneficio terapéutico en el contexto del asma incluye una mejora en la respiración después del inicio de un ataque asmático o la disminución de la frecuencia o en la gravedad de los episodios asmáticos. Como otro ejemplo específico, beneficio terapéutico en el contexto del rechazo de trasplante incluye la capacidad de aliviar un episodio de rechazo agudo, tales como, por ejemplo, HVGR o GVHR, o la capacidad de prolongar el intervalo de tiempo entre el inicio de los episodios de rechazo agudo y/o el inicio del rechazo crónico. El beneficio terapéutico también incluye detener o ralentizar la progresión de la enfermedad, independientemente de si se logra una mejora.

La cantidad de compuesto administrada dependerá de una variedad de factores, incluyendo, por ejemplo, la dolencia particular a tratar, el modo de administración, la gravedad de la dolencia que está siendo tratada, la edad y el peso del paciente, la biodisponibilidad del compuesto activo concreto. La determinación de una dosis eficaz está bien incluida entre las capacidades de los expertos en la materia.

Tal como saben los expertos en la materia, la dosis preferida de las 2,4-pirimidindiaminas también dependerá de la edad, peso, estado de salud general, y gravedad de la dolencia del individuo que se está tratando. La dosificación también debe ajustarse al sexo del individuo y/o a la capacidad pulmonar del individuo, cuando se administra mediante inhalación. La dosificación también se personalizará para individuos que padecen más de una dolencia, o para aquellos individuos que tienen dolencias adicionales que afectan la capacidad pulmonar y la capacidad para respirar de forma normal, por ejemplo, enfisema, bronquitis, neumonía, e infecciones respiratorias. La dosificación y la frecuencia de administración de los compuestos también dependerán de si los compuestos se han formulado para el tratamiento de episodios agudos de una dolencia o para el tratamiento profiláctico de un trastorno. Por ejemplo, los episodios agudos de dolencias alérgicas incluyen por ejemplo, asma relacionado con alergia y rechazo de trasplante. Un técnico experto podrá determinar la dosis óptima de un individuo particular.

Para su administración profiláctica, el compuesto se puede administrar a un paciente en riesgo de desarrollar una de las dolencias anteriormente descritas. Por ejemplo, si no se sabe si un paciente es alérgico a un determinado fármaco, el compuesto se puede administrar antes de la administración del fármaco para evitar o mejorar una respuesta alérgica al fármaco. Como alternativa, se puede aplicar administración profiláctica para evitar la aparición de síntomas en un paciente diagnosticado con un trastorno subyacente. Por ejemplo, Se puede administrar un compuesto a un sujeto que padece alergia antes de la exposición esperada al alérgeno. Los compuestos también se pueden administrar profilácticamente a individuos sanos que han estado expuestos repetidamente a agentes conocidos de una de las enfermedades anteriormente descritas para evitar el inicio del trastorno. Por ejemplo, se puede administrar el compuesto a un individuo sano que está expuesto repetidamente a un alérgeno conocido por inducir alergias, tal como látex, en un intento de evitar que el individuo desarrolle una alergia. Como alternativa, se puede administrar un compuesto a un paciente que padece asma antes de participar en actividades que desencadenan ataques de asma para disminuir la gravedad de, o evitar en su conjunto, un episodio asmático.

En el contexto del rechazo de trasplante, el compuesto se puede administrar mientras que el paciente no tiene una reacción de rechazo agudo para evitar el inicio del rechazo y/o antes de la aparición de indicaciones clínicas de rechazo crónico. El compuesto se puede administrar sistémicamente al paciente así como administrarse al tejido u órgano antes de trasplantar el tejido u órgano al paciente.

La cantidad de compuesto administrada dependerá de una variedad de factores, incluyendo, por ejemplo, la indicación particular a tratar, el modo de administración, si el beneficio deseado es profiláctico o terapéutico, la gravedad de la indicación que se está tratando y la edad y el peso del paciente, y la biodisponibilidad del compuesto activo concreto. La determinación de una dosis eficaz está bien incluida entre las capacidades de los expertos en la materia.

Las dosificaciones eficaces se pueden estimar inicialmente a partir de ensayos *in vitro*. Por ejemplo, se puede formular una dosificación inicial para uso en animales para conseguir una concentración en circulación de sangre o suero de principio activo que es o es superior a la  $CI_{50}$  del compuesto particular tal como se mide en un ensayo *in vitro*. El cálculo de las dosificaciones para obtener dichas concentraciones en circulación de sangre o suero teniendo en cuenta la biodisponibilidad del compuesto particular está bien comprendido entre las capacidades de los técnicos expertos. Para ver una guía, el lector se deriva a Fingl & Woodbury, "General Principles," En: Goodman and Gilman's The Pharmaceutical Basis of Therapeutics, Capítulo 1, pp. 1-46, última edición, Pergamon Press, y las referencias citadas en el anterior.

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

Las cantidades de dosis estarán comprendidas típicamente en el intervalo de aproximadamente 0,0001 o 0,001 o 0,01 mg/kg/día a aproximadamente 100 mg/kg/día, pero puede ser mayor o menor, dependiendo de, entre otros factores, la actividad del compuesto, su biodisponibilidad, el modo de administración, y diferentes factores descritos anteriormente. La cantidad de dosis y el intervalo puede ajustarse individualmente para proporcionar niveles del compuesto o compuestos en plasma que son suficientes para mantener el efecto terapéutico o profiláctico. Por ejemplo, los compuestos se pueden administrar una vez por semana, varias veces a la semana (por ejemplo, en días alternos), una vez al día, o varias veces al día, dependiendo de, entre otras cosas, el modo de administración, la indicación específica a tratar, y el criterio del médico a cargo del tratamiento. En los casos de administración local o captación selectiva, tal como administración tópica local, la concentración eficaz local del compuesto o compuestos activos puede no estar relacionada con la concentración en plasma. Los expertos en la materia pueden optimizar las dosificaciones locales eficaces sin experimentación excesiva.

Preferentemente, el compuesto o compuesto(s) proporcionarán un beneficio terapéutico o profiláctico sin ocasionar una toxicidad sustancial. La toxicidad del compuesto o compuesto(s) se pueden determinar usando procedimientos farmacéuticos convencionales. La relación de dosis entre el efecto tóxico y terapéutico (profiláctico) es el índice terapéutico. Se prefiere el compuesto o compuestos que presentan elevados índices terapéuticos.

Las dosificaciones eficaces se pueden estimar inicialmente a partir de ensayos *in vitro* de actividad y metabolismo. Por ejemplo, se puede formular una dosificación inicial de un fármaco para uso en animales para conseguir una concentración del metabolito en circulación de sangre o suero de principio activo que es o es superior a la  $CI_{50}$  del compuesto particular tal como se mide en un ensayo *in vitro*, tal como los CHMC o BMMC *in vitro* y otros ensayos *in vitro* descritos en la solicitud de publicación de patente de Estados Unidos N° 2004/0029902, solicitud de patente internacional con n° de serie PCT/US03/03022 presentada el 31 de enero de 2003 (documento WO 03/063794), solicitud de patente estadounidense con número de serie 10/631.029 presentada el 29 de julio de 2003, solicitud de patente internacional con n° de serie PCT/US03/24087 (documento WO2004/014382), solicitud de patente estadounidense con número de serie 2005/0234049, y solicitud de patente internacional con n° de serie PCT/US2004/24716 (documento WO005/016893). Calculando las dosificaciones para conseguir dichas concentraciones en circulación en sangre o suero, teniendo en cuenta la biodisponibilidad del fármaco particular mediante la vía de administración deseada, está bien comprendido entre las capacidades de los expertos en la materia. Para ver una guía, el lector se deriva a Fingl & Woodbury, "General Principles," En: Goodman and Gilman's The Pharmaceutical Basis of Therapeutics, Capítulo 1, pp. 1-46, última edición, Pergamon Press, y las referencias citadas en el anterior.

También se proporcionan kits para administración de la 2,4-pirimidindiamina, o formulaciones farmacéuticas que comprenden el compuesto que puede incluir una cantidad de dosis de al menos una 2,4-pirimidindiamina o una composición que comprende al menos una 2,4-pirimidindiamina, como se divulga en el presente documento. Los kits pueden comprender además un envase adecuado y/o las instrucciones para utilizar el compuesto. Los kits también pueden comprender un medio para administrar al menos una 2,4-pirimidindiamina o composiciones que comprenden al menos una 2,4-pirimidindiamina, tal como un inhalador, dispensador pulverizador (por ejemplo, pulverización nasal), jeringa para inyección, o envase presurizado para cápsulas, comprimidos, supositorios, u otro dispositivo tal como se describe en el presente documento.

Además, los compuestos de la presente invención se pueden reunir en forma de kit. El kit proporciona el compuesto y los reactivos para preparar una composición para administración. La composición puede estar en forma seca o en forma liofilizada o en forma de solución, especialmente en una solución estéril. Cuando la composición está en una forma seca, el reactivo puede comprender un diluyente farmacéuticamente aceptable para preparar una formulación líquida. El kit puede contener un dispositivo para administración o para dispersar las composiciones, incluyendo, pero sin limitación, jeringa, pipeta, un parche transdérmico, o inhalador.

Los kits pueden incluir otros compuestos terapéuticos para su uso junto con los compuestos descritos en el presente documento. En una realización, los agentes terapéuticos son compuestos inmunosupresores o antialérgenos. Estos compuestos se pueden proporcionar en una forma independiente mezclados con los compuestos de la presente invención.

Los kits incluirán las instrucciones adecuadas para la preparación y administración de la composición, efectos secundarios de las composiciones, y cualquier otra información relevante. Las instrucciones pueden estar en cualquier formato adecuado incluyendo, pero sin limitación, papel impreso, videocinta, disco legible por ordenador, o disco óptico.

También se describe en el presente documento un kit que comprende un compuesto seleccionado entre los compuestos de la invención, envasado, e instrucciones para su uso.

También se describe en el presente documento un kit que comprende la formulación farmacéutica que comprende un compuesto seleccionado entre los compuestos de la invención y al menos un excipiente, diluyente, conservante, estabilizante farmacéuticamente aceptable, o mezcla de los mismos, envasado, e instrucciones para su uso.

Se proporcionan kits para tratar un individuo que padece o es susceptible a las dolencias descritas en el presente documento, que comprenden un recipiente que comprende una cantidad de dosis de una 2,4-pirimidindiamina o composición, tal como se describe en el presente documento, e instrucciones para su uso. El recipiente puede ser cualquiera de los conocidos en la materia y adecuado para el almacenamiento y la administración de formulaciones por vía oral, intravenosa, tópica, rectal, uretral, o inhaladas.

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

Ejemplos

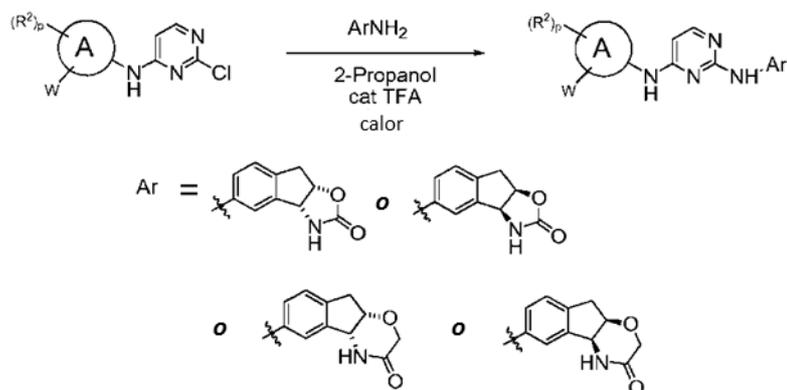
La invención se entiende adicionalmente por referencia a los siguientes ejemplos, que están previstos para ser meramente ilustrativos de la invención. La presente invención no debe limitarse en su alcance a las realizaciones ilustradas, que solamente están previstas como ilustraciones de aspectos individuales de la invención. Cualquier método que sea funcionalmente equivalente está comprendido en el alcance de la invención. Varias modificaciones de la invención además de las descritas en el presente documento serán evidentes a los expertos en la técnica a partir de la anterior descripción y de las figuras que la acompañan. Dichas modificaciones queden comprendidas en el alcance de las reivindicaciones adjuntas.

En los ejemplos siguientes así como en la totalidad de la solicitud, las siguientes abreviaturas tienen los significados siguientes. Si no están definidos, los términos tienen sus significados generalmente aceptados.

ac. =	acuoso
TFA =	ácido trifluoroacético
HPLC =	cromatografía líquida de alta presión
DMSO =	dimetilsulfóxido
g =	gramo
h =	hora
HCl =	ácido clorhídrico
l =	Litro
CL =	cromatografía líquida
EM =	espectro de masas
ml =	mililitro
m/e =	relación entre masa y carga
ta =	temperatura ambiente
s =	singlete
d =	doblete
t =	triplete
dd =	doblete de dobletes. La concentración de inhibidor de un inhibidor que es
Cl <sub>50</sub> =	se necesita para un inhibición del 50 % de una enzima <i>in vitro</i>

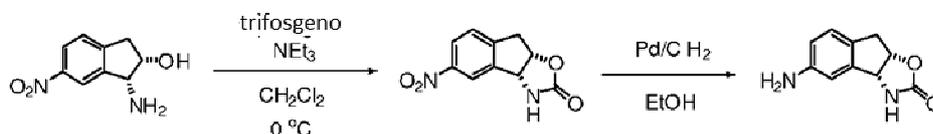
Ejemplo 1

Procedimiento general para la reacción S<sub>N</sub>Ar entre 2-cloropirimidina y aminotricíclicos:



En un tubo cerrado herméticamente, se calentaron bien (100 °C) (4-aminosustituido)-2-cloropirimidina (1 equiv.) y 5-amino-3,3a,8,8a-tetrahidroindeno[1,2-d]oxazol-2-ona o 6-amino-2,3,4,4a,9a-tetrahidroindeno[2,1-b][1,4]oxazin-3(2H)-ona (1,3-1,5 equiv.) en 2-propanol (2 ml por 40 mg) con una cantidad catalítica de TFA (7 % de 2-propanol) o con un reactor de microondas (130 °C). Tras completarse la conversión de la 2-cloropirimidina al producto deseado, la mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC preparativa. La neutralización del producto en forma salina con una solución acuosa de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> dio como resultado una suspensión. La suspensión acuosa se filtró y el sólido recogido se secó para proporcionar el producto deseado. Se obtuvo (4-aminosustituida)-2-cloropirimidina usando los métodos sintéticos generales descritos en los Esquemas I-VII.

(3a*R*,8a*S*)-5-Amino-3,3a,8,8a-tetrahidroindeno[1,2-d]oxazol-2-ona:



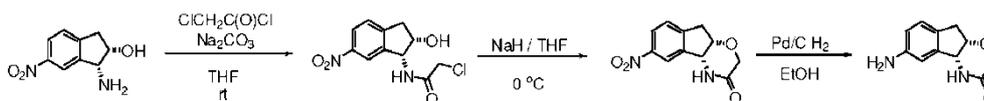
(3aR,8aS)-5-Amino-3,3a,8,8a-tetrahidroindeno[1,2-d]oxazol-2-ona:

Se disolvió (3aR,8aS)-5-Nitro-3,3a,8,8a-tetrahidroindeno[1,2-d]oxazol-2-ona (1,3 g, 5,45 mmol) en EtOH (50 ml), se transfirió a un recipiente de hidrogenación Parr. Se transfirió Pd/C (450 mg) al matraz anterior y se sometió a hidrogenación a 30 psi (207 kPa) durante 2 h. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y la torta del filtro se lavó con EtOH. El filtrado se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc al 50-100 %:hexanos) para proporcionar (3aR,8aS)-5-amino-3,3a,8,8a-tetrahidroindeno[1,2-d]oxazol-2-ona (720 mg, 69 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-D<sub>6</sub>) δ 8,23 (s, 1H), 6,90 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 6,52-4,49 (m, 2H), 5,20 (t app, 1H, J = 6,1 y 7,0 Hz), 5,04 (s a, 2H), 4,91 (d, 1H, J = 7,0 Hz), 3,13 (dd, 1H, J = 6,7 y 17,0 Hz), 2,89 (d, 1H, J = 17,0 Hz). CLEM: pureza: 99 %; EM (m/e): 191 (MH<sup>+</sup>).

(3aR,8aS)-5-Nitro-3,3a,8,8a-tetrahidroindeno[1,2-d]oxazol-2-ona:

Se añadió trietilamina (1,87 ml, 1,36 g, 13,44 mmol) a una solución en agitación de (1R,2S)-*cis*-1-amino-6-nitroindan-2-ol (1,3 g, 6,70 mmol) y trifosgeno (0,8 g, 2,69 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> seco (20 ml a 0 °C) durante 5 min. La mezcla de reacción se dejó agitando a 0 °C durante 1 h. Tras completarse el consumo de (1R,2S)-*cis*-1-amino-6-nitroindan-2-ol según se controló mediante CL/EM, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo en bruto se diluyó con agua (25 ml) y se trató con una solución acuosa de HCl 2 N (10 ml) para proporcionar una suspensión. Después, la suspensión se filtró, el sólido recogido se neutralizó con una solución acuosa de NaHCO<sub>3</sub> y se volvió a filtrar. El sólido de color blanco obtenido tras la filtración se secó a vacío con P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> para proporcionar (3aR,8aS)-5-nitro-3,3a,8,8a-tetrahidroindeno[1,2-d]oxazol-2-ona (1,3 g, 88 %). RMN <sup>1</sup>H (DMSO-D<sub>6</sub>) δ 8,33 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,19 (dd, 1H, J = 2,0 y 8,2 Hz), 7,58 (d, 1H, J = 8,20 Hz), 5,37 (t app, 1H, J = 6,1 y 7,0 Hz), 5,21 (d, 1H, J = 7,0 Hz), 3,46 (dd, 1H, J = 6,1 y 18,0 Hz), 3,24 (d, 1H, J = 18,0 Hz). CLEM: pureza: 98 %; EM (m/e): 221 (MH<sup>+</sup>).

(4aR,9aS)-6-Amino-2,3,4,4a,9a-tetrahidroindeno[2,1-b][1,4]oxazin-3(2H)-ona:



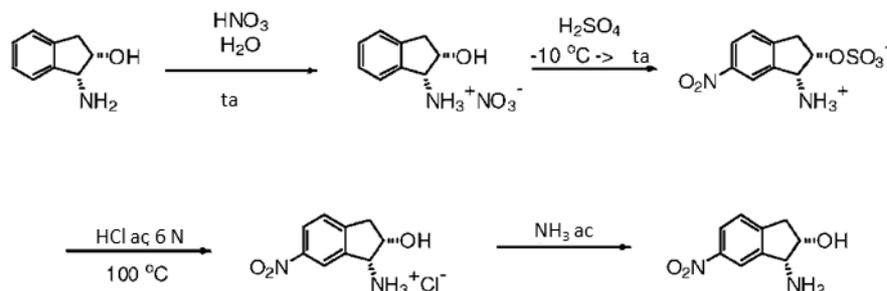
Se suspendió (4aR,9aS)-6-Nitro-2,3,4,4a,9a-tetrahidroindeno[2,1-b][1,4]oxazin-3(2H)-ona (350 mg, 1,49 mmol) en EtOH (50 ml), se transfirió a un recipiente de hidrogenación Parr. Se transfirió Pd/C (100 mg) al matraz anterior y se sometió a hidrogenación a 40 psi (207 kPa) durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y la torta del filtro se lavó con EtOH. Tras concentración del filtrado se obtuvo un sólido de color crema (274 mg, 90 %). RMN <sup>1</sup>H (DMSO-D<sub>6</sub>) δ 8,77 (s, 1H), 6,85 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 6,59 (s, 1H), 6,42 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 5,05 (s a, 2H), 4,49 (t app, 1H, H = 4,4 Hz), 4,36 (t, 1H, J = 4,4 Hz), 3,87 (AB c, 2H, J = 16,0 Hz), 2,95 (dd, 1, J = 4,4 y 16,1 Hz), 2,66 (d, 1H, J = 16,1 Hz). CLEM: pureza: 98 %; EM (m/e): 205 (MH<sup>+</sup>).

(4aR,9aS)-6-Nitro-2,3,4,4a,9a-tetrahidroindeno[2,1-b][1,4]oxazin-3(2H)-ona:

Se añadió gota a gota con una jeringa 2-cloro-N-[(1R,2S)-2-hidroxi-6-nitro-2,3-dihidro-1H-indeno-1-il]acetamida (0,567 g, 2,1 mmol) en THF seco (10 ml) a una solución en agitación previamente enfriada de NaH (dispersión al 60 % en aceite mineral, 0,16 g, 4,0 mmol) en THF (10 ml) a 0 °C. El progreso de la reacción se controló mediante CL/EM y TLC en gel de sílice (EtOAc al 40 %/hexanos). La mezcla de reacción se inactivó rápidamente con agua (5 ml) y una solución acuosa de HCl 2 N (5 ml) con éxito después de 1,3 h. La mezcla inactivada se concentró para proporcionar una suspensión y la suspensión se filtró para proporcionar el sólido tras el secado. La purificación del sólido bruto mediante cromatografía en columna de gel de sílice proporcionó (4aR,9aS)-6-nitro-2,3,4,4a,9a-tetrahidroindeno[2,1-b][1,4]oxazin-3(2H)-ona (390 mg, 79 %). RMN <sup>1</sup>H (DMSO-D<sub>6</sub>) δ 8,92 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,12 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 7,52 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 4,78 (t app, 1H, J = 4,1 Hz), 4,55 (t, 1H, J = 4,1 Hz), 3,94 (AB c, 2H, J = 13,8 Hz), 3,28 (dd, 1H, J = 4,4 y 17,5 Hz), 2,98 (d, 1H, J = 17,4 Hz). CLEM: pureza: 98 %; EM (m/e): 235 (MH<sup>+</sup>).

2-Cloro-N-[(1R,2S)-2-hidroxi-6-nitro-2,3-dihidro-1H-indeno-1-il]acetamida: Se añadió cloruro de cloroacetilo (0,24 ml, 0,34 g, 3,01 mmol) a una solución en agitación de agitada de (1R,2S)-*cis*-1-Amino-6-nitroindan-2-ol (0,5 g, 2,57 mmol) y Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,8 g, 5,66 mmol) en THF seco (20 ml) a temperatura ambiente en una atmósfera de N<sub>2</sub>. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente después de la adición de cloruro de cloroacetilo hasta el consumo de (1R,2S)-*cis*-1-amino-6-nitroindan-2-ol. La mezcla de reacción se concentró, se diluyó con agua (30 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 75 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera sucesivamente. El tratamiento habitual y la purificación mediante cromatografía en columna de gel de sílice proporcionó 2-cloro-N-[(1R,2S)-2-hidroxi-6-nitro-2,3-dihidro-1H-indeno-1-il]acetamida en forma de un líquido viscoso (0,62 g, 89 %). RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,40 (s, 1H, J = 8,5 Hz), 8,10 (dd, 1H, J = 2,0 y 8,5 Hz), 7,91 (s, 1H), 7,54-7,50 (m, 1H), 5,37 (d, 1H, J = 4,5 Hz), 5,26 (c ap, 1H, J = 4,5 Hz), 4,50 (c, 1H, J = 4,4 Hz), 4,27 (AB c, 2H, J = 13,8 Hz), 3,17 (dd, 1H, J = 4,4 y 17,4 Hz), 2,90 (d, 1H, J = 17,4 Hz). CLEM: pureza: 98 %; EM (m/e): 271 (MH<sup>+</sup>).

Se prepararon (1*R*,2*S*)-*cis*-1-amino-6-nitroindan-2-ol y (1*S*,2*R*)-*cis*-1-amino-6-nitroindan-2-ol adoptando un protocolo sintético similar al utilizado en la preparación de (1*R*,2*R*)-*trans*-1-Amino-6-nitroindan-2-ol (Kozhushkov, S. I., Yufit, D. S y Meijere, A. D. *Adv. Synth. Catal.* 2005, 347, 255-265).



5

Sal nitrato de (1*R*,2*S*)-*cis*-1-aminoindan-2-ol:

- 10 Una solución acuosa de ácido nítrico (69 %, 3,38 ml, 1 equiv.) se añadió gota a gota a una suspensión en agitación de (1*R*,2*S*)-*cis*-1-aminoindan-2-ol (6,65 g, 44,57 mmol) en agua (25 ml) durante 20 min. La mezcla de reacción heterogénea se volvió lentamente una solución transparente. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida sin calentar el contenido por encima de 35 °C. El residuo viscoso en bruto se trató con Et<sub>2</sub>O (100 ml), seguido de la adición de agua (0,5 ml) y el contenido se agitó para formar un sólido cristalino de color blanco bonito. El sólido formado se recogió por filtración y se secó a vacío con P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> para proporcionar sal nitrato de (1*R*,2*S*)-*cis*-1-aminoindan-2-ol (9,2 g, 97 %).

Mono-[(1*R*,2*S*)-*cis*-1-amino-6-nitroindan-2-il]éster de ácido sulfúrico:

- 20 A una solución en agitación intensa de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> conc. (40 ml) mantenida a -15 °C externamente con una mezcla de hielo/sal, se le introdujo en porciones sal nitrato de (1*R*,2*S*)-*cis*-1-aminoindan-2-ol (9,2 g, 43,35 mmol) durante un periodo de 20 min. La temperatura externa se mantuvo en todo momento por debajo de -10 °C durante el proceso de adición de la sal, y se continuó agitando el contenido intensamente a -10 °C durante 1 h después de la adición de la sal y a 0 °C durante 1 h. La solución viscosa transparente se vertió sobre hielo picado. El precipitado fino resultante se filtró, se lavó con agua enfriada con hielo y se secó a vacío con P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> durante 24 h para obtener el mono-[(1*R*,2*S*)-*cis*-1-amino-6-nitroindan-2-il]éster de ácido sulfúrico en forma de un polvo blanco incoloro (8,62 g, 72 %).

(1*R*,2*S*)-*cis*-1-Amino-6-nitroindan-2-ol:

- 30 El mono-[(1*R*,2*S*)-*cis*-1-amino-6-nitroindan-2-il] éster del ácido sulfúrico (8,68 g) y una solución acuosa 6 N de HCl (100 ml) se agitaron y se calentaron (temperatura externa 125 °C) en un matraz de fondo redondo de una sola boca provisto de un condensador de reflujo. La mezcla heterogénea se convirtió en una mezcla homogénea después de 1 h de calentamiento. La mezcla reacción se enfrió con hielo y el sólido cristalino formado se filtró y se secó con P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> a vacío para proporcionar el sólido cristalino de (1*R*,2*S*)-*cis*-1-amino-6-nitroindan-2-ol.HCl. RMN <sup>1</sup>H (D<sub>2</sub>O): δ 8,17 (s, 1H), 8,13 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 7,44 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 4,75-4,71 (m, 2H), 3,26 (dd, 1H, J = 4,5 y 17,8 Hz), 2,95 (dd, 1H, J = 3,2 y 17,8 Hz). CLEM: pureza: 99 %; EM (m/e): 195 (MH<sup>+</sup>-HCl). Una solución acuosa de (1*R*,2*S*)-*cis*-1-amino-6-nitroindan-2-ol.HCl se neutralizó con una solución acuosa de NH<sub>4</sub>OH y se filtró el sólido precipitado resultante. El sólido recogido se secó a vacío (4,28 g, 70 %). RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,13 (s, 1H), 8,03 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 7,44 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 4,90 (s a, 1H), 2,29 (d, 1H, J = 4,7 Hz), 4,11 (d, 1H, J = 4,7 Hz), 3,03 (dd, 1H, J = 4,7 y 17,0 Hz), 2,83 (d, 1H, J = 17,0 Hz), 1,98 (s a, 2H). CLEM: pureza: 99 %; EM (m/e): 195 (MH<sup>+</sup>).

Los siguientes ejemplos se prepararon de manera análoga al ejemplo anterior o usando los métodos descritos en el presente documento o usando métodos conocidos para el experto en la materia.

- 45 1: 5-Cloro-N4-[4-[2-[N-(ciclopropilsulfonyl)amino]etil]fenil]-N2-[(3*aR*,8*aS*)-2-oxo-3,3*a*,8,8*a*-tetrahidro-2H-indeno[1,2-d]oxazol-5-il]-2,4-pirimidindiamina

- CLEM: pureza: 100 %; EM (m/e): 542 (MH<sup>+</sup>); RMN <sup>1</sup>H (DMSO-D<sub>6</sub>) δ 9,32 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,55-7,53 (m, 3H), 7,46 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 7,19-7,13 (m, 3H), 7,01 (d, 1H, J = 7,7 Hz), 5,27 (t app, 1H, J = 6,8 Hz), 4,98 (d, 1H, J = 7,3 Hz), 3,20-3,16 (m, 3H), 3,00 (d, 1H, J = 17,6 Hz), 2,77 (t, 2H, J = 6,2 Hz), 2,52-2,51 (m, 1H), 0,91-0,88 (m, 4H).

- 2: 5-Metil-N2-[(3*aR*,8*aS*)-2-oxo-3,3*a*,8,8*a*-tetrahidro-2H-indeno[1,2-d]oxazol-5-il]-N4-(2,2,4-trimetil-3-oxo-benz[1,4]oxazin-6-il)-2,4-pirimidindiamina

55

- 5 CLEM: pureza: 99 %; EM (m/e): 487 (MH<sup>+</sup>); RMN <sup>1</sup>H (DMSO-D6) δ 9,01 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,58 (m, 2H), 7,40-7,38 (m, 2H), 7,01 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 6,92 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 5,27 (t app, 1H, J = 6,0 y 7,3 Hz), 4,98 (d, 1H, J = 7,3 Hz), 3,26 (dd, 1H, J = 6,0 y 7,3 Hz), 3,19 (s, 3H), 3,00 (d, 1H, J = 7,3 Hz), 2,13 (s, 3H), 1,40 (s, 6H).
- 3: N4-(2,2-Dimetil-3-oxo-4H-benz[1,4]oxazin-6-il)-5-metil-N2-[(3aR,8aS)-2-oxo-3,3a,8,8a-tetrahidro-2H-indeno[1,2-d]oxazol-5-il]-2,4-pirimidindiamina
- 10 CLEM: pureza: 97 %; EM (m/e): 474 (MH<sup>+</sup>); RMN <sup>1</sup>H (DMSO-D6) δ 11,24 (s, 1H), 10,37 (s, 1H), 9,81 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,43 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 7,32 (ap d, 2H, J = 7,9 Hz), 7,17 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 5,30 (t app, 1H, J = 6,0 y 7,3 Hz), 5,00 (d, 1H, J = 7,3 Hz), 3,28 (dd, 1H, J = 6,4 y 17,3 Hz), 3,00 (d, 1H, J = 17,3 Hz), 2,13 (s, 3H), 1,40 (s, 6H).
- 15 4: 5-Metil-N4-(4-metil-3-oxo-2H-benz[1,4]tiazin-6-il)-N2-[(3aR,8aS)-2-oxo-3,3a,8,8a-tetrahidro-2H-indeno[1,2-d]oxazol-5-il]-2,4-pirimidindiamina
- 20 CLEM: pureza: 97 %; EM (m/e): 475 (MH<sup>+</sup>); RMN <sup>1</sup>H (DMSO-D6) δ 10,35 (s, 1H), 9,70 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,44 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 7,32-7,26 (m, 2H), 7,15 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 5,29 (t app, 1H, J = 6,0 y 7,3 Hz), 4,98 (d, 1H, J = 7,3 Hz), 3,53 (s, 2H), 3,28 (dd, 1H, J = 6,4 y 17,3 Hz), 3,08 (s, 3H), 3,00 (d, 1H, J = 17,3 Hz), 2,16 (s, 3H).
- 25 5: 5-Metil-N2-[(3aR,8aS)-2-oxo-3,3a,8,8a-tetrahidro-2H-indeno[1,2-d]oxazol-5-il]-N4-(2,2,4-trimetil-3-oxo-5-pirido[1,4]oxazin-6-il)-2,4-pirimidindiamina
- 30 CLEM: pureza: 97 %; EM (m/e): 488 (MH<sup>+</sup>); RMN <sup>1</sup>H (DMSO-D6) δ 9,15 (s, 1H), 9,30 (s, 2H), 7,94 (s, 1H), 7,83 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 7,69 (s, 1H), 7,53 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 7,38 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 7,11 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 5,28 (t app, 1H, J = 6,2), 5,01 (d, 1H, J = 7,3 Hz), 3,35 (s, 3H), 3,23 (dd, 1H, J = 6,4 y 17,3 Hz), 2,99 (d, 1H, J = 17,3 Hz), 2,13 (s, 3H), 1,43 (s, 6H).
- 35 6: 5-Metil-N4-(4-propil-3-oxo-2H-benz[1,4]oxazin-6-il)-N2-[(3aR,8aS)-2-oxo-3,3a,8,8a-tetrahidro-2H-indeno[1,2-d]oxazol-5-il]-2,4-pirimidindiamina
- 40 CLEM: pureza: 99 %; EM (m/e): 487 (MH<sup>+</sup>); RMN <sup>1</sup>H (DMSO-D6) δ 9,04 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,51 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,41 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,36 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,35 (s, 1H), 7,05 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 6,96 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 5,26 (t app, 1H, J = 6,4 Hz), 4,97 (d, 1H, J = 7,3 Hz), 4,60 (s, 2H), 3,75-3,62 (m, 2H), 3,24 (dd, 1H, J = 6,4 y 17,3 Hz), 3,29 (d, 1H, J = 17,3 Hz), 2,10 (s, 3H), 1,51 (hex, 2H, J = 7,3 Hz), 0,80 (t, 3H, J = 7,3 Hz).
- 45 7: 5-Metil-N2-[(3aR,8aS)-2-oxo-3,3a,8,8a-tetrahidro-2H-indeno[1,2-d]oxazol-5-il]-N4-(2,2,4-trimetil-3-oxo-benz[1,4]tiazin-6-il)-2,4-pirimidindiamina
- 50 CLEM: pureza: 97 %; EM (m/e): 503 (MH<sup>+</sup>); RMN <sup>1</sup>H (DMSO-D6) δ 9,11 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,64-7,53 (m, 4H), 7,28 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 7,04 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 5,27 (t app, 1H, J = 7,3 Hz y 6,4 Hz), 4,97 (d, 1H, J = 7,3 Hz), 3,26-3,22 (m, 4H), 3,02 (d, 1H, J = 17,3 Hz), 2,11 (s, 3H), 1,33 (s, 6H).
- 55 8: 5-Cloro-N4-[4-[[N-(ciclopropilsulfonyl)amino]metil]fenil]-N2-[(3aR,8aS)-2-oxo-3,3a,8,8a-tetrahidro-2H-indeno[1,2-d]oxazol-5-il]-2,4-pirimidindiamina
- 60 CLEM: pureza: 94 %; EM (m/e): 528 (MH<sup>+</sup>); RMN <sup>1</sup>H (DMSO-D6) δ 9,58 (s, 1H), 9,08 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,65-7,58 (m, 3H), 7,51 (s, 1H), 7,45 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 7,32 (d, 2H, J = 8,5 Hz), 7,13 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 5,31 (t app, 1H, J = 6,0 y 7,3 Hz), 5,02 (d, 1H, J = 7,3 Hz), 4,17 (d, 2H, J = 6,2 Hz), 3,26 (dd, 1H, J = 6,0 y 17,3 Hz), 3,02 (d, 1H, J = 17,3 Hz), 2,45 (m, 1H), 0,90-0,86 (m, 4H).
- 9: 5-Metil-N2-[(3aS,8aR)-2-oxo-3,3a,8,8a-tetrahidro-2H-indeno[1,2-d]oxazol-5-il]-N4-(2,2,4-trimetil-3-oxo-benz[1,4]oxazin-6-il)-2,4-pirimidindiamina
- 65 CLEM: pureza: 98 %; EM (m/e): 487 (MH<sup>+</sup>); RMN <sup>1</sup>H (DMSO-D6) δ 10,42 (s, 1H), 9,75 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,41 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 7,25 (s, 1H), 7,19-7,17 (m, 2H), 7,07 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 6,99 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 5,28 (t app, 1H, J = 6,4 y 7,0 Hz), 4,98 (d, 1H, J = 7,3 Hz), 3,24 (dd, 1H, J = 6,4 y 17,0 Hz), 3,06 (s, 3H), 2,99 (d, 1H, J = 17,0 Hz), 2,14 (s, 3H), 1,40 (s, 6H).
- 10: 5-Cloro-N2-[(3aS,8aR)-2-oxo-3,3a,8,8a-tetrahidro-2H-indeno[1,2-d]oxazol-5-il]-N4-(2,2,4-trimetil-3-oxo-benz[1,4]oxazin-6-il)-2,4-pirimidindiamina
- 65 CLEM: pureza: 98 %; EM (m/e): 507 (MH<sup>+</sup>); RMN <sup>1</sup>H (DMSO-D6) δ 9,49 (s, 1H), 9,01 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,50 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 7,45 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,32 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 7,02 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 6,95 (d, 1H,

## ES 2 542 884 T3

J = 8,2 Hz), 5,26 (t app, 1H, J = 6,7), 4,96 (d, 1H, J = 6,7 Hz), 3,24 (dd, 1H, J = 6,4 y 17,5 Hz), 3,12 (s, 3H), 3,00 (d, 1H, J = 17,5 Hz), 1,40 (s, 6H).

5 11: N4-(2,2-Dimetil-4-etil-3-oxo-benz[1,4]oxazin-6-il)-5-metil-N2-[(3a*S*,8a*R*)-2-oxo-3,3a,8,8a-tetrahidro-2H-indeno[1,2-d]oxazol-5-il]-2,4-pirimidindiamina

10 CLEM: pureza: 99 %; EM (m/e): 501 (MH<sup>+</sup>); RMN <sup>1</sup>H (DMSO-D6) δ 10,30 (s, 1H), 9,65 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,41 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 7,22 (ap d, 3H, J = 8,8), 7,08 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 6,99 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 5,28 (t app, 1H, J = 7,3 Hz), 4,98 (d, 1H, J = 7,3 Hz), 3,80-3,64 (m, 2H), 3,25 (dd, 1H, J = 6,4 y 17,8 Hz), 3,03 (d, 1H, J = 17,8 Hz), 2,15 (s, 3H), 1,39 (s, 6H), 1,01 (t, 3H, J = 7,3 Hz).

12: 5-Cloro-N4-(2,2-dimetil-4-etil-3-oxo-benz[1,4]oxazin-6-il)-N2-[(3a*S*,8a*R*)-2-oxo-3,3a,8,8a-tetrahidro-2H-indeno[1,2-d]oxazol-5-il]-2,4-pirimidindiamina

15 CLEM: pureza: 99 %; EM (m/e): 521 (MH<sup>+</sup>); RMN <sup>1</sup>H (DMSO-D6) δ 9,72 (s, 1H), 9,25 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,47 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 7,41 (s, 1H), 7,35 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 7,29 (s, 1H), 7,04 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 6,96 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 5,27 (t app, 1H, J = 6,7 Hz), 4,96 (d, 1H, J = 6,7 Hz), 3,84-3,67 (m, 2H), 3,24 (dd, 1H, J = 6,4 y 17,8 Hz), 3,02 (d, 1H, J = 17,8 Hz), 1,39 (s, 6H), 1,05 (t, 3H, J = 7,3 Hz).

20 13: N4-(2,2-Dimetil-3-oxo-4H-benz[1,4]oxazin-6-il)-5-metil-N2-[(3a*S*,8a*R*)-2-oxo-3,3a,8,8a-tetrahidro-2H-indeno[1,2-d]oxazol-5-il]-2,4-pirimidindiamina

25 CLEM: pureza: 98 %; EM (m/e): 473 (MH<sup>+</sup>); RMN <sup>1</sup>H (DMSO-D6) δ 10,73 (s, 1H), 10,24 (s, 1H), 9,67 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 6,44 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 7,20 (s, 1H), 7,13 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 7,07 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 6,95-6,92 (m, 2H), 5,28 (t app, 1H, J = 6,7 y 7,3 Hz), 4,99 (d, 1H, J = 7,3 Hz), 3,27 (dd, 1H, J = 6,7 y 17,3 Hz), 3,04 (d, 1H, J = 17,3 Hz), 2,11 (s, 3H), 1,39 (s, 6H).

30 14: 5-Cloro-N4-[3-[(1,1-dimetiletil)amino]sulfonil]fenil]-N2-[(3a*S*,8a*R*)-2-oxo-3,3a,8,8a-tetrahidro-2H-indeno[1,2-d]oxazol-5-il]-2,4-pirimidindiamina

CLEM: pureza: 99 %; EM (m/e): 530 (MH<sup>+</sup>); RMN <sup>1</sup>H (DMSO-D6) δ 9,38 (s, 1H), 9,14 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,07-8,05 (m, 2H), 7,54-7,48 (m, 5H), 7,10 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 5,27 (t app, 1H, J = 6,7 Hz), 4,99 (d, 1H, J = 7,0 Hz), 3,25 (dd, 1H, J = 6,7 y 17,8 Hz), 3,02 (d, 1H, J = 17,8 Hz), 1,09 (s, 9H).

35 15: N4-[4-[[*N*-(Ciclopropilsulfonil)amino]metil]fenil]-5-metil-N2-[(3a*S*,8a*R*)-2-oxo-3,3a,8,8a-tetrahidro-2H-indeno[1,2-d]oxazol-5-il]-2,4-pirimidindiamina

40 CLEM: pureza: 96 %; EM (m/e): 507 (MH<sup>+</sup>); RMN <sup>1</sup>H (DMSO-D6) δ 10,43 (s, 1H), 9,76 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,68 (t, 1H, J = 6,1 Hz), 7,51-7,48 (m, 2H), 7,39-7,29 (m, 4H), 7,20 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 5,30 (t app, 1H, J = 6,4 y 7,1 Hz), 5,02 (d, 1H, J = 7,1 Hz), 4,19 (d, 2H, J = 6,1 Hz), 3,29 (dd, 1H, J = 6,4 y 17,3 Hz), 3,08 (d, 1H, J = 17,3 Hz), 2,14 (s, 3H).

45 16: 5-Cloro-N4-[4-[[*N*-(ciclopropilsulfonil)amino]metil]fenil]-N2-[(3a*S*,8a*R*)-2-oxo-3,3a,8,8a-tetrahidro-2H-indeno[1,2-d]oxazol-5-il]-2,4-pirimidindiamina

50 CLEM: pureza: 97 %; EM (m/e): 528 (MH<sup>+</sup>); RMN <sup>1</sup>H (DMSO-D6) δ 9,80 (s, 1H), 9,31 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,65 (t, 1H, J = 6,4 Hz), 7,57 (d, 2H, J = 8,2 Hz), 7,46-7,38 (m, 2H), 7,34-7,25 (m, 3H), 7,14 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 5,28 (t, 1H, J = 6,4 y 7,0 Hz), 5,01 (d, 1H, J = 7,0 Hz), 4,19 (d, 2H, J = 6,2 Hz), 3,26 (dd, 1H, J = 6,1 y 17,8 Hz), 3,03 (d, 1H, J = 17,8 Hz), 2,47-2,46 (m, 1H), 0,89-0,85 (m, 4H).

17: 5-Cloro-N4-[4-[[*N*-(ciclopropilsulfonil)amino]metil]-2-metilfenil]-N2-[(3a*S*,8a*R*)-2-oxo-3,3a,8,8a-tetrahidro-2H-indeno[1,2-d]oxazol-5-il]-2,4-pirimidindiamina

55 CLEM: Pureza: 96 %; EM (m/e): 542 (MH<sup>+</sup>); RMN <sup>1</sup>H (DMSO-D6) δ 9,32 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,65 (t, 1H, 6,4 Hz), 7,39 (s, 1H), 7,33-7,30 (d, 2H, J = 8,2 Hz), 7,24-7,21 (m, 2H), 6,97 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 5,24 (t app, 1H, J = 6,4 y 7,0 Hz), 4,92 (d, 1H, J = 6,4 Hz), 4,18 (d, 2H, J = 6,4 Hz), 3,19 (dd, 1H, J = 6,4 y 18,2 Hz), 2,97 (d, 1H, J = 18,2 Hz), 2,53-2,52 (m, 1H), 2,15 (s, 3H), 0,90-0,88 (m, 4H).

60 18: N4-[4-[[*N*-(Ciclopropilsulfonil)amino]metil]-2-metilfenil]-5-metil-N2-[(3a*S*,8a*R*)-2-oxo-3,3a,8,8a-tetrahidro-2H-indeno[1,2-d]oxazol-5-il]-2,4-pirimidindiamina

65 CLEM: Pureza: 99 %; EM (m/e): 520 (MH<sup>+</sup>); RMN <sup>1</sup>H (DMSO-D6) δ 10,32 (s, 1H), 9,72 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,69 (t, 1H, 6,4 Hz), 7,28 (s, 3H), 7,21 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 7,14 (s, 1H), 7,06 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 5,27 (t app, 1H, J = 6,7 y 7,0 Hz), 4,92 (d, 1H, J = 6,4 Hz), 4,21 (d, 2H, J = 6,4 Hz), 3,22 (dd, 1H, J = 6,7 y 17,8 Hz), 3,03 (d, 1H, J = 18,2 Hz), 2,53-2,52 (m, 1H), 2,15 (s, 6H), 0,91-0,84 (m, 4H).

## ES 2 542 884 T3

19: 5-Cloro-N4-(indan-4-il)-N2-[(3a*S*,8a*R*)-2-oxo-3,3a,8,8a-tetrahidro-2H-indeno[1,2-d]oxazol-5-il]-2,4-pirimidindiamina

CLEM: Pureza: 94 %; EM (m/e): 434 (MH<sup>+</sup>); RMN <sup>1</sup>H (DMSO-D6) δ 9,31 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,43-7,41 (m, 2H), 7,25-7,12 (m, 3H), 6,93 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 5,25 (t app, 1H, J = 6,4 y 7,0 Hz), 4,93 (d, 1H, J = 6,4 Hz), 3,21 (dd, 1H, J = 6,4 y 17,6 Hz), 2,97 (d, 1H, J = 17,6 Hz), 2,88 (t, 2H, J = 7,3 Hz), 2,74-2,67 (m, 2H), 1,91 (c, 2H, J = 7,3 Hz).

20: N4-(Indan-4-il)-5-metil-N2-[(3a*S*,8a*R*)-2-oxo-3,3a,8,8a-tetrahidro-2H-indeno[1,2-d]oxazol-5-il]-2,4-pirimidindiamina

CLEM: Pureza: 93 %; EM (m/e): 414 (MH<sup>+</sup>); RMN <sup>1</sup>H (DMSO-D6) δ 8,93 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,49 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 7,26 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 7,14 (t, 1H, J = 7,6 Hz), 7,08 (ap d, 1H, J = 8,5 Hz), 6,92 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 5,25 (t app, 1H, J = 6,7 Hz), 4,94 (d, 1H, J = 7,3 Hz), 3,21 (dd, 1H, J = 6,4 y 17,8 Hz), 2,96 (d, 1H, J = 17,8 Hz), 2,88 (t, 2H, J = 17,6 Hz), 2,71 (t, 2H, J = 7,6 Hz), 2,07 (s, 3H), 1,91 (c, 2H, J = 7,6 Hz).

21: 5-Cloro-N2-[(3a*S*,8a*R*)-2-oxo-3,3a,8,8a-tetrahidro-2H-indeno[1,2-d]oxazol-5-il]-N4-(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-il)-2,4-pirimidindiamina

CLEM: Pureza: 98 %; EM (m/e): 448 (MH<sup>+</sup>).

22: 5-Metil-N2-[(3a*S*,8a*R*)-2-oxo-3,3a,8,8a-tetrahidro-2H-indeno[1,2-d]oxazol-5-il]-N4-(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-il)-2,4-pirimidindiamina

CLEM: Pureza: 98 %; EM (m/e): 428 (MH<sup>+</sup>); RMN <sup>1</sup>H (DMSO-D6) δ 8,87 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,46-7,44 (m, 2H), 7,19-7,10 (m, 2H), 6,98 (d, 1H, J = 7,3 Hz), 6,88 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 5,24 (t app, 1H, J = 6,4 y 7,0 Hz), 4,92 (d, 1H, J = 7,0 Hz), 3,20 (dd, 1H, J = 6,4 y 17,3 Hz), 2,95 (d, 1H, J = 17,3 Hz), 2,75 (s a, 2H), 2,57-2,54 (m, 2H), 2,06 (s, 3H), 1,64 (s a, 4H).

23: N4-(1,4-Benzodioxan-5-il)-5-cloro-N2-[(3a*S*,8a*R*)-2-oxo-3,3a,8,8a-tetrahidro-2H-indeno[1,2-d]oxazol-5-il]-2,4-pirimidindiamina

CLEM: Pureza: 99 %; EM (m/e): 452 (MH<sup>+</sup>).

24: N4-(1,4-Benzodioxan-5-il)-5-metil-N2-[(3a*S*,8a*R*)-2-oxo-3,3a,8,8a-tetrahidro-2H-indeno[1,2-d]oxazol-5-il]-2,4-pirimidindiamina

CLEM: Pureza: 95 %; EM (m/e): 432 (MH<sup>+</sup>); RMN <sup>1</sup>H (DMSO-D6) δ 10,32 (s, 1H), 9,58 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,39 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 7,17 (s, 1H), 7,02 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 7,01-6,95 (m, 1H), 6,94-6,88 (m, 2H), 5,28 (t app, 1H, J = 6,7 y 7,4 Hz), 4,98 (d, 1H, J = 7,4 Hz), 4,15-4,09 (m, 4H), 3,26 (dd, 1H, J = 6,7 y 18,8 Hz), 3,04 (d, 1H, J = 18,8 Hz), 2,12 (s, 3H).

25: 5-Cloro-N4-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-4-il)-N2-[(3a*S*,8a*R*)-2-oxo-3,3a,8,8a-tetrahidro-2H-indeno[1,2-d]oxazol-5-il]-2,4-pirimidindiamina

CLEM: Pureza: 98 %; EM (m/e): 474 (MH<sup>+</sup>)

26: 5-Fluoro-N2-[(3a*R*,8a*S*)-2-oxo-3,3a,8,8a-tetrahidro-2H-indeno[1,2-d]oxazol-5-il]-N4-[4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil]-2,4-pirimidindiamina

CLEM: Pureza: 99 %; EM (m/e): 485 (MH<sup>+</sup>); RMN <sup>1</sup>H (DMSO-D6) δ 9,80 (s, 1H), 9,69 (s, 1H), 8,61 (d, 1H, J = 5,0 Hz), 8,29 (s, 1H), 8,11 (d, 1H, J = 4,4 Hz), 7,91 (t, 1H, J = 7,9 Hz), 7,62-7,56 (m, 3H), 7,48-7,40 (m, 3H), 7,13 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 7,00 (d, 2H, J = 9,1 Hz), 5,29 (t, 1H, J = 6,7 Hz), 5,21 (s, 2H), 5,00 (d, 1H, J = 7,0 Hz), 3,29 (dd, 1H, J = 6,7 y 17,6 Hz), 3,05 (d, 1H, J = 17,6 Hz).

27: 5-Metil-N2-[(3a*R*,8a*S*)-2-oxo-3,3a,8,8a-tetrahidro-2H-indeno[1,2-d]oxazol-5-il]-N4-[4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil]-2,4-pirimidindiamina

CLEM: Pureza: 99 %; EM (m/e): 481 (MH<sup>+</sup>); RMN <sup>1</sup>H (DMSO-D6) δ 10,25 (s, 1H), 9,68 (s, 1H), 8,85 (d, 1H, J = 4,5 Hz), 8,28 (s, 1H), 7,86 (dt, 1H, J = 1,7 y 9,1 Hz), 7,81 (s, 1H), 7,54 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 7,43-7,35 (m, 4H), 7,23 (s, 1H), 7,13 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 7,04 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 5,31 (t, 1H, J = 6,7 y 7,2 Hz), 5,21 (s, 2H), 4,98 (d, 1H, J = 7,2 Hz), 3,29 (dd, 1H, J = 6,7 y 17,8 Hz), (s, 1H), 3,07 (d, 1H, J = 17,8 Hz), 2,13 (s, 3H).

28: 5-Metil-N2-[(3a*S*,8a*R*)-2-oxo-3,3a,8,8a-tetrahidro-2H-indeno[1,2-d]oxazol-5-il]-N4-[4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil]-2,4-pirimidindiamina

- 5 CLEM: Pureza: 99 %; EM (m/e): 481 (MH<sup>+</sup>); RMN <sup>1</sup>H (DMSO-D6) δ 10,26 (s, 1H), 9,68 (s, 1H), 8,59 (d, 1H, J = 4,9 Hz), 8,28 (s, 1H), 7,87 (dt, 1H, J = 1,7 y 9,1 Hz), 7,81 (s, 1H), 7,54 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 7,43-7,35 (m, 4H), 7,23 (s, 1H), 7,13 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 7,04 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 5,31 (t app, 1H, J = 6,7 y 7,2 Hz), 5,21 (s, 2H), 4,98 (d, 1H, J = 6,7 Hz), 3,29 (dd, 1H, J = 6,7 y 17,8 Hz), 3,07 (d, 1H, J = 17,8 Hz), 2,13 (s, 3H).
- 29: 5-Fluoro-N2-[(3aR,8aS)-2-oxo-3,3a,8,8a-tetrahidro-2H-indeno[1,2-d]oxazol-5-il]-N4-[4-[2-(piridin-4-il)etil]fenil]-2,4-pirimidindiamina
- 10 CLEM: Pureza: 98 %; EM (m/e): 483 (MH<sup>+</sup>); RMN <sup>1</sup>H (DMSO-D6) δ 9,41 (s, 1H), 9,36 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,09 (d, 1H, J = 3,7 Hz), 7,82 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,68 (d, 2H, J = 7,9 Hz), 7,61 (s, 1H), 7,50 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 7,18 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 5,30 (t, 1H, J = 6,7 y 7,0 Hz), 5,02 (d, 1H, J = 7,0 Hz), 3,28 (dd, 1H, J = 6,7 y 17,5 Hz), 3,15 (t, 2H, J = 7,3 Hz), 3,10 (d, 1H, J = 17,5 Hz), 3,01 (dd, 2H, J = 7,3 y 16,2 Hz).
- 15 30: 5-Fluoro-N2-[(3aS,8aR)-2-oxo-3,3a,8,8a-tetrahidro-2H-indeno[1,2-d]oxazol-5-il]-N4-[4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil]-2,4-pirimidindiamina
- 20 CLEM: Pureza: 99 %; EM (m/e): 485 (MH<sup>+</sup>); RMN <sup>1</sup>H (DMSO-D6) δ 9,74 (s, 1H), 9,63 (s, 1H), 8,62 (d, 1H, J = 4,7 Hz), 8,29 (s, 1H), 8,11 (d, 1H, J = 4,7 Hz), 7,91 (t, 1H, J = 7,9 Hz), 7,63-7,56 (m, 3H), 7,49-7,39 (m, 3H), 7,13 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 7,00 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 5,29 (t app, 1H, J = 6,4 y 7,0 Hz), 5,21 (s, 2H), 5,00 (d, 1H, J = 7,0 Hz), 3,29 (dd, 1H, J = 6,7 y 17,8 Hz), 3,05 (d, 1H, J = 17,8 Hz).
- 25 31: 5-Metil-N2-[(3aR,8aS)-2-oxo-3,3a,8,8a-tetrahidro-2H-indeno[1,2-d]oxazol-5-il]-N4-[4-(piridin-3-ilmetoxi)fenil]-2,4-pirimidindiamina
- 30 CLEM: Pureza: 99 %; EM (m/e): 481 (MH<sup>+</sup>); RMN <sup>1</sup>H (DMSO-D6) δ 10,35 (s, 1H), 9,69 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,12-8,10 (m, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,66-7,63 (m, 1H), 7,46-7,37 (m, 3H), 7,25 (s, 1H), 7,15-7,13 (m, 1H), 7,07-7,04 (m, 2H), 5,30 (m, 1H), 5,23 (s, 2H), 4,98 (s, 1H), 3,30 (d, 1H, J = 17,3 Hz), 3,08 (d, 1H, J = 17,3 Hz), 2,13 (s, 3H), (s, 2H), 4,98 (d, 1H, J = 7,2 Hz), 3,29 (dd, 1H, J = 6,7 y 17,8 Hz), (s, 1H), 3,07 (d, 1H, J = 17,8 Hz), 2,13 (s, 3H).
- 35 32: 5-Metil-N2-[(3aS,8aR)-2-oxo-3,3a,8,8a-tetrahidro-2H-indeno[1,2-d]oxazol-5-il]-N4-[4-(piridin-3-ilmetoxi)fenil]-2,4-pirimidindiamina
- 40 CLEM: Pureza: 99 %; EM (m/e): 481 (MH<sup>+</sup>); RMN <sup>1</sup>H (DMSO-D6) δ 10,23 (s, 1H), 9,66 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,61 (d, 1H, J = 4,7 Hz), 8,28 (s, 1H), 8,00 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 7,81 (s, 1H), 7,55 (d, 1H, J = 1,7 y 8,2 Hz), 7,43 (d, 2H, J = 8,5 Hz), 7,35 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 7,25 (s, 1H), 7,14 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 7,05 (d, 2H, J = 8,5 Hz), 5,30 (t app, 1H, J = 6,4 y 7,3 Hz), 5,20 (s, 2H), 4,99 (d, 1H, J = 7,3 Hz), 3,31 (dd, 1H, J = 6,4 y 17,3 Hz), 3,07 (d, 1H, J = 17,3 Hz), 2,13 (s, 3H).
- 45 33: 5-Fluoro-N2-[(3aS,8aR)-2-oxo-3,3a,8,8a-tetrahidro-2H-indeno[1,2-d]oxazol-5-il]-N4-[4-[2-(piridin-4-il)etil]fenil]-2,4-pirimidindiamina
- 50 CLEM: Pureza: 99 %; EM (m/e): 483 (MH<sup>+</sup>); RMN <sup>1</sup>H (DMSO-D6) δ 9,42 (s, 1H), 9,37 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,09 (d, 1H, J = 3,8 Hz), 7,82 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,68 (d, 2H, J = 8,5 Hz), 7,61 (s, 1H), 7,50 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 7,18 (d, 2H, J = 8,5 Hz), 7,11 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 5,30 (t app, 1H, J = 6,4 y 7,3 Hz), 5,02 (d, 1H, J = 7,0 Hz), 3,28 (dd, 1H, J = 6,4 y 17,8 Hz), 3,15 (t, 2H, J = 7,3 Hz), 3,10 (d, 1H, J = 17,8 Hz), 2,99 (dd, 2H, J = 7,3 y 16,2 Hz).
- 55 34: 5-Cloro-N4-(indan-4-il)-5-metil-N2-[(3aR,8aS)-2-oxo-3,3a,8,8a-tetrahidro-2H-indeno[1,2-d]oxazol-5-il]-2,4-pirimidindiamina
- 60 CLEM: Pureza: 97 %; EM (m/e): 434 (MH<sup>+</sup>); RMN <sup>1</sup>H (DMSO-D6) δ 9,36 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,43-7,41 (m, 2H), 7,25-7,12 (m, 3H), 6,93 (d, 1H, J = 9,1 Hz), 5,25 (t app, 1H, J = 6,4 y 7,0 Hz), 4,94 (d, 1H, J = 7,0 Hz), 3,21 (dd, 1H, J = 6,4 y 17,8 Hz), 2,97 (d, 1H, J = 17,8 Hz), 2,88 (t, 2H, J = 7,3 Hz), 2,74-2,70 (m, 2H), 1,91 (c, 2H, J = 7,0 Hz).
- 65 35: N4-(Indan-4-il)-5-metil-N2-[(3aR,8aS)-2-oxo-3,3a,8,8a-tetrahidro-2H-indeno[1,2-d]oxazol-5-il]-2,4-pirimidindiamina
- 60 CLEM: Pureza: 99 %; EM (m/e): 414 (MH<sup>+</sup>); RMN <sup>1</sup>H (DMSO-D6) δ 10,27 (s, 1H), 9,69 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,49 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 7,26 (d, 1H = 7,6 Hz), 7,14 (t, 1H, J = 7,6 Hz), 7,08 (ap d, 1H, J = 8,5 Hz), 6,92 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 5,25 (t app, 1H, J = 6,7 Hz), 4,94 (d, 1H, J = 7,3 Hz), 3,21 (dd, 1H, J = 6,4 y 17,8 Hz), 2,96 (d, 1H, J = 17,8 Hz), 2,88 (t, 2H, J = 17,6 Hz), 2,71 (t, 2H, J = 7,6 Hz), 2,07 (s, 3H), 1,91 (c, 2H, J = 7,6 Hz).
- 65 36: 5-Cloro-N2-[(3aR,8aS)-2-oxo-3,3a,8,8a-tetrahidro-2H-indeno[1,2-d]oxazol-5-il]-N4-(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-il)-2,4-pirimidindiamina

CLEM: Pureza: 99 %; EM (m/e): 448 (MH<sup>+</sup>); RMN <sup>1</sup>H (DMSO-D6) δ 10,27 (s, 1H), 9,69 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,49 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 7,26 (d, 1H = 7,6 Hz, 7,14 (t, 1H, J = 7,6 Hz), 7,08 (ap d, 1H, J = 8,5 Hz), 6,92 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 5,25 (t app, 1H, J = 6,7 Hz), 4,94 (d, 1H, J = 7,3 Hz), 3,21 (dd, 1H, J = 6,4 y 17,8 Hz), 2,96 (d, 1H, J = 17,8 Hz), 2,88 (t, 2H, J = 17,6 Hz), 2,71 (t, 2H, J = 7,6 Hz), 2,07 (s, 3H), 1,91 (c, 2H, J = 7,6 Hz).

37: 5-Metil-N2-[(3aR,8aS)-2-oxo-3,3a,8,8a-tetrahidro-2H-indeno[1,2-d]oxazol-5-il]-N4-(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-il)-2,4-pirimidindiamina

CLEM: Pureza: 99 %; EM (m/e): 428 (MH<sup>+</sup>); RMN <sup>1</sup>H (DMSO-D6) δ 10,28 (s, 1H), 9,57 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,29-7,23 (m, 2H), 7,19-7,10 (m, 2H), 6,98 (d, 1H, J = 7,3 Hz), 6,88 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 5,24 (t app, 1H, J = 6,4 y 7,0 Hz), 4,92 (d, 1H, J = 7,0 Hz), 3,20 (dd, 1H, J = 6,4 y 17,3 Hz), 2,95 (d, 1H, J = 17,3 Hz), 2,75 (s a, 2H), 2,57-2,54 (m, 2H), 2,06 (s, 3H), 1,64 (s a, 4H).

38: 5-Metil-N2-[(4aR,9aS)-3-oxo-2,3,4,4a,9,9a-hexahidroindeno[2,1-b][1,4]oxazin-6-il]-N4-(2,2,4-trimetil-3-oxo-benz[1,4]oxazin-6-il)-2,4-pirimidindiamina

CLEM: Pureza: 98 %; EM (m/e): 501 (MH<sup>+</sup>); RMN <sup>1</sup>H (DMSO-D6) δ 10,07 (s, 1H), 9,47 (s, 1H), 8,81 (d, 1H, J = 3,8 Hz), 7,83 (s, 1H), 7,37 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 7,31 (d, 1H, J = 1,8 Hz), 7,25 (s, 1H), 7,20 (dd, 1H, J = 1,8 y 8,8 Hz), 7,03 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 6,92 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 4,62 (t app, 1H, J = 4,4 Hz), 4,46 (t, 1H, J = 4,4 Hz), 3,95 (AB c, 2H, J = 16,2 Hz), 3,09-3,04 (m, 4H), 2,74 (d, 1H, J = 16,4 Hz), 2,13 (s, 3H), 1,39 (s, 6H).

39: N4-[4-[[N-(Ciclopropilsulfonil)amino]metil]fenil]-5-metil-N2-[(4aR,9aS)-3-oxo-2,3,4,4a,9,9a-hexahidroindeno[2,1-b][1,4]oxazin-6-il]-2,4-pirimidindiamina

CLEM: Pureza: 98 %; EM (m/e): 521 (MH<sup>+</sup>); RMN <sup>1</sup>H (DMSO-D6) δ 9,92 (s, 1H), 9,35 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,61 (t, 1H, J = 6,4 Hz), 7,56 (d, 2H, J = 8,5 Hz), 7,37 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 7,30-7,28 (m, 3H), 7,17 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 4,66 (t app, 1H, J = 3,8 Hz), 4,48 (t, 1H, J = 3,8 Hz), 4,16 (d, 2H, J = 6,4 Hz), 3,92 (AB c, 2H, J = 16,2 Hz), 3,13 (dd, 1H, J = 3,8 y 16,9 Hz), 2,84 (d, 1H, J = 16,9 Hz), 2,44-2,41 (m, 1H), 2,13 (s, 3H), 0,88-0,84 (m, 4H).

40: 5-Cloro-N4-[4-[[N-(ciclopropilsulfonil)amino]metil]fenil]-N2-[(4aR,9aS)-3-oxo-2,3,4,4a,9,9a-hexahidroindeno[2,1-b][1,4]oxazin-6-il]-2,4-pirimidindiamina

CLEM: Pureza: 99 %; EM (m/e): 542 (MH<sup>+</sup>); RMN <sup>1</sup>H (DMSO-D6) δ 9,26 (s, 1H), 8,76 (d, 1H, J = 3,5 Hz), 8,74 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,67 (d, 2H, J = 8,2 Hz), 7,58 (t, 1H, J = 6,2 Hz), 7,47 (d, 2H, J = 8,5 Hz), 7,26 (d, 2H, J = 8,2 Hz), 7,08 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 4,62 (t app, 1H, J = 4,5 Hz), 4,44 (t, 1H, J = 4,5 Hz), 4,15 (d, 2H, J = 6,2 Hz), 3,91 (AB c, 2H, J = 16,4 Hz), 3,08 (dd, 1H, J = 4,5 y 16,4 Hz), 2,79 (d, 1H, J = 16,4 Hz), 2,43-2,42 (m, 1H), 0,89-0,85 (m, 4H).

## Ejemplo 2

Ensayos de proliferación

### Reactivos y tampones

Dimetilsulfóxido (DMSO) (Sigma-Aldrich, n° cat. D2650) (Control)  
 DMEM de Iscove, ATCC n° catálogo 30-2005  
 HEPES 1 mM, Cellgro n° catálogo 25-060-CI (100 ml)  
 Piruvato de sodio 100 mM, Cellgro n° catálogo 25-000-CI (100 ml)  
 Penicilina/estreptomicina, 10000 U/ml cada una, Cellgro n° catálogo 30-002-CI (100 ml)  
 RPMI 1640 (Cellgro, n° cat. 10-040-CM)  
 suero de feto de ternera (JRH, n° cat. 12106-500M)  
 suero equino donante, Hyclone n° catálogo SH30074,02 (100 ml)  
 solución de hidrocortisona 50 µM, Sigma n° catálogo H6909-10ml (10 ml)

### Condiciones de cultivo

Células BaF3 V617F se mantuvieron y se sembraron en placas en RPMI con FBS al 10 %. La densidad de siembra en placas para estas células es 1 x 10<sup>5</sup> células/ml.

### Métodos

Las células se resuspendieron en el medio correspondiente a la densidad celular necesaria (véase anteriormente). 100 µl de suspensión celular se añadieron a cada uno de los pocillos de una placa de color blanco de 96 pocillos. El compuesto se diluyó en serie en DMSO desde 5 mM en diluciones de tres veces, y a continuación se diluyeron a

1:250 en el medio RPMI 1640 que contenía FBS al 5 % y pen/estrep. 100 µl de la solución 2X del compuesto resultante se añadieron a cada pocillo por duplicado, y se dejó que las células proliferaran durante 72 horas a 37 °C.

5 La proliferación se midió usando Cell Titer-Glo. El sustrato se descongeló y se dejó alcanzar la temperatura ambiente. Tras eliminación de los 100 µl de medio de la parte de arriba de cada pocillo, se añadieron a cada pocillo 100 µl del reactivo Cell Titer-Glo premezclado. Las placas se mezclaron en un agitador orbital durante tres minutos para inducir la lisis y se incubaron a temperatura ambiente durante cinco minutos más para permitir el equilibrado de la señal. La luminiscencia de leyó en un lector de placas Wallac Plate.

10 Los resultados de la capacidad de los compuestos de la invención para inhibir la actividad JAK2 obtenidos en el ensayo anterior se muestran en la siguiente Tabla 2 en la que el nivel de actividad (*es decir*, la  $CI_{50}$ ) de cada compuesto se indicó en la Tabla 2. Los números de compuestos de la Tabla 2 se refieren a los compuestos descritos en el presente documento preparador por los métodos descritos en el presente documento. En la Tabla 2, la actividad se indica mediante los siguientes intervalos: "A" representa compuestos que tienen un valor de la  $CI_{50} < 0,25 \mu M$ ; "B" representa compuestos que tienen un valor de la  $CI_{50} \geq 0,25 \mu M$  y  $< 0,5 \mu M$ ; "C" representa compuestos que tienen un valor de la  $CI_{50} \geq 0,5 \mu M$  y  $< 1 \mu M$ ; "D" representa compuestos que tienen una actividad  $\geq 1 \mu M$  y  $< 5 \mu M$ ; y "E" representa compuestos que tienen una actividad  $\geq 5 \mu M$ .

Tabla 2	
Nº compuesto	$CI_{50}$ (µM)
1	D
2	A
3	C
4	C
5	A
6	B
7	A
8	A
9	B
10	A
11	B
12	B
13	D
14	C
15	D
16	D
17	D
18	D
19	E
20	A
21	C
22	B
23	D
24	A
25	E
26	D
27	B
28	B
29	B
30	D
31	B
32	B
33	B
34	E
35	A
36	B
37	A
38	B
39	B
40	A

Ensayo pSTAT5 usando linfocitos T primarios humanos o células CTLL-2 de leucemia de linfocitos T de ratón estimulados con IL-2

5 La estimulación de los linfocitos T primarios humanos o células CTLL-2 de ratón preactivados con Interleuquina-2 (IL-2) señala las tirosina quinasas JAK-1 y JAK-3 que fosforilen su diana inmediata posterior, el factor de transcripción STAT5. El efecto se puede cuantificar seguidamente con FACS.

10 Se prepararon linfocitos T primarios como se describe en el ejemplo biológico 2. Las células CTLL-2 se hicieron crecer en RPMI que contenía FBS al 10 % y T-STIM al 10 % con A conc. (Becton Dickinson).

15 Tanto las células CTLL-2 como los linfocitos T primarios se lavaron dos veces con PBS para eliminar la IL-2 y se resuspendieron en medio RPMI con FBS al 10 % a  $2 \times 10^6$  células/ml. Se añadieron 40  $\mu$ l de linfocitos T y 50  $\mu$ l de compuesto 2X a cada uno de los pocillos de la placa de 96 pocillos de fondo redondo y se mezclaron. Después de 1 hora de incubación con el compuesto a 37 °C, las células se estimularon por adición de 10  $\mu$ l por pocillo de IL2 10x (400 U/ml) de forma que la concentración final sea de 40 U/ml. Las células se incubaron adicionalmente a 37 °C durante 15 min. La estimulación cesó, y las células se fijaron por adición de 100  $\mu$ l por pocillo de paraformaldehído al 3,2 % e incubación durante 10 min a TA. Tras un lavado, las células se permeabilizaron mediante la adición de 150  $\mu$ l por pocillo de metanol enfriado con hielo e incubación a 4 °C durante 30 min. Las células aglomeradas se lavaron una vez con 150  $\mu$ l por pocillo de tampón FACS (PBS + 2 % FCS) y se tiñeron con 50  $\mu$ l por pocillo de anti-fosfo-Stat5 AlexaFluor488 1:100 en tampón FACS. Tras incubación durante la noche a TA, las muestras se analizaron mediante FACS tras un lavado inicial con tampón FACS.

#### Ejemplo 4

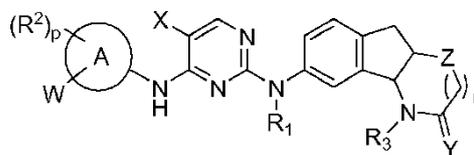
25 Ensayo pSTAT5 de células SET2 de eritroleucemia humana no estimulada y células pre-B Ba/F3 de ratón que expresan la quinasa JAK2 V617F

30 Ambas líneas celulares expresan de forma constitutiva la forma activa de JAK2 que incluye la mutación V617F en un dominio pseudoquinasa de la enzima, llevando a una fosforilación constitutiva del factor de transcripción STAT5 en ausencia de cualquier estimulación.

35 40  $\mu$ l de la correspondiente suspensión celular y 50  $\mu$ l de compuesto 2X se mezclaron entre sí en cada pocillo de la placa de 96 pocillos de fondo redondo y se incubaron durante 1 h a 37 °C. La reacción se detuvo por adición de 100  $\mu$ l por pocillo de paraformaldehído al 3,2 % durante 10 min, seguido de una etapa de permeabilización con 150  $\mu$ l de metanol enfriado en hielo a 4 °C durante 30 min. Tras el lavado, las células se tiñeron con 50  $\mu$ l por pocillo de anti-fosfo-Stat5 AlexaFluor488 1:100 en tampón FACS. Tras incubación durante la noche a TA, las muestras se analizaron mediante FACS.

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I:



I

5 un tautómero, N-óxido, o una sal de los mismos, en la que:

el anillo A es arilo o heteroarilo;

n es 0 o 1;

10 p es 0, 1, 2 o 3 cuando el anillo A es arilo o heteroarilo monocíclico o p es 0, 1, 2, 3, 4, o 5 cuando el anillo A es arilo o heteroarilo bicíclico o tricíclico;

X se selecciona del grupo que consiste en alquilo, alquilo sustituido, hidroxilo, alcoxi, alcoxi sustituido, amino, amino sustituido, carboxilo, éster de carboxilo, ciano, halo, nitro, alqueno, alqueno sustituido, alquino y alquino sustituido;

Y es O o S;

15 Z es O, S, o NH;

W es hidrógeno,  $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^4)\text{R}^5$ ,  $-\text{alq}-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^4)\text{R}^5$ ,  $-\text{N}(\text{R}^4)\text{SO}_2\text{R}^5$  o  $-\text{alq}-\text{N}(\text{R}^4)\text{SO}_2\text{R}^5$ ;

$-\text{alq}-$  se selecciona del grupo que consiste en un alqueno  $\text{C}_{1-6}$  de cadena lineal o ramificada, y un grupo alqueno  $\text{C}_{1-6}$  de cadena lineal o ramificada sustituido;

$\text{R}^1$  es hidrógeno o alquilo  $\text{C}_{1-3}$ ;

20 cada  $\text{R}^2$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo, alquilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, alqueno, alqueno sustituido, alquino, alquino sustituido, cicloalqueno, cicloalqueno sustituido, alquinoxilo, amino, amino sustituido, arilo, arilo sustituido, ariloxi, ariloxi sustituido, ciano, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalcoxi, cicloalcoxi sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroariloxi, heteroariloxi sustituido, heterocíclico, heterocíclico opcionalmente sustituido, heterocicloxilo, heterocicloxilo sustituido, aminocarbonilo, aminocarboniloxilo, carboxilo, éster de carboxilo, (éster de carboxilo)oxi, nitro, halo, y oxo, en la

que si  $\text{R}^2$  es oxo, entonces el sustituyente oxo está unido a una porción no aromática del anillo A; o

$\text{R}^3$  es hidrógeno o alquilo  $\text{C}_{1-3}$ ;

30  $\text{R}^4$  se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heterocíclico, heterocíclico opcionalmente sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, acilo y  $\text{M}^+$ , en la que  $\text{M}^+$  es un contraión seleccionado entre el grupo que consiste de  $\text{K}^+$ ,  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Li}^+$  y  $^+\text{N}(\text{R}^8)_4$ , en la que cada  $\text{R}^8$  es independientemente hidrógeno o alquilo, y el nitrógeno de  $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^4)\text{R}^5$  o  $-\text{N}(\text{R}^4)\text{SO}_2\text{R}^5$  es  $\text{N}^-$ ; y

$\text{R}^5$  se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, amino, alquilamino, dialquilamino, cicloalquilamino, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heterocíclico, heterocíclico opcionalmente sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, y acilo; o

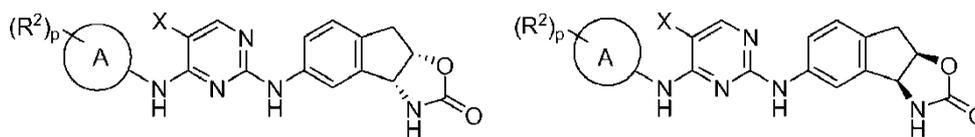
35  $\text{R}^4$  y  $\text{R}^5$  junto con el átomo o átomos intervinientes a los que están unidos forman un grupo heterocíclico o heterocíclico sustituido.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que  $\text{R}^1$  es hidrógeno, cada uno de Z e Y es O y  $\text{R}^3$  es hidrógeno.

40

3. El compuesto de la reivindicación 2, en el que W es hidrógeno.

4. El compuesto de la reivindicación 3, de acuerdo con la fórmula IIa o IIb:

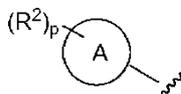


IIa

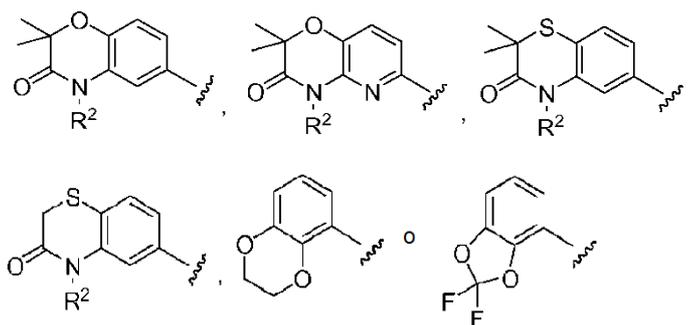
IIb

45

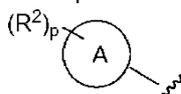
5. El compuesto de la reivindicación 4, en el que X es alquilo o halo, y



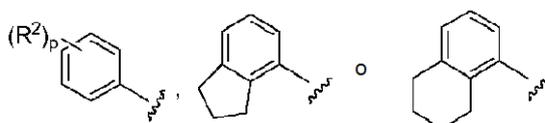
50 es:



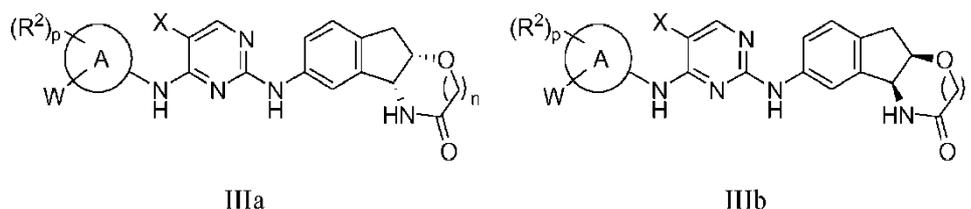
5 6. El compuesto de la reivindicación 4, en el que X es alquilo o halo, y



es:



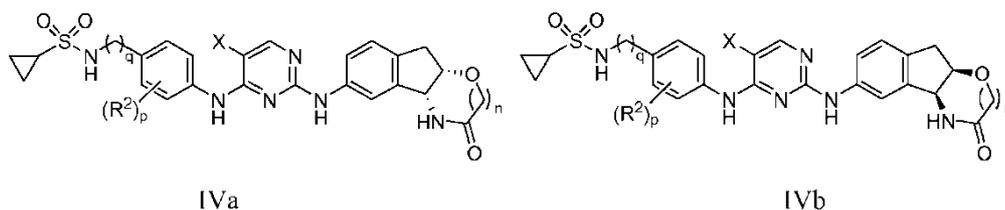
10 7. El compuesto de la reivindicación 2, de acuerdo con la fórmula IIIa o IIIb:



en el que W no es hidrógeno.

15 8. El compuesto de la reivindicación 7, en el que el anillo A es fenilo, X es alquilo o halo, W es  $-alq-N(R^4)SO_2R^5$ , y alq es  $-CH_2-$  o  $-CH_2CH_2-$ .

20 9. El compuesto de la reivindicación 8, de acuerdo con la fórmula IVa o IVb:



en el que q es 1 o 2.

25 10. El compuesto de la reivindicación 9, en las que p es 1 y  $R^2$  es metilo.

11. Un compuesto seleccionado entre grupo que consiste en:

- 5-Cloro-N4-[4-[2-[N-(ciclopropilsulfonil)amino]etil]fenil]-N2-[(3aR,8aS)-2-oxo-3,3a,8,8a-tetrahydro-2H-indeno[1,2-d]oxazol-5-il]-2,4-pirimidindiamina;
- 5-Metil-N2-[(3aR,8aS)-2-oxo-3,3a,8,8a-tetrahydro-2H-indeno[1,2-d]oxazol-5-il]-N4-(2,2,4-trimetil-3-oxo-benz[1,4]oxazin-6-il)-2,4-pirimidindiamina;
- N4-(2,2-Dimetil-3-oxo-4H-benz[1,4]oxazin-6-il)-5-metil-N2-[(3aR,8aS)-2-oxo-3,3a,8,8a-tetrahydro-2H-indeno[1,2-d]oxazol-5-il]-2,4-pirimidindiamina;
- 5-Metil-N4-(4-metil-3-oxo-2H-benz[1,4]tiazin-6-il)-N2-[(3aR,8aS)-2-oxo-3,3a,8,8a-tetrahydro-2H-indeno[1,2-d]oxazol-5-il]-2,4-pirimidindiamina;

- 5-Metil-N2-[(3aR,8aS)-2-oxo-3,3a,8,8a-tetrahidro-2H-indeno[1,2-d]oxazol-5-il]-N4-(2,2,4-trimetil-3-oxo-5-pirido[1,4]oxazin-6-il)-2,4-pirimidindiamina;  
 5-Metil-N4-(4-propil-3-oxo-2H-benz[1,4]oxazin-6-il)-N2-[(3aR,8aS)-2-oxo-3,3a,8,8a-tetrahidro-2H-indeno[1,2-d]oxazol-5-il]-2,4-pirimidindiamina;
- 5 5-Metil-N2-[(3aR,8aS)-2-oxo-3,3a,8,8a-tetrahidro-2H-indeno[1,2-d]oxazol-5-il]-N4-(2,2,4-trimetil-3-oxo-benz[1,4]tiazin-6-il)-2,4-pirimidindiamina;  
 5-Cloro-N4-[4-[[N-(ciclopropilsulfonil)amino]metil]fenil]-N2-[(3aR,8aS)-2-oxo-3,3a,8,8a-tetrahidro-2H-indeno[1,2-d]oxazol-5-il]-2,4-pirimidindiamina;
- 10 5-Metil-N2-[(3aS,8aR)-2-oxo-3,3a,8,8a-tetrahidro-2H-indeno[1,2-d]oxazol-5-il]-N4-(2,2,4-trimetil-3-oxo-benz[1,4]oxazin-6-il)-2,4-pirimidindiamina;  
 5-Cloro-N2-[(3aS,8aR)-2-oxo-3,3a,8,8a-tetrahidro-2H-indeno[1,2-d]oxazol-5-il]-N4-(2,2,4-trimetil-3-oxo-benz[1,4]oxazin-6-il)-2,4-pirimidindiamina;  
 N4-(2,2-Dimetil-4-etil-3-oxo-benz[1,4]oxazin-6-il)-5-metil-N2-[(3aS,8aR)-2-oxo-3,3a,8,8a-tetrahidro-2H-indeno[1,2-d]oxazol-5-il]-2,4-pirimidindiamina;
- 15 5-Cloro-N4-(2,2-dimetil-4-etil-3-oxo-benz[1,4]oxazin-6-il)-N2-[(3aS,8aR)-2-oxo-3,3a,8,8a-tetrahidro-2H-indeno[1,2-d]oxazol-5-il]-2,4-pirimidindiamina;  
 N4-(2,2-Dimetil-3-oxo-4H-benz[1,4]oxazin-6-il)-5-metil-N2-[(3aS,8aR)-2-oxo-3,3a,8,8a-tetrahidro-2H-indeno[1,2-d]oxazol-5-il]-2,4-pirimidindiamina;
- 20 5-Cloro-N4-[3-[[1,1-dimetiletil]amino]sulfonil]fenil]-N2-[(3aS,8aR)-2-oxo-3,3a,8,8a-tetrahidro-2H-indeno[1,2-d]oxazol-5-il]-2,4-pirimidindiamina;  
 N4-[4-[[N-(Ciclopropilsulfonil)amino]metil]fenil]-5-metil-N2-[(3aS,8aR)-2-oxo-3,3a,8,8a-tetrahidro-2H-indeno[1,2-d]oxazol-5-il]-2,4-pirimidindiamina;
- 25 5-Cloro-N4-[4-[[N-(ciclopropilsulfonil)amino]metil]fenil]-N2-[(3aS,8aR)-2-oxo-3,3a,8,8a-tetrahidro-2H-indeno[1,2-d]oxazol-5-il]-2,4-pirimidindiamina;  
 5-Cloro-N4-[4-[[N-(ciclopropilsulfonil)amino]metil]-2-metilfenil]-N2-[(3aS,8aR)-2-oxo-3,3a,8,8a-tetrahidro-2H-indeno[1,2-d]oxazol-5-il]-2,4-pirimidindiamina;  
 N4-[4-[[N-(Ciclopropilsulfonil)amino]metil]-2-metilfenil]-5-metil-N2-[(3aS,8aR)-2-oxo-3,3a,8,8a-tetrahidro-2H-indeno[1,2-d]oxazol-5-il]-2,4-pirimidindiamina;
- 30 5-Cloro-N4-(indan-4-il)-N2-[(3aS,8aR)-2-oxo-3,3a,8,8a-tetrahidro-2H-indeno[1,2-d]oxazol-5-il]-2,4-pirimidindiamina;  
 N4-(Indan-4-il)-5-metil-N2-[(3aS,8aR)-2-oxo-3,3a,8,8a-tetrahidro-2H-indeno[1,2-d]oxazol-5-il]-2,4-pirimidindiamina;
- 35 5-Cloro-N2-[(3aS,8aR)-2-oxo-3,3a,8,8a-tetrahidro-2H-indeno[1,2-d]oxazol-5-il]-N4-(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-il)-2,4-pirimidindiamina;  
 5-Metil-N2-[(3aS,8aR)-2-oxo-3,3a,8,8a-tetrahidro-2H-indeno[1,2-d]oxazol-5-il]-N4-(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-il)-2,4-pirimidindiamina;  
 N4-(1,4-Benzodioxan-5-il)-5-cloro-N2-[(3aS,8aR)-2-oxo-3,3a,8,8a-tetrahidro-2H-indeno[1,2-d]oxazol-5-il]-2,4-pirimidindiamina;
- 40 N4-(1,4-Benzodioxan-5-il)-5-metil-N2-[(3aS,8aR)-2-oxo-3,3a,8,8a-tetrahidro-2H-indeno[1,2-d]oxazol-5-il]-2,4-pirimidindiamina;  
 5-Cloro-N4-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-4-il)-N2-[(3aS,8aR)-2-oxo-3,3a,8,8a-tetrahidro-2H-indeno[1,2-d]oxazol-5-il]-2,4-pirimidindiamina;
- 45 5-Fluoro-N2-[(3aR,8aS)-2-oxo-3,3a,8,8a-tetrahidro-2H-indeno[1,2-d]oxazol-5-il]-N4-[4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil]-2,4-pirimidindiamina;  
 5-Metil-N2-[(3aR,8aS)-2-oxo-3,3a,8,8a-tetrahidro-2H-indeno[1,2-d]oxazol-5-il]-N4-[4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil]-2,4-pirimidindiamina;
- 50 5-Metil-N2-[(3aS,8aR)-2-oxo-3,3a,8,8a-tetrahidro-2H-indeno[1,2-d]oxazol-5-il]-N4-[4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil]-2,4-pirimidindiamina;  
 5-Fluoro-N2-[(3aR,8aS)-2-oxo-3,3a,8,8a-tetrahidro-2H-indeno[1,2-d]oxazol-5-il]-N4-[4-[2-(piridin-4-il)etil]fenil]-2,4-pirimidindiamina;
- 55 5-Fluoro-N2-[(3aS,8aR)-2-oxo-3,3a,8,8a-tetrahidro-2H-indeno[1,2-d]oxazol-5-il]-N4-[4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil]-2,4-pirimidindiamina;  
 5-Metil-N2-[(3aR,8aS)-2-oxo-3,3a,8,8a-tetrahidro-2H-indeno[1,2-d]oxazol-5-il]-N4-[4-(piridin-3-ilmetoxi)fenil]-2,4-pirimidindiamina;
- 60 5-Fluoro-N2-[(3aR,8aS)-2-oxo-3,3a,8,8a-tetrahidro-2H-indeno[1,2-d]oxazol-5-il]-N4-[4-[2-(piridin-4-il)etil]fenil]-2,4-pirimidindiamina;  
 5-Cloro-N4-(indan-4-il)-5-metil-N2-[(3aR,8aS)-2-oxo-3,3a,8,8a-tetrahidro-2H-indeno[1,2-d]oxazol-5-il]-2,4-pirimidindiamina;
- 65 N4-(Indan-4-il)-5-metil-N2-[(3aR,8aS)-2-oxo-3,3a,8,8a-tetrahidro-2H-indeno[1,2-d]oxazol-5-il]-2,4-pirimidindiamina;  
 5-Cloro-N2-[(3aR,8aS)-2-oxo-3,3a,8,8a-tetrahidro-2H-indeno[1,2-d]oxazol-5-il]-N4-(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-il)-2,4-pirimidindiamina;  
 5-Metil-N2-[(3aR,8aS)-2-oxo-3,3a,8,8a-tetrahidro-2H-indeno[1,2-d]oxazol-5-il]-N4-(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-il)-2,4-pirimidindiamina;

5-Metil-N2-[(4aR,9aS)-3-oxo-2,3,4,4a,9,9a-hexahidroindeno[2,1-b][1,4]oxazin-6-il]-N4-(2,2,4-trimetil-3-oxo-benz[1,4]oxazin-6-il)-2,4-pirimidindiamina;  
N4-[4-[[N-(Ciclopropilsulfonil)amino]metil]fenil]-5-metil-N2-[(4aR,9aS)-3-oxo-2,3,4,4a,9,9a-hexahidroindeno[2,1-b][1,4]oxazin-6-il]-2,4-pirimidindiamina; y  
5 5-Cloro-N4-[4-[[N-(ciclopropilsulfonil)amino]metil]fenil]-N2-[(4aR,9aS)-3-oxo-2,3,4,4a,9,9a-hexahidroindeno[2,1-b][1,4]oxazin-6-il]-2,4-pirimidindiamina.

12. Una formulación farmacéutica que comprende el compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11.

10 13. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 o una formulación farmacéutica de la reivindicación 12 para su uso en un método para inhibir una actividad de una quinasa JAK.

15 14. Un método *ex vivo* para inhibir la actividad de una quinasa JAK, que comprende poner en contacto *in vitro* una quinasa JAK con una cantidad del compuesto de la reivindicación 1, o la formulación farmacéutica de la reivindicación 12, para inhibir la actividad de la quinasa JAK.

20 15. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 o la formulación farmacéutica de la reivindicación 12 para su uso en un método para tratar una enfermedad o dolencia en un sujeto asociada con la actividad de JAK2 seleccionada entre el grupo que consiste de leucemia, linfoma, mieloma múltiple, rechazo de trasplante, aplicaciones de trasplante de médula ósea, enfermedades autoinmunes, inflamación, trastornos mieloproliferativos, trastorno de policitemia vera, trastorno de trombocitopenia esencial y mielofibrosis primaria.