

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 555 491**

51 Int. Cl.:

C07D 401/12	(2006.01) A61K 31/5377	(2006.01)
C07D 403/14	(2006.01) A61K 31/538	(2006.01)
C07D 413/12	(2006.01) A61K 31/5383	(2006.01)
C07D 417/14	(2006.01) A61K 31/54	(2006.01)
C07D 451/02	(2006.01) A61P 27/02	(2006.01)
C07D 471/04	(2006.01) A61P 35/00	(2006.01)
C07D 471/08	(2006.01) A61P 37/00	(2006.01)
C07D 491/08	(2006.01)	
C07D 498/04	(2006.01)	
A61K 31/506	(2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.01.2010** **E 10701189 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.09.2015** **EP 2389372**

54 Título: **Composiciones y métodos para la inhibición de la ruta de JAK**

30 Prioridad:

23.01.2009 US 147059 P
11.09.2009 US 241630 P

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

04.01.2016

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 555 491 T3

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

DESCRIPCIÓN

Composiciones y métodos para la inhibición de la ruta de JAK

5 Introducción

Campo

10 La presente descripción se refiere a compuestos útiles en la modulación de la ruta JAK, inhibición de uno o más JAK cinasas y en el tratamiento de estados en los que la modulación de la ruta de JAK o la inhibición de cinasas JAK, particularmente JAK3, es terapéuticamente útil.

Antecedentes

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

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

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

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

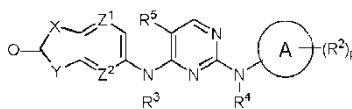
En vista de los numerosos estados que se contempla que van a beneficiarse mediante el tratamiento que implica la modulación de la ruta de JAK es inmediatamente evidente que el nuevo compuesto que modula rutas de JAK y métodos de uso de este compuesto debe proporcionar beneficios terapéuticos sustanciales a una amplia variedad de pacientes. En el presente documento se proporciona un compuesto de 2,4-pirimidindiamina novedoso para su uso en el tratamiento de estados en los que la selección como diana de la ruta de JAK o la inhibición de cinasas JAK, particularmente JAK3, es terapéuticamente útil.

El documento WO 2008 118822 da a conocer composiciones y métodos para la inhibición de la ruta de JAK.

10 Sumario

La presente descripción se refiere a compuestos, composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos, y estos compuestos para su uso en el tratamiento de estados en los que la modulación de la ruta de JAK o la inhibición de cinasas JAK, particularmente JAK2, JAK3, o ambas, será terapéuticamente útil.

15 Una realización, descrita en el presente documento incluye un compuesto de fórmula I, una sal del mismo o una composición farmacéutica que incluye el compuesto:



I

20 en el que:

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

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

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

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

35 cada R₂ es independientemente para cada aparición H, Re, Rb, Re sustituido con uno o más de los mismos o diferentes Ra y/o Rb, -ORe sustituido con uno o más de los mismos o diferentes Ra y/o Rb, -SRe sustituido con uno o más de los mismos o diferentes Ra y/o Rb, -C(O)Re sustituido con uno o más de los mismos o diferentes Ra y/o Rb, -N(Ra)Re en el que Re está sustituido con uno o más de los mismos o diferentes Ra y/o Rb, -S(O)₂Re sustituido con uno o más de los mismos o diferentes Ra y/o Rb, -B(ORa)₂, -B(N(Rc))₂, -(C(Ra)₂)_m-Rb, -O-(C(Ra)₂)_m-Rb, -S-(C(Ra)₂)_m-Rb, -O-(C(Rb)₂)_m-Ra, -N(Ra)-(C(Ra)₂)_m-Rb, -O-(CH₂)_m-CH((CH₂)_mRb)Rb, -C(O)N(Ra)-(C(Ra)₂)_m-Rb, -O-(C(Ra)₂)_m-C(O)N(Ra)-(C(Ra)₂)_m-Rb, -N((C(Ra)₂)_mRb)₂, -S-(C(Ra)₂)_m-C(O)N(Ra)-(C(Ra)₂)_m-Rb, -N(Ra)-C(O)-N(Ra)-(C(Ra)₂)_m-Rb, -N(Ra)-C(O)-(C(Ra)₂)_m-C(Ra)(Rb)₂ o -N(Ra)-(C(Ra)₂)_m-C(O)-N(Ra)-(C(Ra)₂)_m-Rb;

40 cada Ra es independientemente para cada aparición H, deuterio, alquilo C1-6, cicloalquilo C3-8, cicloalquilalquilo C4-1, arilo C6-10, arilalquilo C7-16, heteroalquilo de 2-6 miembros, heteroalquilo de 3-10 miembros, heteroalquilalquilo de 4-11 miembros, heteroarilo de 5-15 miembros o heteroarilalquilo de 6-16 miembros;

45 cada Rb es independientemente para cada aparición =O, -ORa, -O-(C(Ra)₂)_m, -ORa, haloalquilo C1-3, =S, -SRa, =NRa, =NORa, -N(Rc)₂, halo, -CF₃, -CN, -NC, -OCN, -SCN, -NO, -NO₂, =N₂, -N₃, -S(O)Ra, -S(O)₂Ra, -SO₃Ra, -S(O)N(Rc)₂, -OS(O)Ra, -OS(O)₂Ra, -OSO₃Ra, -OS(O)₂N(Rc)₂, -C(O)Ra, -CO₂Ra, -C(O)N(Rc)₂, -C(NRa)-N(Rc)₂, -C(NOH)-Ra, -C(NOH)-N(Rc)₂, -OC(O)Ra, -OC(O)ORa, -OC(O)N(Rc)₂, -OC(NH)-N(Rc)₂, -OC(NRa)-N(Rc)₂, -[N(Ra)C(O)]_nRa, -[N(Ra)C(O)]_nORa -[N(Ra)C(O)]_nN(Rc)₂ o -[N(Ra)C(NRa)]_n-N(Rc)₂;

50 cada Rc es independientemente para cada aparición Ra, o, como alternativa, dos Rc se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están enlazados para formar un heteroalquilo de 3 a 10 miembros o un heteroarilo de 5-10 miembros que puede incluir opcionalmente uno o más de los mismos o diferentes heteroátomos adicionales y que está opcionalmente sustituido con uno o más de los mismos o diferentes grupos Ra y/o Rd;

55 cada Rd es =O, -ORa, haloalquilo C1-3, alquilo C1-6, =S, -SRa, =NRa, =NORa, -N(Ra)₂, halo, -CF₃, -CN, -NC, -OCN, -SCN, -NO, -NO₂, =N₂, -N₃, -S(O)Ra, -S(O)₂Ra, -SO₃Ra, -S(O)N(Ra)₂, -S(O)₂N(Ra)₂, -OS(O)Ra, -OS(O)₂Ra, -OSO₃Ra, -OS(O)₂N(Ra)₂, -C(O)Ra, -CO₂Ra, -C(O)N(Ra)₂, -C(NRa)N(Ra)₂, -C(NOH)Ra, -C(NOH)N(Ra)₂, -OCO₂Ra, -OC(O)N(Ra)₂, -OC(NRa)N(Ra)₂, -[N(Ra)C(O)]_nRa, -(C(Ra)₂)_n-ORa, -N(Ra)-S(O)₂Ra, -C(O)-haloalquilo C1-6, -S(O)₂-haloalquilo C1-6, -OC(O)Ra, -O-(C(Ra)₂)_m-ORa, -S-(C(Ra)₂)_m-ORa, -N(Ra)-haloalquilo C1-6, -P(O)(ORa)₂, -N(Ra)-(C(Ra)₂)_m-ORa, -[N(Ra)C(O)]_nORa, -[N(Ra)C(O)]_nN(Ra)₂, -[N(Ra)C(NRa)]_nN(Ra)₂ o -N(Ra)C(O)-haloalquilo C1-6; o dos Rd, tomados junto con el átomo o átomos a los que

están unidos, se combinan para formar un anillo mono o bicíclico, parcial o totalmente saturado de 3-10 miembros, que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos y opcionalmente sustituido con uno o más Ra;

cada Re es independientemente para cada aparición alquilo C1-6, cicloalquilo C3-8, C4-11 cicloalquilalquilo, arilo C6-10, arilalquilo C7-16, 2-6 miembros heteroalquilo, 3-10 miembros heteroalíclicilo, heteroalíclicilalquilo de 4-11 miembros, heteroarilo de 5-15 miembros o heteroarilalquilo de 6-16 miembros;

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

cada m es 1, 2 o 3;

cada n es 0, 1, 2 o 3;

o dos grupos R2, tomados junto con el átomo o átomos al que están unidos, se combinan para formar un anillo mono o bicíclico, parcial o totalmente saturado de 4-10 miembros, que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos y opcionalmente sustituido con uno o más Ra y/o Rb;

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

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

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

R5 es halo, -CN, alquilo C1-6 opcionalmente sustituido, alquinilo, hidroxilo, alcoxi C1-6 opcionalmente sustituido, nitro, -N(Ra)2, -C(O)N(Ra)2, -CO2Ra o -C(O)Ra.

También se describe en el presente documento un método de inhibir una actividad de una JAK cinasa, que incluye poner en contacto la JAK cinasa con una cantidad de un compuesto eficaz para inhibir una actividad de la JAK cinasa en la que el compuesto está de acuerdo con la fórmula I como se describe en el presente documento. El contacto puede realizarse *in vitro* o *in vivo*.

Otra realización es un compuesto de acuerdo con la fórmula I como se describe en el presente documento para su uso en un método para tratar una enfermedad autoinmunitaria mediada por células T, que incluyen la administración a un paciente que sufre de una enfermedad autoinmunitaria una cantidad del compuesto eficaz para tratar la enfermedad autoinmunitaria.

Otra realización es un compuesto de acuerdo con la fórmula I como se describe en el presente documento para su uso en un método para tratar un rechazo de trasplante de aloinjerto en un receptor de trasplante, que incluye la administración al receptor del trasplante de una cantidad del compuesto eficaz para tratar o prevenir el rechazo. La administración en este contexto puede incluir poner en contacto un órgano trasplantado con un compuesto o composición farmacéutica descrita en el presente documento antes del trasplante y/o simultáneo con la administración al receptor del trasplante.

Otra realización más es un compuesto de acuerdo con la fórmula I como se describe en el presente documento para su uso en un método para tratar una reacción de hipersensibilidad de Tipo IV, que incluye la administración a un sujeto de una cantidad del compuesto eficaz para tratar o prevenir la reacción de hipersensibilidad.

Otra realización es un compuesto de acuerdo con la fórmula I como se describe en el presente documento para su uso en un método para tratar una enfermedad o trastorno ocular, que incluye la administración a un sujeto de una cantidad del compuesto eficaz para tratar o prevenir la enfermedad o trastorno ocular.

Otra realización es un compuesto de acuerdo con la fórmula I como se describe en el presente documento para su uso en un método de inhibición de una cascada de transducción de señales en la que JAK3 cinasa juega un papel, que incluye poner en contacto una célula una célula que expresa un receptor implicado en tal cascada de señalización con el compuesto.

Otra realización es un compuesto de acuerdo con la fórmula I como se describe en el presente documento para su uso en un método para tratar una enfermedad mediada por JAK cinasa, que incluye la administración a un sujeto de una cantidad de un compuesto eficaz para tratar o prevenir la enfermedad mediada por JAK cinasa.

Otra realización es una formulación farmacéutica que incluye un compuesto de fórmula I como se describe en el presente documento. La terapia que usa los compuestos de 2,4-pirimidindiamina y las formulaciones farmacéuticas descritas en el presente documento puede aplicarse sola, o puede aplicarse en combinación con o complementaria a otras terapias inmunosupresoras.

También se describe en el presente documento un kit que incluye un compuesto de fórmula I como se describe en el presente documento, un profármaco del mismo o una composición farmacéutica que incluye un compuesto del mismo, el embalaje y las instrucciones para su uso.

También se describe en el presente documento una formulación de dosificación unitaria que incluye un compuesto de fórmula I como se describe en el presente documento, un profármaco del mismo o una composición farmacéutica que incluye un compuesto de fórmula I.

También se describen en el presente documento métodos de uso de los compuestos para el cribado de otros agentes usados para tratar o prevenir una enfermedad mediada por JAK cinasa.

Una descripción más detallada para esta y otras realizaciones se proporciona a continuación.

Descripción detallada

5

Visión general


La invención abarca compuestos de fórmula I y las composiciones y estos compuestos para su uso en el tratamiento de condiciones en las que la modulación de la ruta de JAK o la inhibición de cinasas JAK, particularmente JAK3, son terapéuticamente útiles. También se describen formulaciones, usos como agentes de examen y otras utilidades.

10

Términos

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

15

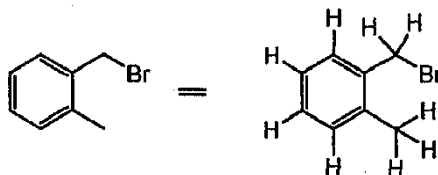
El símbolo “-” significa un enlace sencillo, “=” significa un doble enlace, “≡” significa un triple enlace. El símbolo “” se refiere a un grupo en un doble enlace que ocupa cualquier posición en el extremo terminal del doble enlace al que el símbolo está unido; es decir, la geometría, E o Z, del doble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

20

Cuando se representan o describen estructuras químicas, a menos que se indique explícitamente lo contrario, se asume que todos los carbonos tienen sustitución de hidrógeno para conformar una valencia de cuatro. Por ejemplo, en la estructura del lado izquierdo del esquema a continuación hay nueve hidrógenos implicados. Los nueve hidrógenos están representados en la estructura a la derecha. En ocasiones un átomo particular en una estructura se describe en fórmula de texto que tiene un hidrógeno o hidrógenos como sustitución (hidrógeno definido expresamente), por ejemplo, -CH₂CH₂-. Un experto habitual en la técnica entenderá que las técnicas descriptivas mencionadas anteriormente son comunes en la técnica química para proporcionar brevedad y simplicidad a la descripción de estructuras por lo demás complejas.

25

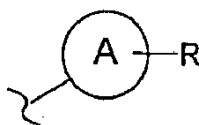
30



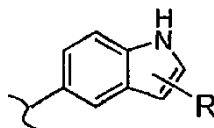
35

En esta solicitud, algunas estructuras de anillo están representadas de manera genérica y se describirán en el texto. Por ejemplo, en el esquema a continuación si el anillo A se usa para describir un fenilo, hay como máximo cuatro hidrógenos en el anillo A (cuando R no es H).

40



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

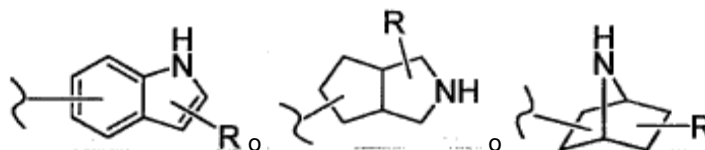


45

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

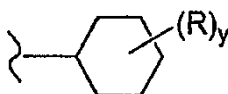
50

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



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

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



en la que, en este ejemplo, y puede ser más de uno, asumiendo que cada uno sustituye a un hidrógeno actualmente representado, implicado o definido expresamente en el anillo; entonces, a menos que se defina lo contrario, dos R pueden residir en el mismo carbono. Un ejemplo simple es cuando R es un grupo metilo; puede existir un dimetilo geminal en un carbono del anillo representado (un carbono “anular”). En otro ejemplo, dos R en el mismo carbono, incluyendo el mismo carbono, pueden formar un anillo, creando así una estructura de anillo espirocíclico (un grupo “espirociclilo”). Usando el ejemplo anterior, en el que dos R forman, por ejemplo un anillo de piperidina en una disposición espirocíclica con el ciclohexano, tal como por ejemplo en la fórmula:



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

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

de átomos a menos que incorporen un carbono del recuento de carbonos designado del grupo, como en el ejemplo de "oxo" anterior. De manera similar cuando se facilita un límite del número de átomos, por ejemplo "heteroarilalquilo de 6-14 miembros", tanto la parte de "heteroarilo" como la de "alquilo" se incluyen en la limitación del recuento de átomos, pero no se incluyen grupos sustituyentes adicionales en éste en el recuento de átomos a menos que incorporen un carbono del recuento de carbonos designado del grupo. En otro ejemplo, "cicloalquilalquilo C₄₋₁₀" significa un cicloalquilo unido a la estructura original por medio de un alquileno, alquilideno o alquilidino; en este ejemplo el grupo está limitado a 10 carbonos que incluyen la subunidad de alquileno, alquilideno o alquilidino. Como otro ejemplo, la parte de "alquilo" de, por ejemplo "arilalquilo C₇₋₁₄" se pretende que incluya alquileno, alquilideno o alquilidino, a menos que se indique lo contrario, por ejemplo como en los términos "arilalquileno C₇₋₁₄" o "aril C₆₋₁₀-CH₂CH₂".

"Alquileno" se refiere a un radical divalente lineal, ramificado y cíclico (y combinaciones del mismo) que consiste solamente en carbono y átomos de hidrógeno, que no contiene insaturaciones y que tiene desde uno hasta diez átomos de carbono, por ejemplo, metileno, etileno, propileno, n-butileno y similares. Alquileno es similar a alquilo, haciendo referencia a los mismos residuos que alquilo, pero teniendo dos puntos de unión y, específicamente, completamente saturado. Los ejemplos de alquileno incluyen etileno (-CH₂CH₂-), propileno (-CH₂CH₂CH₂-), dimetilpropileno (-CH₂C(CH₃)₂CH₂-), ciclohexan-1,4-diilo y similares.

"Alquilideno" se refiere a un radical divalente lineal, ramificado y cíclico (y combinaciones del mismo) insaturado que consiste solamente en carbono y átomos de hidrógeno, que tiene desde dos hasta diez átomos de carbono, por ejemplo, etilideno, propilideno, n-butilideno, y similares. Alquilideno es similar a alquilo, haciendo referencia a los mismos residuos que alquilo, pero teniendo dos puntos de unión y, específicamente, al menos una unidad de insaturación de doble enlace. Los ejemplos de alquilideno incluyen vinilideno (-CH=CH-), ciclohexilvinilideno (-CH=C(C₆H₁₃)-), ciclohexen-1,4-diilo y similares.

"Alquilidino" se refiere a un radical divalente lineal, ramificado y cíclico (y combinaciones del mismo) insaturado que consiste solamente en carbono y átomos de hidrógeno que tiene desde dos hasta diez átomos de carbono, por ejemplo, propilid-2-inilo, n-butilid-1-inilo, y similares. Alquilidino es similar a alquilo, haciendo referencia a los mismos residuos que alquilo, pero teniendo dos puntos de unión y, específicamente, al menos una unidad de insaturación de triple enlace.

Cualquiera de los radicales anteriores "alquileno", "alquilideno" y "alquilidino", cuando están opcionalmente sustituidos, pueden contener sustitución de alquilo que por sí misma puede contener una insaturación. Por ejemplo, 2-(2-fenilnitil-but-3-enil)-naftaleno (nombre IUPAC) contiene un radical n-butilid-3-inilo con un sustituyente vinilo en la posición 2 del radical. Combinaciones de alquilos y sustituciones que contienen carbono en éstos se limitan a treinta átomos de carbono.

"Alcoxilo" se refiere al grupo -O-alquilo, en el que alquilo es tal como se define en el presente documento. Alcoxilo incluye, a modo de ejemplo, metoxilo, etoxilo, n-propoxilo, isopropoxilo, n-butoxilo, t-butoxilo, sec-butoxilo, n-pentoxilo, ciclohexiloxilo, ciclohexeniloxilo, ciclopropilmetiloxilo y similares.

"Haloalquiloxilo" se refiere al grupo -O-alquilo, en el que el alquilo es tal como se define en el presente documento, y además, alquilo está sustituido con uno o más halógenos. A modo de ejemplo, un grupo "haloalquiloxilo C₁₋₃" incluye -OCF₃, -OCF₂H, -OCHF₂, -OCH₂CH₂Br, -OCH₂CH₂CH₂I, -OC(CH₃)₂Br, -OCH₂Cl y similares.

"Acilo" se refiere a los grupos -C(O)H, -C(O)alquilo, -C(O)arilo y -C(O)heterocíclico.

" α -Aminoácidos" se refiere a α -aminoácidos que se producen de manera natural y comercialmente disponibles y a isómeros ópticos de los mismos. α -Aminoácidos naturales y comercialmente disponibles típicos son glicina, alanina, serina, homoserina, treonina, valina, norvalina, leucina, isoleucina, norleucina, ácido aspártico, ácido glutámico, lisina, ornitina, histidina, arginina, cisteína, homocisteína, metionina, fenilalanina, homofenilalanina, fenilglicina, ortotirosina, meta-tirosina, para-tirosina, triptófano, glutamina, asparagina, prolina e hidroxiprolina. Una "cadena lateral de un α -aminoácido" se refiere al radical encontrado en el carbono α de un α -aminoácido tal como se definió anteriormente, por ejemplo, hidrógeno (para glicina), metilo (para alanina), bencilo (para fenilalanina), etc.

"Amino" se refiere al grupo -NH₂.

"Amida" se refiere al grupo -C(O)NH₂ o -N(H)acilo.

"Arilo" (en ocasiones denominado "Ar") se refiere a un grupo carbocíclico monovalente aromático de, a menos que se especifique lo contrario, desde 6 hasta 15 átomos de carbono que tiene un único anillo (por ejemplo, fenilo) o múltiples anillos condensados (por ejemplo, naftilo o antrilo), anillos condensados que pueden ser o pueden no ser aromáticos (por ejemplo, 2-benzoxazolinona, 2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-on-7-ilo, 9,10-dihidrofenantrenilo, indanilo, tetralinilo, y fluorenilo y similares), siempre que el punto de unión sea a través de un átomo de una parte aromática del grupo arilo y la parte aromática en el punto de unión contenga solo carbonos en el anillo aromático. Si cualquier

parte del anillo aromático contiene un heteroátomo, el grupo es un heteroarilo y no un arilo. Los grupos arilo son monocíclicos, bicíclicos, tricíclicos o tetracíclicos.

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

10 “Arientalquilo” se refiere a un residuo en el que un resto arilo está unido a una estructura original por medio de uno de un radical alquileno, alquilideno o alquilidino. Los ejemplos incluyen bencilo, fenetilo, fenilvinilo, fenilalilo y similares. Cuando se especifica como “opcionalmente sustituido”, tanto el arilo, como la parte alquileno, alquilideno o alquilidino correspondiente de un grupo arientalquilo puede estar opcionalmente sustituida. A modo de ejemplo, “arientalquilo C₇₋₁₁” se refiere a un arientalquilo limitado a un total de once carbonos, por ejemplo, un feniletilo, un fenilvinilo, un fenilpentilo y un naftilmetilo son todos ejemplos de un grupo “arientalquilo C₇₋₁₁”.

15 “Arioxilo” se refiere al grupo -O-arilo, en el que arilo es tal como se define en el presente documento, incluyendo, a modo de ejemplo, fenoxilo, naftoxilo, y similares.

“Carboxilo”, “carboxi” o “carboxilato” se refiere a -CO₂H o sales del mismo.

20 “Éster carboxílico” o “carboxi éster” o “éster” se refiere al grupo -CO₂alquilo, -CO₂arilo o -CO₂heterociclilo.

“Carbonato” se refiere al grupo -OCO₂alquilo, -OCO₂arilo o -OCO₂heterociclilo.

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

“Ciano” o “nitrilo” se refiere al grupo -CN.

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

30 “Halo” o “halógeno” se refiere a fluoro, cloro, bromo y yodo.

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

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

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

50 “Hidroxi” o “hidroxilo” se refiere al grupo -OH.

“Heteroátomo” se refiere a O, S, N o P.

55 “Heterociclilo” en el sentido más amplio incluye sistemas de anillos aromáticos y no aromáticos y más específicamente se refiere a un radical de anillo de tres a quince miembros estable que consiste en átomos de carbono y desde uno a cinco heteroátomos. Para los fines de esta invención, el radical heterociclilo puede ser un sistema de anillos monocíclico, bicíclico o tricíclico, que puede incluir sistemas de anillos condensados o con puente así como sistemas espirocíclicos; y los átomos de nitrógeno, fósforo, carbono o azufre en el radical heterociclilo pueden estar opcionalmente oxidados hasta diversos estados de oxidación. En un ejemplo específico, el grupo -S(O)₀₋₂, se refiere a uniones -S- (sulfuro), -S(O)- (sulfóxido) y -SO₂- (sulfona). Por conveniencia, nitrógenos, particularmente pero no exclusivamente, los definidos como nitrógenos aromáticos anulares, se pretende que incluyan su forma de N-óxido correspondiente, aunque no se define explícitamente como tal en un ejemplo particular. Por tanto, para un compuesto que tiene, por ejemplo, un anillo de piridilo; se pretende que el piridil-N-óxido correspondiente se incluya en los compuestos dados a conocer en el presente documento. Además, los 60 átomos de nitrógeno anulares pueden estar opcionalmente cuaternizados. “Heterociclo” incluye heteroarilo y heteroalquilo, es decir un anillo heterocíclico puede estar parcial o completamente saturado o ser aromático. Por

tanto un término tal como "heterociclilalquilo" incluye heteroalíciclicilalquilos y heteroarilalquilos. Los ejemplos de radicales heterociclilo incluyen, pero no se limitan a, azetidino, acridino, benzodioxolilo, benzodioxanilo, benzofuranilo, carbazoilo, cinolinilo, dioxolanilo, indolizino, naftiridino, perhidroazepino, fenazino, fenotiazino, fenoxazino, ftalazino, pteridino, purino, quinazolino, quinoxalino, quinolino, isoquinolino, tetrazoilo, tetrahidroisoquinolilo, piperidino, piperazino, 2-oxopiperazino, 2-oxopiperidino, 2-oxopirrolidino, 2-oxoazepino, azepino, pirrolilo, 4-piperidono, pirrolidino, pirazolilo, pirazolidino, imidazolilo, imidazolinilo, imidazolidino, dihidropiridinilo, tetrahidropiridinilo, piridinilo, pirazino, pirimidino, piridazino, oxazolilo, oxazolinilo, oxazolidino, triazolilo, isoxazolilo, isoxazolidino, morfolino, tiazolilo, tiazolino, tiazolidino, isotiazolilo, quinuclidino, isotiazolidino, indolilo, isoindolilo, indolino, isoindolino, octahidroindolilo, octahidroisoindolilo, quinolilo, isoquinolilo, decahidroisoquinolilo, bencimidazolilo, tiadiazolilo, benzopirano, benzotiazolilo, benzoxazolilo, furilo, diazabicycloheptano, diazapano, diazepina, tetrahidrofurilo, tetrahidropirano, tienilo, benzotielilo, tiamorfolino, sulfóxido de tiamorfolino, sulfona de tiamorfolino, dioxafosfolano y oxadiazolilo.

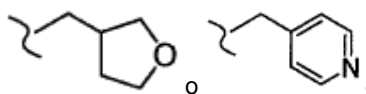
"Heteroarilo" se refiere a un grupo aromático que tiene desde 1 hasta 10 átomos de carbono anulares y de 1 a 4 heteroátomos anulares. Los grupos heteroarilo tienen al menos un componente de anillo aromático, pero los heteroarilos pueden estar completamente insaturados o parcialmente insaturados. Si cualquier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

"Heteroariloxilo" se refiere a -O-heteroarilo.

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

"Heteroalíciclico" se refiere específicamente a un radical heterociclilo no aromático. Un heteroalíciclico puede contener insaturación, pero no es aromático. Tal como se menciona, arilos y heteroarilos se unen a la estructura original por medio de un anillo aromático. Así, por ejemplo, 2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-on-4-ilo es un heteroalíciclico, mientras que 2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-on-7-ilo es un arilo. En otro ejemplo, 2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3(4H)-on-4-ilo es un heteroalíciclico, mientras que 2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3(4H)-on-7-ilo es un heteroarilo.

"Heterociclilalquilo" se refiere a un grupo heterociclilo unido a la estructura original por medio de por ejemplo un ligador alquileo, por ejemplo (tetrahidrofurano-3-il)metil- o (piridin-4-il)metil-



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

"Nitro" se refiere al grupo -NO₂.

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

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

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

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

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

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

Grupos de sustituyentes para sustituir hidrógenos en átomos de carbono insaturados en grupos que contienen carbonos insaturados son, a menos que se especifique lo contrario, -R⁶⁰, halo, -O⁻M⁺, -OR⁷⁰, -SR⁷⁰, -S⁻M⁺, -N(R⁸⁰)₂, perhaloalquilo, -CN, -OCN, -SCN, -NO, -NO₂, -N₃, -SO₂R⁷⁰, -SO₃M⁺, -SO₃R⁷⁰, -OSO₂R⁷⁰, -OSO₃M⁺, -OSO₃R⁷⁰, -PO₃⁻²(M⁺)₂, -PO₃⁻²M²⁺, -P(O)(OR⁷⁰)₂O⁻M⁺, -P(O)(OR⁷⁰)₂, -C(O)R⁷⁰, -C(S)R⁷⁰, -C(NR⁷⁰)R⁷⁰, -CO₂M⁺, -CO₂R⁷⁰, -C(S)OR⁷⁰, -C(O)N(R⁸⁰)R⁸⁰, -C(NR⁷⁰)N(R⁸⁰)₂, -OC(O)R⁷⁰, -OC(S)R⁷⁰, -OCO₂M⁺, -OCO₂R⁷⁰, -OC(S)OR⁷⁰, -NR⁷⁰C(O)R⁷⁰, -NR⁷⁰C(S)R⁷⁰, -NR⁷⁰CO₂M⁺, -NR⁷⁰CO₂R⁷⁰, -NR⁷⁰C(S)OR⁷⁰, -NR⁷⁰C(O)N(R⁸⁰)₂, -NR⁷⁰C(NR⁷⁰)R⁷⁰ y -NR⁷⁰C(NR⁷⁰)N(R⁸⁰)₂, en los que R⁶⁰, R⁷⁰, R⁸⁰ y M⁺ son tal como se definieron previamente, siempre que en caso de alqueno o alquino sustituido, los sustituyentes no sean -O⁻M⁺, -OR⁷⁰, -SR⁷⁰ o -S⁻M⁺.

Grupos de sustituyentes para sustituir hidrógenos en átomos de nitrógeno en grupos que contienen tales átomos de nitrógeno son, a menos que se especifique lo contrario, -R⁶⁰, -O⁻M⁺, -OR⁷⁰, -SR⁷⁰, -S⁻M⁺, -N(R⁸⁰)₂, perhaloalquilo, -CN, -NO, -NO₂, -S(O)₂R⁷⁰, -SO₃M⁺, -SO₃R⁷⁰, -OS(O)₂R⁷⁰, -OSO₃M⁺, -OSO₃R⁷⁰, -PO₃⁻²(M⁺)₂, -PO₃⁻²M²⁺, -P(O)(OR⁷⁰)₂O⁻M⁺, -P(O)(OR⁷⁰)(OR⁷⁰), -C(O)R⁷⁰, -C(S)R⁷⁰, -C(NR⁷⁰)R⁷⁰, -CO₂R⁷⁰, -C(S)OR⁷⁰, -C(O)N(R⁸⁰)R⁸⁰, -C(NR⁷⁰)N(R⁸⁰)R⁸⁰, -OC(O)R⁷⁰, -OC(S)R⁷⁰, -OCO₂R⁷⁰, -OC(S)OR⁷⁰, -NR⁷⁰C(O)R⁷⁰, -NR⁷⁰C(S)R⁷⁰, -NR⁷⁰CO₂R⁷⁰, -NR⁷⁰C(S)OR⁷⁰, -NR⁷⁰C(O)N(R⁸⁰)₂, -NR⁷⁰C(NR⁷⁰)R⁷⁰ y NR⁷⁰C(NR⁷⁰)N(R⁸⁰)₂, en los que R⁶⁰, R⁷⁰, R⁸⁰ y M⁺ son tal como se definieron previamente.

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

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

"Sulfonamida" se refiere al grupo -SO₂NH₂, -N(H)SO₂H, -N(H)SO₂alquilo, -N(H)SO₂arilo o -N(H)SO₂heterociclilo.

"Sulfonilo" se refiere al grupo -SO₂H, -SO₂alquilo, -SO₂arilo o -SO₂heterociclilo.

"Sulfanilo" se refiere al grupo -SH, -S-alquilo, -S-arilo o -S-heterociclilo.

“Sulfinilo” se refiere al grupo: -S(O)H, -S(O)alquilo, -S(O)arilo o -S(O)heterociclilo.

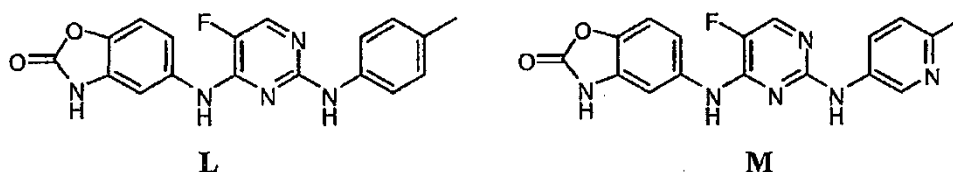
“Grupo saliente adecuado” se define como el término entendido por un experto habitual en la técnica; es decir, un grupo en un carbono, en el que tras reacción, se forma un nuevo enlace, el carbono pierde el grupo tras la formación del nuevo enlace. Un ejemplo típico que emplea un grupo saliente adecuado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

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

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

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

“Para”, para los fines de esta invención se refiere a la posición de un sustituyente en un fenilo o un anillo de heteroarilo de seis miembros en relación con otro sustituyente en el anillo; siendo la posición relativa sustitución 1,4. Es decir, empezando desde un sustituyente que está unido a un primer átomo del anillo de seis miembros y, contando átomos incluyendo en primer átomo, otro sustituyente está en el átomo 4 del anillo de seis miembros, la orientación relativa de los sustituyentes alrededor del anillo de seis miembros es “para”. Por ejemplo el compuesto L, representado a continuación, tiene un grupo metilo “para” con respecto al N2 de la pirimidindiamina; el compuesto M también tiene un grupo metilo “para”.



“Paciente” o “sujeto” se refiere a mamíferos y otros animales, particularmente seres humanos. Por tanto los métodos pueden aplicarse tanto en terapia humana como en aplicaciones veterinarias. En una realización el paciente o sujeto es un mamífero. En otra realización el paciente o sujeto es un ser humano.

“Sal farmacéuticamente aceptable” se refiere a sales farmacéuticamente aceptables de un compuesto, sales que se derivan de una variedad de contraiones orgánicos e inorgánicos bien conocidos en la técnica e incluyen, a modo de

ejemplo sólo, sodio, potasio, calcio, magnesio, amonio, tetraalquilamonio, y similares; y cuando la molécula contiene una funcionalidad básica, sales de ácidos orgánicos o inorgánicos, tales como clorhidrato, bromhidrato, tartrato, mesilato, acetato, maleato, oxalato, y similares. Sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables son las sales que mantienen la eficacia biológica de las bases libres mientras están formadas por parejas de ácido que no son indeseables biológicamente o de otra manera, por ejemplo, ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, y similares, así como ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido salicílico y similares. Sales de adición de base farmacéuticamente aceptables incluyen las derivadas de bases inorgánicas tales como sales de sodio, potasio, litio, amonio, calcio, magnesio, hierro, zinc, cobre, manganeso, aluminio y similares. Sales a modo de ejemplo son las sales de amonio, potasio, sodio, calcio y magnesio. Las sales derivadas de bases no tóxicas orgánicas farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas incluyendo aminas sustituidas que se producen de manera natural, aminas cíclicas y resinas de intercambio iónico básicas, tales como isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, tripropilamina, etanolamina, 2-dimetilaminoetanol, 2-dietilaminoetanol, dicitohexilamina, lisina, arginina, histidina, cafeína, procaína, hidrabamina, colina, betaína, etilendiamina, glucosamina, metilglucamina, teobromina, purinas, piperazina, piperidina, N-etilpiperidina, resinas de poliamina, y similares. Bases orgánicas a modo de ejemplo son isopropilamina, dietilamina, etanolamina, trimetilamina, dicitohexilamina, colina y cafeína. (Véase, por ejemplo, S. M. Berge, *et al.*, "Pharmaceutical Salts", *J. Pharm. Sci.*, 1977; 66:1-19).

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

"Profármaco" se refiere a compuestos que se transforman *in vivo* para proporcionar el compuesto original, por ejemplo, mediante hidrólisis en el intestino o conversión enzimática en la sangre. Los ejemplos comunes incluyen, pero no se limitan a, formas de éster y amida de un compuesto que tiene una forma activa que porta un resto de ácido carboxílico. Los ejemplos de ésteres farmacéuticamente aceptables de los compuestos de esta invención incluyen, pero no se limitan a, ésteres de alquilo (por ejemplo con entre aproximadamente uno y aproximadamente seis carbonos) en los que el grupo alquilo es una cadena lineal o ramificada. Los ésteres aceptables también incluyen ésteres de cicloalquilo y ésteres de arilalquilo tales como, pero sin limitarse a bencilo. Los ejemplos de amidas farmacéuticamente aceptables de los compuestos de esta invención incluyen, pero no se limitan a, amidas primarias y alquilamidas secundarias y terciarias (por ejemplo con entre aproximadamente uno y aproximadamente seis carbonos). Las amidas y los ésteres de los compuestos de la presente invención pueden prepararse según métodos convencionales. Se proporciona una discusión meticulosa de profármacos en T. Higuchi y V. Stella, "Pro-drugs as Novel Delivery Systems", vol. 14 de la A.C.S. Symposium Series, y en *Bioreversible Carriers in Drug Design*, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987.

"Metabolito" se refiere al producto de descomposición o final de un compuesto o su sal producida mediante metabolismo o biotransformación en el cuerpo animal o humano; por ejemplo, biotransformación en una molécula más polar tal como mediante oxidación, reducción o hidrólisis, o en un conjugado (véase Goodman y Gilman, "The Pharmacological Basis of Therapeutics" 8ª ed., Pergamon Press, Gilman *et al.* (eds.), 1990).

El metabolito de un compuesto descrito en el presente documento o su sal pueden a su vez ser un compuesto biológicamente activo en el cuerpo. Aunque un profármaco descrito en el presente documento cumpliría este criterio, es decir, forma un compuesto original biológicamente activo descrito *in vivo*, se pretende que "metabolito" abarque los compuestos que no se contempla que han perdido un progrupo, sino más bien todos los otros compuestos que se forman *in vivo* tras la administración de un compuesto de la invención que mantiene las actividades biológicas descritas en el presente documento. Por tanto un aspecto da a conocer compuestos de 2,4-pirimidindiamina que se contempla específicamente en el presente documento que son un metabolito de un compuesto descrito en el presente documento. Por ejemplo, un metabolito biológicamente activo se descubre de manera fortuita, es decir, no se realizó el diseño de un profármaco *per se*. Dicho de otra manera, los compuestos biológicamente activos formados de manera inherente como resultado de poner en práctica los métodos de la invención, se contemplan y se dan a conocer en el presente documento. "Solvato" se refiere a un complejo formado mediante combinación de moléculas de disolvente con moléculas o iones del soluto. El disolvente puede ser un compuesto orgánico, un compuesto inorgánico, o una mezcla de ambos. Algunos ejemplos de disolventes incluyen, pero no se limitan a, metanol, N,N-dimetilformamida, tetrahidrofurano, dimetilsulfóxido y agua. Los compuestos descritos en el presente documento pueden existir en formas no solvatadas así como solvatadas con disolventes, farmacéuticamente aceptables o no, tales como agua, etanol, y similares. Las formas solvatadas de los compuestos dados a conocer en el presente documento se contemplan en el presente documento y se abarcan por la invención, al menos en términos generales.

“Tratar” o “tratamiento” tal como se usa el presente documento cubre el tratamiento de la enfermedad o el estado de interés en un mamífero, preferentemente un ser humano, que tiene la enfermedad o el estado de interés, e incluye:

(i) prevenir que se produzca la enfermedad o el estado en un mamífero, en particular, cuando tal mamífero está predispuesto al estado pero todavía no se ha diagnosticado que lo tiene;

(ii) inhibir la enfermedad o el estado, por ejemplo, deteniendo o ralentizando su desarrollo;

(iii) mitigar la enfermedad o el estado, por ejemplo, provocando regresión de la enfermedad o el estado o un síntoma de los mismos; o

(iv) estabilizar la enfermedad o el estado.

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

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

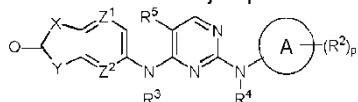
Compuestos y composiciones

En el presente documento se describen compuestos de 2,4-pirimidindiamina novedosos, profármacos de los compuestos, métodos de preparación del compuesto y métodos de uso de estos compuestos en el tratamiento de estados en los que la selección como diana de la ruta o la modulación de JAK, incluyendo inhibición, de cinasas JAK, particularmente JAK3, son terapéuticamente útiles. Estos estados incluyen, pero no se limitan a, leucemia, linfoma, rechazo de trasplante (por ejemplo, rechazo de trasplante de islotes de páncreas, rechazo de trasplante de corazón, rechazo de trasplante de riñón, rechazo de trasplante de hígado, rechazo de trasplante de pulmón), aplicaciones de trasplante de médula ósea (por ejemplo, enfermedad injerto contra huésped), enfermedades autoinmunitarias (por ejemplo, diabetes), e inflamación (por ejemplo, asma, reacciones alérgicas, trastornos oculares). Dada la gravedad y prevalencia de estas enfermedades y estados, se necesitan nuevas terapias.

Compuestos

Los compuestos, y sales de los mismos, descritos en el presente documento son generalmente pirimidin-2,4-diaminas, sustituida en la posición 5 con diversos grupos; sustituida en la amina 2 con diversos grupos aromáticos opcionalmente sustituidos; y sustituida en la amina 4 con una de benzo[d]oxazol-2(3H)-ona, una 1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona, una benzo[d]tiazol-2(3H)-ona, una benzo[d][1,3]ditiol-2-ona, una benzo[d][1,3]oxatiol-2-ona, una benzo[d][1,3]dioxol-2-ona, una [1,3]oxatiol[4,5-b]piridin-2-ona, una tiazol[5,4-b]piridin-2(1H)-ona, una oxazol[5,4-b]piridin-2(1H)-ona, una [1,3]oxatiol[5,4-b]piridin-2-ona, una tiazol[4,5-b]piridin-2(3H)-ona, una oxazol[4,5-b]piridin-2(3H)-ona, una [1,3]dioxol[4,5-b]piridin-2-ona, una [1,3]ditiol[4,5-b]piridin-2-ona, una 1H-imidazo[4,5-b]piridin-2(3H)-ona, una [1,3]oxatiol[4,5-b]pirazin-2-ona, una tiazol[5,4-b]pirazin-2(3H)-ona, una oxazol[5,4-b]pirazin-2(3H)-ona, una [1,3]dioxol[4,5-b]pirazin-2-ona, una [1,3]ditiol[4,5-b]pirazin-2-ona y una 1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona; cada una opcionalmente sustituida con uno o más grupos que incluyen restos profármacos como se describe en el presente documento. Además de los grupos descritos anteriormente, las aminas N2 y N4 del sistema pirimidin-diamina también puede tener grupos alquilo y/o profármacos opcionalmente sustituidos.

Más específicamente, los compuestos descritos a modo de ejemplo se describen en términos de fórmula I:



I

en el que:

X e Y son cada uno independientemente O, S, S(O), SO₂ o NR₁;
 cada R₁ es independientemente para cada aparición H, alquilo C1-6 opcionalmente sustituido, C(O)-alquilo C1-6, CO₂-alquilo C1-6 o R₅₀;
 cada R₅₀ es -C(R₉)₂-O-R₁₀ o -C-(R₉)₂S-R₁₀; cada R₉ es independientemente para cada aparición H, alquilo C1-6 opcionalmente sustituido, arilo C6-10 opcionalmente sustituido o arilalquilo C7-16 opcionalmente sustituido; o como alternativa, dos R₉, junto con el carbono al que están unidos, forman un grupo cicloalquilo C3-8 opcionalmente sustituido o un heteroalquilo opcionalmente sustituido de 3-8 miembros heteroalquilo; R₁₀ es Ra o -P(O)(OR₁₁)₂;

cada R11 es independientemente para cada aparición Ra o un grupo catiónico monovalente; o dos R11, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un grupo fosfato cíclico de 4-8 miembros, o dos R11 juntos representan un grupo catiónico divalente;

el A es un arilo C6-10 o un heteroarilo de 5-10 miembros;

5 cada R2 es independientemente para cada aparición H, Re, Rb, Re sustituido con uno o más de los mismos o diferentes Ra y/o Rb, -ORe sustituido con uno o más de los mismos o diferentes Ra y/o Rb, -SRe sustituido con uno o más de los mismos o diferentes Ra y/o Rb, -C(O)Re sustituido con uno o más de los mismos o diferentes Ra y/o Rb, -N(Ra)Re en el que Re está sustituido con uno o más de los mismos o diferentes Ra y/o Rb, -S(O)2Re sustituido con uno o más de los mismos o diferentes Ra y/o Rb, -B(ORa)2, -B(N(Rc)2)2, -(C(Ra)2)m-Rb, -O-(C(Ra)2)m-Rb, -S-

10 (C(Ra)2)m-Rb, -O-(C(Rb)2)m-Ra, -N(Ra)-(C(Ra)2)m-Rb, -O-(CH2)m-CH((CH2)mRb)Rb, -C(O)N(Ra)-(C(Ra)2)m-Rb, -O-(C(Ra)2)m-C(O)N(Ra)-(C(Ra)2)m-Rb, -N((C(Ra)2)mRb)2, -S-(C(Ra)2)m-C(O)N(Ra)-(C(Ra)2)m-Rb, -N(Ra)-C(O)-N(Ra)-(C(Ra)2)m-Rb, -N(Ra)-C(O)-(C(Ra)2)m-C(Ra)(Rb)2 o cada Ra es independientemente para cada aparición H, deuterio, alquilo C1-6, cicloalquilo C3-8, cicloalquilalquilo C4-11, arilo C6-10, arilalquilo C7-16, heteroalquilo de 2-6 miembros, heteroalícicilo de 3-10 miembros, heteroalícilialquilo de 4-11 miembros, heteroarilo de 5-15 miembros o heteroarilalquilo de 6-16 miembros;

15 cada Rb es independientemente para cada aparición =O, -ORa, -O-(C(Ra)2)m-ORa, haloalquiloxi C1-3, =S, -SRa, =NRa, =NORa, -N(Rc)2, halo, -CF3, -CN, -NC, -OCN, -SCN, -NO, -NO2, =N2, -N3, -S(O)Ra, -S(O)2Ra, -SO3Ra, -S(O)N(Rc)2, -OS(O)Ra, -OS(O)2Ra, -OSO3Ra, -OS(O)2N(Rc)2, -C(O)Ra, -CO2Ra, -C(O)N(Rc)2, -C(NRa)-N(Rc)2, -C(NOH)-Ra, -C(NOH)-N(Rc)2, -OC(O)Ra, -OC(O)ORa, -OC(O)N(Rc)2, -OC(NH)-N(Rc)2, -OC(NRa)-N(Rc)2, -[N(Ra)C(O)]nRa, -[N(Ra)C(O)]nORa, -[N(Ra)C(O)]nN(Rc)2 o -[N(Ra)C(NRa)]n-N(Rc)2;

20 cada Rc es independientemente para cada aparición Ra, o, como alternativa, dos Rc se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están enlazados para formar un heteroalícicilo de 3 a 10 miembros o un heteroarilo de 5-10 miembros que puede incluir opcionalmente uno o más de los mismos o diferentes heteroátomos adicionales y que está opcionalmente sustituido con uno o más de los mismos o diferentes grupos Ra y/o Rd;

25 cada Rd es =O, -ORa, haloalquiloxi C1-3, alquilo C1-6, =S, -SRa, =NRa, =NORa, -N(Ra)2, halo, -CF3, -CN, -NC, -OCN, -SCN, -NO, -NO2, =N2, -N3, -S(O)Ra, -S(O)2Ra, -SO3Ra, -S(O)N(Ra)2, -S(O)2N(Ra)2, -OS(O)Ra, -OS(O)2Ra, -OSO3Ra, -OS(O)2N(Ra)2, -C(O)Ra, -CO2Ra, -C(O)N(Ra)2, -C(NRa)N(Ra)2, -C(NOH)Ra, -C(NOH)N(Ra)2, -OCO2Ra, -OC(O)N(Ra)2, -OC(NRa)N(Ra)2, -[N(Ra)C(O)]nRa, -(C(Ra)2)n-ORa, -N(Ra)-S(O)2Ra, -C(O)-haloalquilo C1-6, -S(O)2-haloalquilo C1-6, -OC(O)Ra, -O(C(Ra)2)m-ORa, -S(C(Ra)2)m-ORa, -N(Ra)-haloalquilo C1-6, -P(O)(ORa)2, -N(Ra)-(C(Ra)2)m-ORa, -[N(Ra)C(O)]nORa, -[N(Ra)C(O)]nN(Ra)2, -[N(Ra)C(NRa)]nN(Ra)2 o -N(Ra)C(O)haloalquilo C1-6; o dos Rd, tomados junto con el átomo o átomos a los que están unidos, se combinan para formar un anillo mono o bicíclico, parcial o totalmente saturado de 3-10 miembros, que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos y opcionalmente sustituido con uno o más Ra;

35 cada Re es independientemente para cada aparición alquilo C1-6, cicloalquilo C3-8, cicloalquilalquilo C4-11, arilo C6-10, arilalquilo C7-16, heteroalquilo de 2-6 miembros, heteroalícicilo de 3-10 miembros, heteroalícilialquilo de 4-11 miembros, heteroarilo de 5-15 miembros o heteroarilalquilo de 6-16 miembros;

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

cada m es 1, 2 o 3;

cada n es 0, 1, 2 o 3;

40 o dos grupos R2, tomados junto con el átomo o átomos al que están unidos, se combinan para formar un anillo mono o bicíclico, parcial o totalmente saturado de 4-10 miembros, que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos y opcionalmente sustituido con uno o más Ra y/o Rb;

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

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

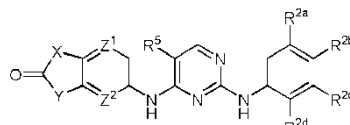
45 R4 es H, alquilo C1-6 opcionalmente sustituido o R50; y

R5 es halo, -CN, alquilo C1-6 opcionalmente sustituido, alquilino, hidroxilo, alcoxi C1-6 opcionalmente sustituido, nitro, -N(Ra)2, -C(O)N(Ra)2, -CO2Ra o -C(O)Ra.

50 En una realización, los compuestos de fórmula estructural I son compuestos en el que el anillo A es un fenilo o un piridilo sustituido con uno o más grupos. En una realización, el anillo A es un fenilo con al menos un grupo *para* en N4 de la pirimidindiamina. En otra realización, el anillo A es un piridilo con al menos un grupo *para* en N4 de la pirimidindiamina. En una realización más específica, el anillo A es un piridin-3-ilo (en el que N4 de la pirimidindiamina está en la posición 3-ilo) con al menos un grupo *para* en N4 de la pirimidindiamina. En otra realización más específica, el anillo es un piridin-2-ilo (en el que N4 de la pirimidindiamina está en la posición 2-ilo) con al menos un grupo *para* en N4 de la pirimidindiamina. En otras realizaciones, los grupos *meta* pueden reemplazar o aumentar los grupos *para* de las realizaciones descritas anteriormente. En todas las realizaciones anteriores, los grupos en las posiciones *para* y/o *meta* pueden incluir nitrógeno, por ejemplo una amina opcionalmente sustituida, o bien unida directamente al anillo A o en algunas realizaciones anclado al anillo A a través de un alquilo. Tales aminas opcionalmente sustituidas incluyen las definidas por -N(R^c)₂ como en relación con la fórmula I. En una realización específica, una amina opcionalmente sustituida se ancla al anillo A a través de un alquilo C₁₋₆. En una realización incluso más específica, la amina opcionalmente sustituida se ancla al anillo A a través de un alquilo C₁₋₃ y la amina, -N(R^c)₂ como en relación con la fórmula I, se sustituye él mismo con un grupo -N(R^c)₂.

60

Como se ha mencionado, ciertos compuestos descritos en la actualidad tienen la fórmula estructural I en el que el anillo A es un fenilo sustituido con uno o más grupos R^2 grupos. Por lo tanto, en una realización, los compuestos descritos tienen la fórmula IA:

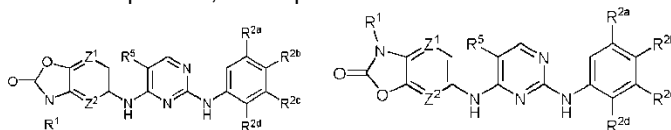


IA

5 en la que las variables son como se describen con respecto a la fórmula I, y además: X e Y son cada uno independientemente O o NR^1 ; cada R^1 es H, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido o R^{50} ; cada uno de R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} y R^{2d} es independientemente para cada aparición como se define para R^2 ; y R^5 es halo, $-CN$, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, nitro, $-N(R^a)_2$, $-C(O)N(R^a)_2$, $-CO_2R^a$ o $-C(O)R^a$.

10 Una realización es un compuesto de fórmula estructural IA, en la que X e Y son cada uno independientemente NR^1 . En una realización más específica, X e Y son cada uno independientemente NH o N-alquilo C_{1-6} . En una realización incluso más específica, X e Y son cada uno independientemente NH o NCH_3 . En una realización, en la que X e Y se definen más específicamente como se han mencionado, R^5 es halo o alquilo C_{1-6} ; Z^1 es C-H, C-halo o C-alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido; y Z^2 es CH. En una realización más específica, R^{2c} y R^{2d} son H; y R^5 es F o CH_3 . En una realización incluso más específica, cada una de R^{2a} y R^{2b} es independientemente para cada aparición H, alquilo C_{1-6} , $-OR^a$, $-OCF_3$, $-SR^a$, $-N(R^c)_2$, halo, $-OCF_2H$, $-OCH_2F$, $-CF_3$, $-CN$, $-S(O)_2R^a$, $-C(O)R^a$, $-CO_2R^a$, $-C(O)N(R^c)_2$, o $-[N(R^a)C(O)]_nR^a$; y uno de R^{2a} y R^{2b} no es H. En otra realización más específica, cada uno de R^{2a} y R^{2b} es independientemente para cada aparición H, $-N(R^c)_2$, halo, $-CF_3$, $-CN$, $S(O)_2N(R^c)_2$, $-S(O)_2R^a$, $-C(O)R^a$, $-CO_2R^a$, o $-C(O)N(R^c)_2$. En otra realización específica, R^{2a} es H, halo o ciano; y R^{2b} es halo, $-CF_3$, $-CN$, $-S(O)_2N(R^c)_2$, $-S(O)_2R^a$, $-C(O)R^a$, $-CO_2R^a$, o $-C(O)N(R^c)_2$. En otra realización específica, R^{2a} es halo, $-CF_3$, $-CN$, $-S(O)_2N(R^c)_2$, $-S(O)_2R^a$, $-C(O)R^a$, $-CO_2R^a$ o $-C(O)N(R^c)_2$; y R^{2b} es H, halo o ciano.

25 En otra realización, se describe un compuesto de acuerdo con la fórmula estructural IA, en el que uno de X e Y es O y el otro es NR^1 . En una realización específica, el compuesto está de acuerdo con ambas fórmulas IA1 o IA2:



IA1

IA2

en las que R^{2d} es H; R^5 es halo o alquilo C_{1-6} ; Z^1 es CH, C-halo o C-alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido; y Z^2 es CH.

30 Otra realización es un compuesto de fórmulas estructurales IA1 o IA2, en las que R^5 es F o CH_3 . En una realización más específica, cada uno de R^{2a} , R^{2b} y R^{2c} es independientemente para cada aparición alquilo C_{1-6} , $-OR^a$, $-OCF_3$, $-SR^a$, $-N(R^c)_2$, halo, $-OCF_2H$, $-OCH_2F$, $-CF_3$, $-CN$, $-S(O)_2N(R^c)_2$, $-S(O)_2R^a$, $-C(O)R^a$, $-CO_2R^a$, $-C(O)N(R^c)_2$, $-(C(R^a)_2)_mR^b$, $-N(R^a)-S(O)_2R^a$ o $-[N(R^a)C(O)]_nR^a$. En otra realización más específica, R^{2a} , R^{2b} y R^{2c} son cada uno independientemente alquilo C_{1-6} , $-OR^a$, $-OCF_3$, halo, $-CF_3$ o $-CN$. En una realización, R^{2a} es CH_3 ; R^{2b} es halo; y R^{2c} es CH_3 . En otra realización, R^{2a} es CH_3 ; R^{2b} es CH_3 ; y R^{2c} es halo. En otra realización, R^{2a} es CH_3 ; R^{2b} es CH_3 ; y R^{2c} es CH_3 . En una realización más específica, R^{2a} es CH_3 ; R^{2b} es CH_3 y R^{2c} es CH_3 , R^5 es CH_3 .

35 Otra realización es un compuesto de fórmula estructural IA1, en la que R^5 es CH_3 , y cada uno de R^{2a} , R^{2b} y R^{2c} es independientemente para cada aparición alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , $-OR^a$, $-OCF_3$, $-SR^a$, $-N(R^c)_2$, halo, $-OCF_2H$, $-OCH_2F$, $-CN$, $-S(O)_2N(R^c)_2$, $-S(O)_2R^a$, $-C(O)R^a$, $-CO_2R^a$, $-C(O)N(R^c)_2$, $-(C(R^a)_2)_mR^b$, $-N(R^a)-S(O)_2R^a$ o $-[N(R^a)C(O)]_nR^a$. En otra realización más específica, R^{2a} , R^{2b} y R^{2c} son cada uno independientemente alquilo C_{1-6} , $-OR^a$, $-OCF_3$, halo, $-CF_3$ o $-CN$. En una realización, R^{2a} es CH_3 ; R^{2b} es halo; y R^{2c} es CH_3 . En otra realización, R^{2a} es CH_3 ; R^{2b} es CH_3 ; y R^{2c} es halo. En otra realización, cada uno de R^{2a} , R^{2b} y R^{2c} es independientemente para cada aparición alquilo C_{1-6} o haloalquilo C_{1-6} . En otra realización, cada uno de R^{2a} , R^{2b} y R^{2c} es independientemente para cada aparición alquilo C_{1-6} . En una realización más específica, R^{2a} es CH_3 ; R^{2b} es CH_3 y R^{2c} es CH_3 .

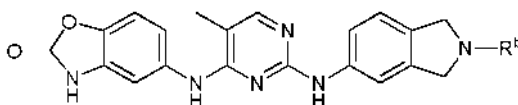
40 Otra realización es un compuesto de fórmulas estructurales IA1 o IA2, en las que R^{2b} es H; R^5 es F o CH_3 . En una realización más específica, cada uno de R^{2a} y R^{2c} es independientemente para cada aparición H, alquilo C_{1-6} , $-OR^a$, $-OCF_3$, $-SR^a$, $-N(R^c)_2$, halo, $-OCF_2H$, $-OCH_2F$, $-CF_3$, $-CN$, $-S(O)_2R^a$, $-C(O)R^a$, $-CO_2R^a$, $-C(O)N(R^c)_2$, $-N(R^a)-S(O)_2R^a$, $-C(R^a)_2-N(R^c)_2$ o $-[N(R^a)C(O)]_nR^a$; y uno de R^{2a} y R^{2c} no sea H. En otra realización, cada uno de R^{2a} y R^{2c} es independientemente para cada aparición H, alquilo C_{1-6} , $-OR^a$, $-OCF_3$, halo, $-CF_3$, $-C(R^a)_2-N(R^c)_2$ o $-CN$. En otra realización, R^{2a} es $-CF_3$ o $-CH_3$; y R^{2c} es halo o $-CH_3$. En otra realización, R^{2a} es H, $-CH_3$, $-CF_3$, $-OR^a$ o $-OCF_3$; y R^{2c} es $-C(R^a)_2-N(R^c)_2$.

50 Otra realización es un compuesto de fórmula estructural IA1 o IA2, en las que R^{2c} es H; y R^5 es F o CH_3 . En una realización específica cada uno de R^{2a} y R^{2b} es H, alquilo C_{1-6} , $-OR^a$, $-OCF_2H$, $-OCH_2F$, $-OCF_3$, $-SR^a$, $-N(R^c)_2$, halo, -

55

CF₃, -CN, -S(O)₂N(R^c)₂, -S(O)₂R^a, -C(O)R^a, -CO₂R^a, -C(O)N(R^c)₂, -C(R^a)₂-N(R^c)₂ o -[N(R^a)C(O)]_nR^a; y uno de R^{2a} y R^{2b} no sea H. En otra realización, cada uno de R^{2a} y R^{2b} es H, alquilo C₁₋₆, -OR^a, -OCF₃, halo, -N(R^c)₂, -CF₃, -C(R^a)₂-N(R^c)₂ o -CN. En otra realización, R^{2b} es -CF₃ o -CH₃; y R^{2a} es halo o -CH₃. En otra realización, R^{2a} es H, -CH₃, -CF₃, -OR^a o -OCF₃; y R^{2b} es -N(R^c)₂ o -C(R^a)₂-N(R^c)₂. En otra realización más, R^{2a} es -N(R^c)₂ o -C(R^a)₂-N(R^c)₂; y R^{2b} es H, -CH₃, -CF₃, -OR^a o -OCF₃.

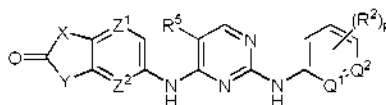
Aún en otra realización es un compuesto de fórmulas estructurales IA1 o IA2, en las que R^{2c} y R^{2d} son H, y R⁵ es F o CH₃; R^{2a} y R^{2b} se toman junto con los carbonos a los que están unidos para formar un anillo mono o bicíclico, parcial o totalmente saturado de 4-10 miembros, que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos y opcionalmente sustituido con uno o más R^a y/o R^b. En una realización, este es un anillo de 5 miembros, y en una realización más específica el anillo de 5 miembros es ciclopentano, pirrolidina, imidazolidina, 1,3-dioxolano, oxazolidina o tetrahidrofurano; opcionalmente sustituido con uno o más R^a y/o R^b. En una realización específica, el anillo de 5 miembros es pirrolidina, y en una realización incluso más específica los compuestos están de acuerdo con fórmula IA3:



IA3

en la que R^b es OH, alquilo C₁₋₆, -CO₂-alquilo C₁₋₆, -C(O)-alquilo C₁₋₆ o -S(O)₂-alquilo C₁₋₆. En otra realización, R^{2a} y R^{2b} se toman junto con los carbonos a los que están unidos para formar un anillo monocíclico parcial o totalmente saturado de 6, 7 u 8 miembros, que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos y opcionalmente sustituido con uno o más R^a y/o R^b. En una realización, cuando el anillo es de 6 miembros, el anillo es ciclohexano, morfolina, piperidina, dioxano, oxatiazinano o piperazina; opcionalmente sustituido con uno o más R^a y/o R^b. En otra realización, cuando el anillo es de 7 miembros, el anillo es cicloheptano, ciclohepteno, azepano, tetrahydroazepina o diazepano; opcionalmente sustituido con uno o más R^a y/o R^b. En otra realización más, cuando el anillo es de 8 miembros, el anillo es ciclooctano, cicloocteno, azocano, hexahidroazocina, diazocano o hexahidro diazocina; opcionalmente sustituido con uno o más R^a y/o R^b. Para cada una de las realizaciones anteriores, en las que R^{2a} y R^{2b} se toman junto con los carbonos a los que están unidos para formar un anillo monocíclico parcial o totalmente saturado de 5, 6, 7 u 8 miembros, hay una realización más específica en la que hay 0, 1, 2 o 3 en cada uno de R^a y R^b, y R^a es alquilo C₁₋₆; y cada R^b es independientemente para cada aparición =O, -OR^a, haloalquilo C₁₋₃, -SR^a, -N(R^c)₂, halo, -CF₃, -CN, -S(O)₂R^a, -C(O)R^a, -CO₂R^a, -C(O)N(R^c)₂ o -C(R^a)₂-N(R^c)₂. Por ejemplo, en una realización, hay al menos un R^b que es =O; y opcionalmente un R^a que es alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido. Ejemplos particulares de compuestos de acuerdo con la fórmula IA3, incluyen, pero sin limitación, se abarcan compuestos tales como IV-2, IV-10, IV-14 a través de IV-16, IV-18 a través de IV-34 y IV-50 (véase Tabla IV).

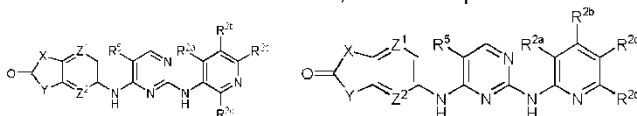
Algunas realizaciones incluyen compuestos en los que el anillo A es otro distinto de fenilo. En una realización específica, el anillo A es piridina o piridazina. Como se muestra en la fórmula I, y con respecto a esta realización, la piridina o piridazina puede tener diversas configuraciones regioquímicas y puntos de unión a la molécula precursora. Una realización de los compuestos de la fórmula estructural I, son compuestos de acuerdo con fórmula IB:



IB

en los que las variables de definen de la misma manera como para los de fórmula I, y además: Q¹ y Q² son cada uno independientemente N o CR², con la condición de que al menos uno de Q¹ y Q² sea N; X e Y son cada uno independientemente O o NR¹; cada R¹ es independientemente para cada aparición H, alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido o R⁵⁰; p es 0, 1, 2 o 3; y R⁵ es halo, -CN, alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, nitro, -N(R^a)₂, -C(O)N(R^a)₂, -CO₂R^a o -C(O)R^a.

Una realización de los compuestos de fórmula estructural IB, es un compuesto de acuerdo con la fórmula IB 1 o IB2:



IB1

IB2

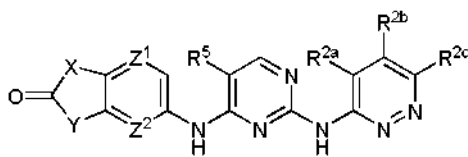
en la que cada uno de R^{2a}, R^{2b}, R^{2c} y R^{2d} (cuando están presentes) es independientemente para cada aparición como se define para R²

Una realización es un compuesto de fórmula estructural IB1 o IB2, en la que X e Y son cada uno independientemente NR¹. En una realización más específica, X e Y son cada uno independientemente NH o N-alquilo C₁₋₆. EN una realización incluso más específica, X e Y son cada uno independientemente NH o NCH₃. En una realización, en la que X e Y se definen más específicamente como se han mencionado, R⁵ es halo o alquilo C₁₋₆; Z¹ es CH, C-Halo o C-alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido; y Z² es CH. En otra realización, R^{2a} y R^{2d} son H; y R⁵ es F o CH₃. En otra realización, cada uno de R^{2b} y R^{2c} es independientemente para cada aparición H, alquilo C₁₋₆, -OR^a, -OCH₂F, -OCF₃, -SR^a, -N(R^c)₂, halo, -OCF₂H, -CF₃, -CN, -S(O)₂R^a, -C(O)R^a, -CO₂R^a, -C(O)N(R^c)₂, -C(R^a)₂-N(R^c)₂ o -[N(R^a)C(O)]_nR^a; y uno de R^{2b} y R^{2c} no es H. En tal otra realización, cada uno de R^{2b} y R^{2c} es independientemente para cada aparición H, alquilo C₁₋₆, -N(R^c)₂, halo, -CF₃, -CN, -S(O)₂R^a, -C(O)R^a, -CO₂R^a, -C(O)N(R^c)₂, o -C(R^a)₂-N(R^c)₂. En otra realización, R^{2b} es H, halo, -CF₃, -CN o -CH₃; y R^{2c} es -N(R^c)₂, -S(O)₂R^a, -C(O)N(R^c)₂ o -C(R^a)₂-N(R^c)₂.

Otra realización es un compuesto de fórmula estructural IB1 o IB2, en la que X es O e Y es NR¹. En una realización, R⁵ es halo o alquilo C₁₋₆; Z¹ es CH, C-Halo o C-alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido; y Z² es CH. En otra realización, R^{2a} y R^{2d} son H; y R⁵ es F o CH₃. En una realización más específica, cada uno de R^{2b} y R^{2c} es independientemente para cada aparición H, alquilo C₁₋₆, -OR^a, -OCF₃, -SR^a, -N(R^c)₂, halo, -OCF₂H, -OCH₂F, -CF₃, -CN, -S(O)₂R^a, -C(O)R^a, -CO₂R^a, -C(O)N(R^c)₂, -C(R^a)₂-N(R^c)₂ o -[N(R^a)C(O)]_nNR^a; y uno de R^{2b} y R^{2c} no es H. En otra realización, cada uno de R^{2b} y R^{2c} es independientemente para cada aparición H, alquilo C₁₋₆, -N(R^c)₂, halo, -CF₃, -CN, -S(O)₂R^a, -C(O)R^a, -CO₂R^a, -C(O)N(R^c)₂, o -C(R^a)₂-N(R^c)₂. En una realización más específica R^{2b} es H, halo, -CF₃, -CN o -CH₃; y R^{2c} es -N(R^c)₂, -S(O)₂R^a, -C(O)N(R^c)₂ o -C(R^a)₂-N(R^c)₂. En otra realización, R^{2b} es H, halo, -CF₃, -CN o -CH₃; y R^{2c} es -N(R^c)₂ o -C(R^a)₂-N(R^c)₂.

Otra realización es un compuesto de fórmula estructural IB1 o IB2, en la que X es O; Y es NR¹; Z¹ es CH, C-Halo o C-alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido; Z² es CH; R^{2a} y R^{2d} son H; y R⁵ es F o CH₃, R^{2b} y R^{2c} se toman junto con los carbonos a los que están unidos para formar un anillo mono o bicíclico, parcial o totalmente saturado de 4-10 miembros, que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos y opcionalmente sustituido con uno o más R^a y/o R^b. En una realización, el anillo es un anillo monocíclico, parcial o totalmente saturado de 5, 6, 7 u 8 miembros opcionalmente sustituido con uno o más R^a y/o R^b. En una realización, el anillo monocíclico, saturado de 5, 6, 7 u 8 miembros es ciclopentano, pirrolidina, imidazolidina, 1,3-dioxolano, oxazolidina, tetrahydrofurano, ciclohexano, morfolina, piperidina, dioxano, oxatiazinano, piperazina, cicloheptano, ciclohepteno, azepano, tetrahydroazepina, diazepano, ciclooctano, cicloocteno, azocano, hexahidroazocina, diazocano o hexahidrodiazocina; opcionalmente sustituido con uno o más R^a y/o R^b. Para cada uno de las realizaciones anteriores, en las que R^{2b} y R^{2c} se toman junto con los carbonos a los que están unidos para formar un anillo monocíclico, saturado de 5, 6, 7 u 8 miembros, hay una realización más específica en la que hay 0, 1, 2 o 3 cada uno de R^a y R^b, y R^a es alquilo C₁₋₆; y cada R^b es independientemente para cada aparición =O, -OR^a, haloalquilo C₁₋₃, -SR^a, -N(R^c)₂, halo, -CF₃, -CN, -S(O)₂R^a, -C(O)R^a, -CO₂R^a, -C(O)N(R^c)₂, o -C(R^a)₂-N(R^c)₂. Por ejemplo, en una realización, hay al menos un R^b que es =O; y opcionalmente un R^a que es alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido. En esta realización se abarcan compuestos tales como IV-45, IV-46 y IV-47 (véase Tabla IV).

Otra realización de los compuestos de fórmula estructural IB, es un compuesto de acuerdo con la fórmula IB3:



IB3

en la que cada uno de R^{2a}, R^{2b} y R^{2c} es independientemente para cada aparición como se define para R².

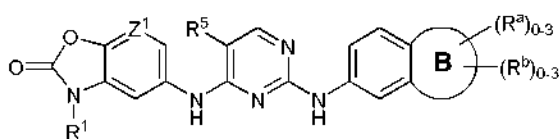
Una realización es un compuesto de fórmula estructural IB3, en la que X es O e Y es NR¹. En una realización, R⁵ es halo o alquilo C₁₋₆; Z¹ es CH, C-Halo o C-alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido; y Z² es CH. En otra realización, R^{2a} es H; y R⁵ es F o CH₃. En una realización más específica, cada uno de R^{2b} y R^{2c} es independientemente para cada aparición H, alquilo C₁₋₆, -OR^a, -OCF₃, -SR^a, -N(R^c)₂, halo, -OCF₂H, -OCH₂F, -CF₃, -CN, -S(O)₂R^a, -C(O)R^a, -CO₂R^a, -C(O)N(R^c)₂, -C(R^a)₂-N(R^c)₂ o -[N(R^a)C(O)]_nR^a; y uno de R^{2b} y R^{2c} no es H. En otra realización, cada uno de R^{2b} y R^{2c} es independientemente para cada aparición H, alquilo C₁₋₆, -N(R^c)₂, halo, -CF₃, -CN, -S(O)₂R^a, -C(O)R^a, -CO₂R^a, -C(O)N(R^c)₂, o -C(R^a)₂-N(R^c)₂. En una realización más específica R^{2b} es H, halo, -CF₃, -CN o -CH₃; y R^{2c} es -N(R^c)₂, -S(O)₂R^a, -C(O)N(R^c)₂ o -C(R^a)₂-N(R^c)₂. En otra realización, R^{2b} es H, halo, -CF₃, -CN o -CH₃; y R^{2c} es -N(R^c)₂ o -C(R^a)₂-N(R^c)₂.

Otra realización es un compuesto de fórmula estructural IB3, en la que X es O; Y es NR¹; Z¹ es CH, C-Halo o C-alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido; Z² es CH; R^{2c} y R^{2d} son H; y R⁵ es F o CH₃, R^{2b} y R^{2c} se toman junto con los carbonos a los que están unidos para formar un anillo mono o bicíclico, parcial o totalmente saturado de 4-10 miembros, que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos y opcionalmente sustituido con uno o más R^a y/o R^b. En una realización, el anillo es un anillo monocíclico parcial o totalmente saturado de 5, 6, 7 u 8 miembros

opcionalmente sustituido con uno o más R^a y/o R^b . En una realización, el anillo monocíclico parcial o totalmente saturado de 5, 6, 7 u 8 miembros es ciclopentano, pirrolidina, imidazolidina, 1,3-dioxolano, oxazolidina, tetrahidrofurano, ciclohexano, morfolina, piperidina, dioxano, oxatiazinano, piperazina, cicloheptano, ciclohepteno, azepano, tetrahydroazepina, diazepano, ciclooctano, cicloocteno, azocano, hexahidroazocina, diazocano o hexahidroazocina; opcionalmente sustituido con uno o más R^a y/o R^b . Para cada una de las realizaciones anteriores, en las que R^{2b} y R^{2c} se toman junto con los carbonos a los que están unidos para formar un anillo monocíclico, parcial o totalmente saturado de 5, 6, 7 u 8 miembros, hay una realización más específica en la que hay 0, 1, 2 o 3 cada uno de R^a y R^b , y R^a es alquilo C_{1-6} ; y cada R^b es independientemente para cada aparición =O, $-OR^a$, haloalquilo C_{1-3} , $-SR^a$, $-N(R^c)_2$, halo, $-CF_3$, $-CN$, $-S(O)_2R^a$, $-C(O)R^a$, $-CO_2R^a$, $-C(O)N(R^c)_2$ o $-C(R^a)_2-N(R^c)_2$.

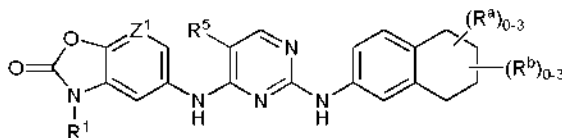
Otra realización es un compuesto de fórmula estructural I, en la que el anillo A es indazol, benzoxazol, pirazolopiridina o isoxazolopiridina; X es O; Y es NR^1 ; R^5 es halo o alquilo C_{1-6} ; Z^1 es CH, C-Halo o C-alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido; Z^2 es CH; y cada R^2 es independientemente para cada aparición H, alquilo C_{1-6} , $-OR^a$, $-OCF_3$, $-SR^a$, $-N(R^c)_2$, halo, $-OCF_2H$, $-OCH_2F$, $-CF_3$, $-CN$, $-S(O)_2R^a$, $-C(O)R^a$, $-CO_2R^a$, $-C(O)N(R^c)_2$ o $-[N(R^a)C(O)]_nR^a$.

Otra realización de los compuestos de fórmula estructural I, es un compuesto de acuerdo con la fórmula II:



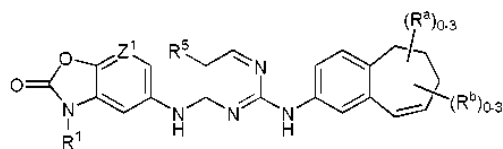
II

en la que las variables se definen de la misma manera como para los de fórmula I, y además: dos de R^2 se combinan para formar el anillo B; el anillo B, junto con los dos átomos en el anillo de fenilo al que están unidos, forman un anillo de 5, 6 o 7 miembros, que contiene opcionalmente 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre $N(R^c)$, O y S; R^a es alquilo C_{1-6} ; y cada R^b es independientemente para cada aparición =O, $-OR^a$, haloalquilo C_{1-3} , $-SR^a$, $-N(R^c)_2$, halo, $-CF_3$, $-CN$, $-S(O)_2R^a$, $-C(O)R^a$, $-CO_2R^a$, $-C(O)N(R^c)_2$, o $-C(R^a)_2-N(R^c)_2$. En una realización más específica, Z^1 es CH, C-halo o C-alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido. Una ayuda adicional al describir el anillo B, son ejemplos de anillos B, sin tener en cuenta la unidad de insaturación entre los dos átomos en el anillo de fenilo por simplicidad en la nomenclatura solamente, ciclopentano, pirrolidina, imidazolidina, 1,3-dioxolano, oxazolidina, tetrahidrofurano, ciclohexano, morfolina, piperidina, dioxano, oxatiazinano, piperazina, cicloheptano, ciclohepteno, azepano, tetrahydroazepina, diazepano, ciclooctano, cicloocteno, azocano, hexahidroazocina, diazocano o hexahidroazocina. Que es, por ejemplo, si el anillo B se describe como "ciclohexano," después el compuesto sería de acuerdo con la fórmula IIa:

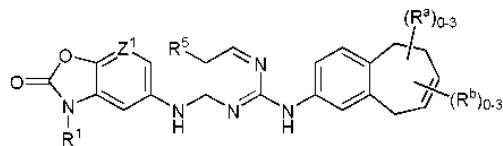


IIa

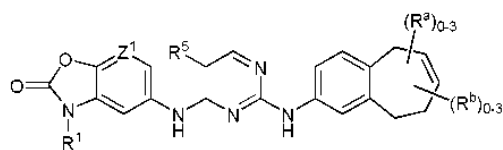
En otro ejemplo, si el anillo B se describe como "ciclohepteno," después el compuesto está de acuerdo con las fórmulas IIb, IIc, II d o He:



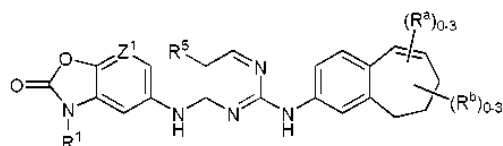
IIb



IIc

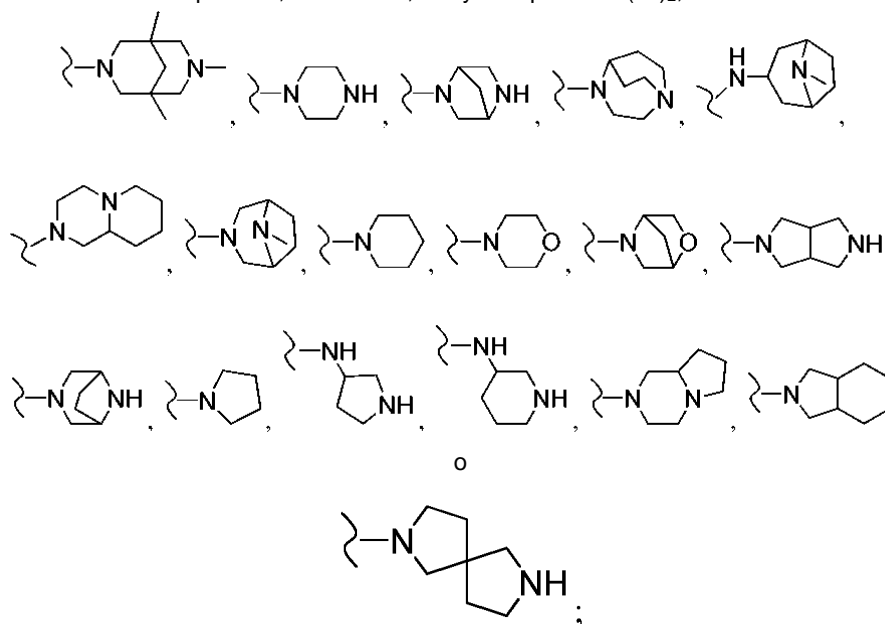


IIId



IIe

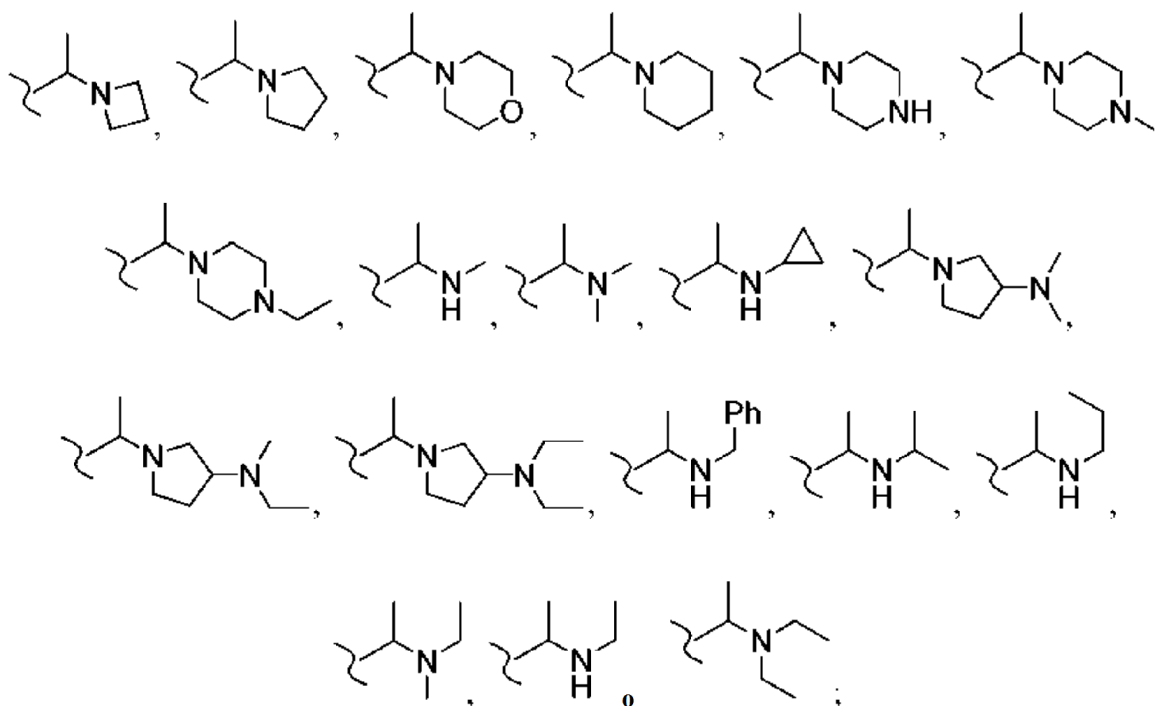
Otra realización es un compuesto de acuerdo con la fórmula IA1, en la que R^{2d} es H; R^5 es halo o alquilo C_{1-6} ; Z^1 es CH, C-halo o C-alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido; Z^2 es CH; y cada uno de R^{2a} , R^{2b} y R^{2c} es independientemente para cada aparición alquilo C_{1-6} , $-OR^a$, $-OCF_3$, $-SR^a$, $-N(R^c)_2$, halo, $-OCF_2H$, $-OCH_2F$, $-CF_3$, $-CN$, $-S(O)_2R^a$, $-C(O)R^a$, $-CO_2R^a$, $-C(O)N(R^c)_2$, $-(C(R^a)_2)_m-R^b$, o $-[N(R^a)C(O)]_nR^a$, con la condición de que uno de R^{2a} , R^{2b} y R^{2c} es $-N(R^c)_2$, $-C(O)N(R^c)_2$ o $-(C(R^a)_2)_m-R^b$. En una realización más específica, R^5 es F o CH_3 . En otra realización, uno de R^{2a} , R^{2b} y R^{2c} es $-N(R^c)_2$. En otra realización, uno de R^{2a} , R^{2b} y R^{2c} es $-(C(R^a)_2)_m-R^b$. En una realización más específica, R^5 es F o CH_3 . En una realización más específica, uno de R^{2a} , R^{2b} y R^{2c} que es $-N(R^c)_2$, es:



10

opcionalmente sustituido con uno o más de los mismos o diferentes grupos R^a y/o R^b . En una realización más específica, uno de R^{2a} , R^{2b} y R^{2c} que es $-(C(R^a)_2)_m-R^b$, es incluso más específicamente $-C(R^a)_2-N(R^c)_2$. En una realización más específica, uno de R^{2a} , R^{2b} y R^{2c} que es $-C(R^a)_2-N(R^c)_2$ es:

15



opcionalmente sustituido con uno o más de los mismos o diferentes grupos R^a y/o R^b .

5 En una realización, al menos un grupo R^2 es un grupo hidrosolubilizante, es decir, un grupo que tiene suficiente carácter hidrófilo para mejorar o incrementar la solubilidad en agua del compuesto en el que está incluido, en comparación a un compuesto análogo que no se incluye en el grupo. El carácter hidrófilo puede lograrse mediante, por ejemplo, la inclusión de grupos funcionales que se ionizan en las condiciones de uso para formar restos cargados (por ejemplo, ácidos carboxílicos, ácido y sales sulfónicas, ácido y sales fosfóricas, aminas, etc.); grupos que incluyen cargas permanentes (por ejemplo, grupos amonio cuaternarios); y/o heteroátomos o grupos

10 heteroatómicos. Por ejemplo, $-O-(C(R^a)_2)_m-R^b$, $-S-(C(R^a)_2)_m-R^b$, $-O-(C(R^b)_2)_m-R^a$, $-N(R^a)-(C(R^a)_2)_m-R^b$, $-O-(CH_2)_m-CH((CH_2)_m R^b)R^b$, $-C(O)N(R^a)-(C(R^a)_2)_m-R^b$ y $-N((C(R^a)_2)_m R^b)_2$. Ejemplos más específicos incluyen $-O$ -alquilen $C_{1-6}-R^b$, $-S$ -alquilen $C_{1-6}-R^b$, $-O$ -alquilen $C_{1-6}-R^a$ en los que R^a es heterocíclico, $-N(R^a)$ -alquilen $C_{1-6}-R^b$, $-O$ -alquilen $C_{1-6}-CH((CH_2)_{1-2}R^b)R^b$, $-C(O)N(R^a)$ -alquilen $C_{1-6}-R^b$ y $-N((C(R^a)_2)_{1-3}R^b)_2$. Ejemplos incluso más específicos incluyen $-O$ -alquilen $C_{1-4}-R^b$, $-S$ -alquilen $C_{1-4}-R^b$, $-O$ -alquilen $C_{1-4}-R^a$ en los que R^a es heterocíclico, $-N(H)$ -alquilen $C_{1-4}-R^b$, $-O$ -alquilen $C_{1-4}-CH((CH_2)_{1-2}R^b)R^b$, $-C(O)N(H)$ -alquilen $C_{1-4}-R^b$ y $-N((CH_2)_{1-3}R^b)_2$. En otro ejemplo específico, de acuerdo con la fórmula dad anteriormente para grupos hidrosolubilizantes, el grupo hidrosolubilizante es un aminoácido anclado a partir de la molécula a través de un al nitrógeno del aminoácido. En un ejemplo más específico, un grupo hidrosolubilizante es un aminoácido a derivado del mismo unido al anillo precursor, por ejemplo, el anillo A y/o en Z^1 o Z^2 , a través del nitrógeno de un aminoácido, por ejemplo $-N(H)C(R^a)_2-R^b$, en el que R^b es $-CO_2R^a$ o $-C(O)N(R^c)_2$.

20 En otra realización específica, el grupo hidrosolubilizante es morfolina, piperidinilo, N-alquilpiperidinilo C_{1-6} , piperazinilo, N-alquilpiperazinilo C_{1-6} , pirrolidinilo, N-alquilpirrolidinilo C_{1-6} , diazepinilo, N-alquilazepinilo C_{1-6} , homopiperazinilo, N-alquilhomopiperazinilo C_{1-6} , imidazoilo y similares. En otro ejemplo el grupo hidrosolubilizante es uno de los anillos anteriormente mencionados anclados a la molécula precursora a través de un alquileo, alquilideno, engarce alquilideno. En una realización más específica, el grupo hidrosolubilizante es uno de los anillos anteriormente mencionado anclado a la molécula precursora a través de un alquileo C_{1-6} alquileo, en el que uno o dos de los carbonos del alquileo están, independientemente, reemplazados por uno de O, S o NH, pero no en la que dos cualquiera de los heteroátomos anteriormente mencionados están contiguos en el engarce. Otros grupos hidrosolubilizantes son bien conocidos e incluyen, a modo de ejemplo, grupos hidrófilos, tales como grupos alquilo o heteroalíclicilo sustituidos con uno o más de una amina, alcohol, un ácido carboxílico, un ácido fosforoso, un sulfóxido, un carbohidrato, un alcohol de azúcar, un aminoácido, un tiol, un poliol, un éter, un tioéter y una sal amina cuaternaria.

30

Para cada una de las realizaciones anteriores de los compuestos de las fórmulas estructurales I, IA, IA1, IA2, IA3, IB, IB1, IB2, IB3 y II, hay otra realización en la que R^1 es H o R^{50} ; R^{50} es $-CH_2OP(O)(OR^{11})_2$; y cada R^{11} es

35 independientemente para cada aparición R^a o un grupo catiónico monovalente; o dos R^{11} , junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un grupo fosfato cíclico de 4-8 miembros, o dos R^{11} juntos representan un grupo catiónico divalente. También, para cada una de estas realizaciones, hay una realización más específica en la que cada R^{11} es independientemente para cada aparición H, *t*-butilo, o un catión farmacéuticamente aceptable, tal como $HOCH_2CH_2N(CH_3)_3^+$, Na^+ , Li^+ o K^+ .

40

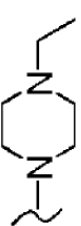
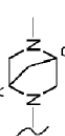

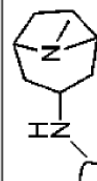
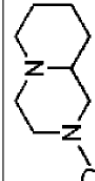

Como se ha mencionado, los compuestos y profármacos 2,4-pirimidindiamina, así como las sales de los mismos, también pueden estar en forma de hidratos, solvatos, y N-óxidos, como es bien conocido en la técnica. Una realización es una forma salina farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula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

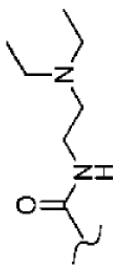
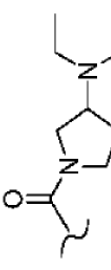
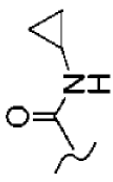
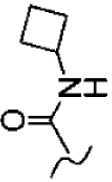
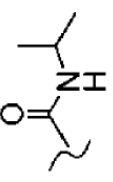
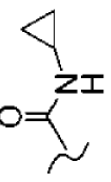
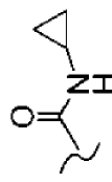
En otra realización, se describen en el presente documento compuestos seleccionados entre las Tablas I-IV, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos. Muchos compuestos descritos en el presente documento se fabricaron ambos como el precursor y al menos una forma salina. Algunas sales específicas realizadas, denominadas por su designación a partir de las Tablas I - IV, incluyen la sal cálcica: compuesto 1-517; la sal monocolina: compuesto 1-414; la sal bis-colina: compuesto 1-531; la sal formiato: compuestos 1-7 y I-9, I-46, I-47, I-49, I-127, I-128, I-132, I-134, I-137, I-138, I-140, I-153 a través de I-158, I-165 a través de I-169, I-172 a través de I-190, I-201 a través de I-239, I-241, I-271, I-272, I-423, I-433, I-438 a través de I-442, I-445, I-446, I-455 a través de I-457, I-460, I-463 a través de I-468, I-470, I-473, I-486, I-487, I-494, I-498, I-499 a través de I-504, I-513 a través de I-515, I-518, I-519, I-527, I-530, II-4, II-5, II-6, II-8, II-9, II-11, II-12, II-42, II-43, II-48, II-49, II-53, II-55 a través de II-70, II-79, II-151, III-12, III-14, IV-3, IV-10, IV-11, IV-14, IV-17, IV-18, IV-19, IV-21, IV-31, IV-32 y IV-60 a través de I-62; la sal diformiato, compuestos II-3, II-46, II-47, II-51, II-52 y II-54; la sal monotrifluoroacetato, compuestos I-16, I-27, I-28, I-36 a través de I-38, I-59 a través de I-95, I-106 a través de I-109, I-115, I-129, I-130, I-131, I-135, I-136, I-141, I-142, I-145, I-149, I-159, I-160 a través de I-164, I-171, I-191, I-192, I-193, I-195 a través de I-200, I-242, I-244 a través de I-247, I-249 a través de I-254, I-256 a través de I-262, I-264 a través de I-269, I-273, I-274, I-403, I-404, I-419 a través de I-422, I-427 a través de I-432, I-447 a través de I-449, I-452 a través de I-454, I-458, I-469, I-474 a través de I-477, I-488 a través de I-492, I-507, I-508, I-520, I-521, I-529, I-535, II-7, IV-12, IV-13, IV-15, IV-16, IV-22 a través de IV-30, IV-33, IV-34, IV-51, IV-52, IV-53, IV-54, IV-59 y IV-64; la sal ditrifluoroacetato, compuestos I-120 a través de I-123, I-255, I-263, I-270, I-426, I-459, II-17, II-19, II-38, II-45, II-71, II-74, II-76, II-77, II-87, II-100, II-101, II-102, II-150 y IV-20; la sal del ácido benceno sulfónico, compuesto I-393; la sal del ácido p-tolueno sulfónico: compuesto I-409; la sal del ácido sulfúrico: compuesto I-411; la sal clorhidrato, compuestos I-133 y I-412; la sal diclorhidrato, compuesto II-44; la sal disódica, compuestos I-33, I-358, I-407, I-451, I-528, I-536 y I-538; la sal magnesio: compuesto I-526; la sal mesilato: compuesto I-410; y la monosódica: compuestos I-413, I-436 y I-437.

Tal como reconocerá un experto habitual en la técnica, las presentes fórmulas incluyen otras formas de sal además de las descritas específicamente en el presente documento. De manera similar, un experto habitual en la técnica entenderá que las fórmulas descritas en el presente documento abarcan solvatos, tales como hidratos.

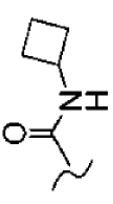

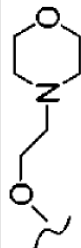
Tabla 1

Cpd	X	Y	Z ¹	R ⁵	R ^{2a}	R ^{2b}	R ^{2c}	R ^{2d}
1-1	O	NH	CH	CH ₃	C(O)H	H	H	H
1-2	O	NH	CH	CH ₃	C(O)NH ₂	H	H	H
1-3	O	NH	CH	CH ₃	H	C(O)NH ₂	H	H
1-4	O	NH	CH	CH ₃	H	C(O)H	H	H
1-5	O	NH	CH	CH ₃	CH ₃		H	H
1-6	O	NH	CH	CH ₃	F		H	H
1-7	O	N-(n-propil)	CH	CH ₃	S(O) ₂ CH ₃	H	H	H
1-9	O	N-(isopropil)	CH	CH ₃	S(O) ₂ CH ₃	H	H	H
Cpd X	X	Y	Z ¹	R ⁵	R ^{2a}	R ^{2b}	R ^{2c}	R ^{2d}
1-16	O	NH	CH	CH ₃	S(O) ₂ CH ₃	H	H	H
1-17	O	NH	CH	CH ₃	H	S(O) ₂ CH ₃	H	H
1-20	O	NH	CH	F	S(O) ₂ CH ₃	H	H	H
1-21	O	NH	CH	F	H	S(O) ₂ CH ₃	H	H
1-22	NH	NH	CH	CH ₃	S(O) ₂ CH ₃	H	H	H
1-23	NH	NH	CH	F	H	S(O) ₂ CH ₃	H	H
1-26	O	NH	CH	CH ₃	CN	H	H	H
1-27	O	NH	CH	CH ₃	H	CN	H	H
1-28	NH	NH	CH	CH ₃	CN	H	H	H
1-29	NH	NH	CH	CH ₃	H	CN	H	H
1-33	O	NCH ₂ OP(O)(OH) ₂	CH	CH ₃	S(O) ₂ CH ₃	H	H	H
1-36	NCH ₃	NCH ₃	CH	CH ₃	S(O) ₂ CH ₃	H	H	H
1-41	NCH ₃	NCH ₃	CH	F	S(O) ₂ Me	H	H	H
1-44	O	NH	CH	F	CN	H	H	H
1-45	O	NH	CH	F	H	CN	H	H
1-46	O	NH	CH	CH ₃	morfolin-4-ilo	H	H	H
1-47	O	NH	CH	F	morfolin-4-ilo	H	H	H
1-48	NH	0	CH	CH ₃	morfolin-4-ilo	H	H	H
1-49	NCH ₃	0	CH	CH ₃	morfolin-4-ilo	H	H	H
1-59	NCH ₃	0	CH	F	S(O) ₂ CH ₃	H	H	H

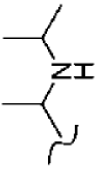
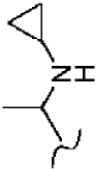
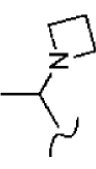
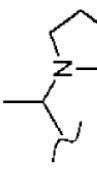
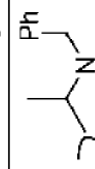
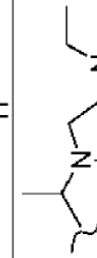
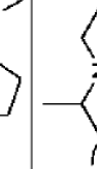
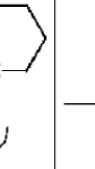
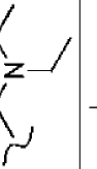
1-60	NCH ₃	O	CH	F	H	S(O) ₂ CH ₃	H	H
1-65	NCH ₃	O	CH	CH ₃	S(O) ₂ CH ₃	H	H	H
1-66	NCH ₃	O	CH	CH ₃	H	S(O) ₂ CH ₃	H	H
1-69	O	NCH ₃	CH	CH ₃	S(O) ₂ CH ₃	H	H	H
1-70	O	NCH ₃	CH	CH ₃	H	S(O) ₂ CH ₃	H	H
1-77	O	NCH ₃	CH	F	S(O) ₂ CH ₃	H	H	H
1-78	O	NCH ₃	CH	F	H	S(O) ₂ CH ₃	H	H
1-100	NH	O	CH	CH ₃	S(O) ₂ CH ₃	H	H	H
1-101	NH	O	CH	CH ₃	H	S(O) ₂ CH ₃	H	H
1-106	O	NH	CH	CH ₃	OCF ₃	H	H	H
1-107	O	NH	CH	F	OCF ₃	H	H	H
1-108	O	NH	CH	CH ₃	H	OCF ₃	H	H
1-109	O	NH	CH	F	H	OCF ₃	H	H
1-110	O	NH	CH	CH ₃	CF ₃		H	H
1-111	O	NH	CH	CH ₃	H		H	H
1-115	O	NH	CH	F	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	H
1-116	O	NH	CH	CH ₃	OCF ₂ H	OCH ₃	H	H
1-117	O	NH	CH	CH ₃	H	S(O) ₂ CF ₃	H	H
1-118	O	NH	CH	CH ₃	S(O) ₂ CF ₃	H	H	H
1-119	O	NH	CH	CH ₃	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	H
1-120	O	NH	CH	CH ₃	CH ₃		H	H
1-121	O	NH	CH	CH ₃	H		H	H
1-122	O	NH	CH	CH ₃	CH ₃		H	H
1-123	O	NH	CH	CH ₃	H		H	H
1-124	O	NH	CH	CH ₃	morfolin-4-ilo	OCF ₃	H	H
1-125	O	NH	CH	CH ₃	H	CO ₂ CH ₃	H	H

1-126	O	NH	CH	CH ₃	H	CO ₂ H	H	H
1-127	O	NH	CH	CH ₃	H		H	H
1-128	O	NH	CH	CH ₃	H		H	H
1-129	O	NH	CH	CH ₃	H	C(O)CH ₃	H	H
1-130	O	NH	CH	CH ₃	C(O)CH ₃	H	H	H
1-131	O	NH	CH	CH ₃	CN	CH ₃	H	H
1-132	O	NH	CH	CH ₃	H	C(O)N(CH ₃) ₂	H	H
1-133	O	NH	CH	CH ₃	H	C(O)N(H)CH ₃	H	H
1-134	O	NH	CH	CH ₃	H		H	H
1-135	O	NH	CH	CH ₃	H	C(O)N(H)Ph	H	H
1-136	O	NH	CH	CH ₃	pirrolidin-1-ilo	C(O)NH ₂	H	H
1-137	O	NH	CH	CH ₃	H	C(O)N(H)CH ₂ CH ₃	H	H
1-138	O	NH	CH	CH ₃	H		H	H
1-139	O	NH	CH	CH ₃	H		H	H
1-140	O	NH	CH	CH ₃	H		H	H
1-141	O	NH	CH	CH ₃	Cl	C(O)NH ₂	H	H
1-142	O	NH	CH	CH ₃	H		H	H

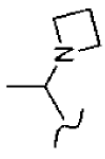
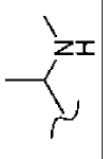
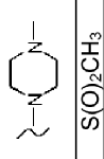
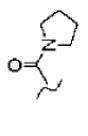
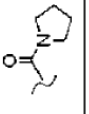
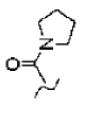
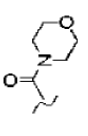
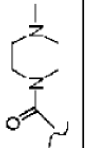
1-143	O	NH	CH	CH ₃	H		H	H
1-144	O	NH	CH	CH ₃	H		H	H
1-145	O	NC(O)CH ₂ CH ₃	CH	CH ₃	H	C(O)NH ₂	H	H
1-146	O	NCH ₂ OP(O)(O- <i>t</i> -Bu) ₂	CH	CH ₃	H	C(O)NH ₂	H	H
1-147	O	NCH ₂ OP(O)(OH) ₂	CH	CH ₃	H	C(O)NH ₂	H	H
1-148	O	NCH ₂ OP(O)(ONa) ₂	CH	CH ₃	H	C(O)NH ₂	H	H
1-149	O	NH	CH	CH ₃	H		H	H
1-150	O	NCH ₂ OP(O)(OH) ₂	CH	CH ₃	H		H	H
1-151	O	NCH ₂ OP(O)(ONa) ₂	CH	CH ₃	H	H	H	H
1-152	O	NCH ₂ OP(O)(O- <i>t</i> -Bu) ₂	CH	CH ₃	H		H	H
1-153	O	NH	CH	CH ₃	CF ₃	Cl	H	H
1-154	O	NH	CH	CH ₃	CF ₃	CH ₃	H	H
1-155	O	NH	CH	CH ₃	CF ₃	SCH ₃	H	H
1-156	O	NH	CH	CH ₃		C(O)NH ₂	H	H
1-157	O	NH	CH	CH ₃		H	H	H
1-158	O	NH	CH	CH ₃	CF ₃	H	H	H
1-159	O	NH	CH	CH ₃	CH ₃	CO ₂ CH ₃	H	H
1-160	O	NH	CH	CH ₃	H	CF ₃	H	H
1-161	O	NH	CH	CH ₃	CF ₃	OCF ₃	H	H

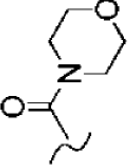
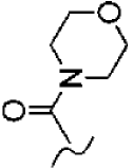
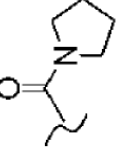
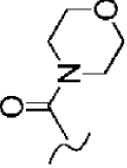

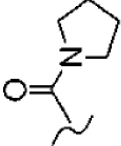
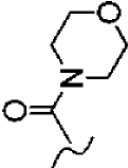
1-162	O	NH	CH	CH ₃	F	H	CF ₃	H
1-163	O	NH	CH	CH ₃	OCF ₃	F	H	H
1-164	O	NH	CH	CH ₃	CF ₃	CH ₃	H	H
1-165	O	NH	CH	CH ₃	CH ₃	OCH ₂ CH ₂ OCH ₃	H	H
1-166	O	NH	CH	CH ₃	CH ₃	isopropilo	H	H
1-167	O	NH	CH	CH ₃	Cl	CF ₃	H	H
1-168	O	NH	CH	CH ₃	CF ₃	OCH ₂ CH ₃	H	H
1-169	O	NH	CH	CH ₃	CF ₃	H	CF ₃	H
1-170	O	NH	CH	CH ₃	CH ₃	CO ₂ H	H	H
1-171	O	NH	CH	CH ₃	CH ₃	C(O)(H)CH ₂ CH ₃	H	H
1-172	O	NH	CH	CH ₃	H	Cl	H	H
1-173	O	NH	CH	CH ₃	Cl	H	H	H
1-174	O	NH	CH	CH ₃	H	H	H	H
1-175	O	NH	CH	CH ₃	Br	H	H	H
1-176	O	NH	CH	CH ₃	CH ₃	Cl	H	CH ₃
1-177	O	NH	CH	CH ₃	CF ₃	N(H)C(O)CH ₃	H	H
1-178	O	NH	CH	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	H
1-179	O	NH	CH	CH ₃	CF ₃	OCH ₂ -ciclohexilo	H	H
1-180	O	NH	CH	CH ₃	OCF ₃	Cl	H	H
1-181	O	NH	CH	CH ₃	OCH ₃	Cl	H	H
1-182	O	NH	CH	CH ₃	OCH ₂ CH ₃	Cl	H	H
1-183	O	NH	CH	CH ₃	OCH ₃	F	H	H
1-184	O	NH	CH	CH ₃	Cl	H	Cl	H
1-185	O	NH	CH	CH ₃	Br	H	Cl	H
1-186	O	NH	CH	CH ₃	Cl	H	F	H
1-187	O	NH	CH	CH ₃	Cl	H	CN	H
1-188	O	NH	CH	CH ₃	CF ₃	Br	H	H
1-189	O	NH	CH	CH ₃	Br	H	CF ₃	H
1-190	O	NH	CH	CH ₃	CH ₃		H	H
1-191	O	NH	CH	CH ₃	Cl		H	H
1-192	O	NH	CH	CH ₃	H		H	H
1-193	O	NH	CH	CH ₃	OCH ₃	F	H	F
1-194	O	NH	CH	CH ₃	Cl	OCH ₂ CH ₃	H	H

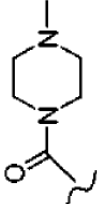
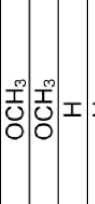
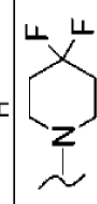
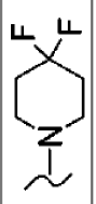
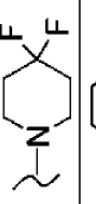
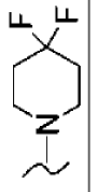
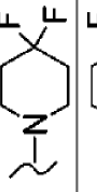
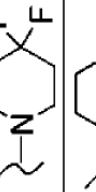
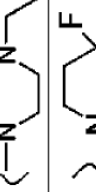
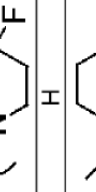
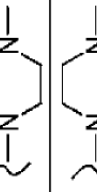
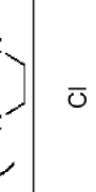
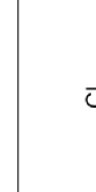
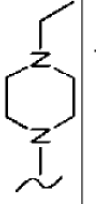
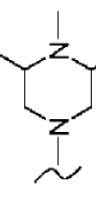
1-195	O	NH	CH	CH ₃	H		OCH ₂ -ciclobutilo	H	H
1-196	O	NH	CH	CH ₃	H		OCH ₂ -isopropilo	H	H
1-197	O	NH	CH	CH ₃	H		OCH ₂ CH ₂ -isopropilo	H	H
1-198	O	NH	CH	CH ₃	Cl		CF ₃	H	H
1-199	O	NH	CH	CH ₃	F		H	CH ₃	H
1-200	O	NH	CH	CH ₃	H		F	OCH ₃	F
1-201	O	NH	CH	CH ₃	H			H	H
1-202	O	NH	CH	CH ₃	H			H	H
1-203	O	NH	CH	CH ₃	H			H	H
1-204	O	NH	CH	CH ₃	H			H	H
1-205	O	NH	CH	CH ₃	H			H	H
1-206	O	NH	CH	CH ₃	H			H	H
1-207	O	NH	CH	CH ₃	H			H	H
1-208	O	NH	CH	CH ₃		H		H	H

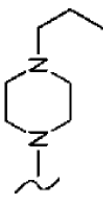
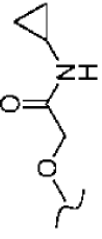
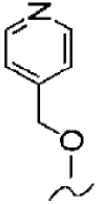
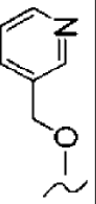
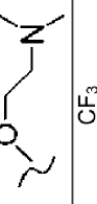
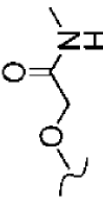
1-209	O	NH	CH	CH ₃		H	H	H
1-210	O	NH	CH	CH ₃		H	H	H
1-211	O	NH	CH	CH ₃		H	H	H
1-212	O	NH	CH	CH ₃		H	H	H
1-213	O	NH	CH	CH ₃		H	H	H
1-214	O	NH	CH	CH ₃		H	H	H
1-215	O	NH	CH	CH ₃		H	H	H
1-216	O	NH	CH	CH ₃		H	H	H
1-217	O	NH	CH	CH ₃		H	H	H

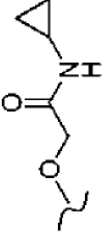
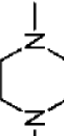
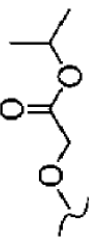
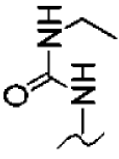
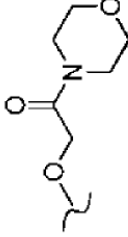
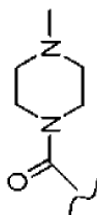


1-218	O	NH	CH	CH ₃	CF ₃		H	H	H
1-219	O	NH	CH	CH ₃	CF ₃	C(O)N(H)Ph	H	H	H
1-220	O	NH	CH	CH ₃	OCH ₃		H	H	H
1-221	O	NH	CH	CH ₃	OCH ₃	C(O)N(H)Ph	H	H	H
1-222	O	NH	CH	CH ₃	CF ₃	CO ₂ H	H	H	H
1-223	O	NH	CH	CH ₃	CF ₃		H	H	H
1-224	O	NH	CH	CH ₃	OCH ₂ CH(CH ₃) ₂	H	O	F	H
1-225	O	NH	CH	CH ₃	OCH ₂ -ciclopropilo	H	CF ₃	O	H
1-226	O	NH	CH	CH ₃	O-ciclobutilo	H	CF ₃	O	H
1-227	O	NH	CH	CH ₃	OCH ₂ -ciclobutilo	H	CF ₃	O	H
1-228	O	NH	CH	CH ₃	OCd ₃	H	CF ₃	O	H
1-229	O	NH	CH	CH ₃	C(O)CH ₃	H	OCH ₃	O	H
1-230	O	NH	CH	CH ₃	Cl	F	CF ₃	O	H
1-231	O	NH	CH	CH ₃		H	OCH ₃	O	H
1-232	O	NH	CH	CH ₃		H	OCH ₃	O	H
1-233	O	NH	CH	CH ₃		H	OCH ₃	O	H
1-234	O	NH	CH	CH ₃		H	OCH ₃	O	H

I-235	O	NH	CH	CH ₃			H	OCH ₃	H
I-236	O	NH	CH	CH ₃			H	OCH ₃	H
I-237	O	NH	CH	CH ₃	CH ₃		H	CF ₂ H	H
I-238	O	NH	CH	CH ₃	CH ₃		H	CH ₂ F	H
I-239	O	NH	CH	CH ₃	S(O) ₂ CH ₃		CH ₃	H	H
I-240	O	NH	CH	CH ₃	morfolin-4-ilo		H	F	H
I-241	O	NH	CH	CH ₃			H	F	H
I-242	O	NH	CH	CH ₃	S(O) ₂ CH ₃		F	H	H
I-244	O	NH	CCH 3	CH ₃	S(O) ₂ CH ₃		H	H	H
I-245	O	NH	CCH 3	CH ₃	S(O) ₂ CH ₃		F	H	H
I-246	O	NH	CH	CH ₃			H	H	H
I-247	O	NH	CH	CH ₃	H			H	H
I-249	O	NH	CF	CH ₃	S(O) ₂ CH ₃		H	H	H
I-250	O	NH	CF	CH ₃	S(O) ₂ CH ₃		F	H	H
I-251	O	NH	CF	CH ₃	OCH ₃		H	CF ₃	H
I-252	O	NH	CH	CH ₃	C(O)N(CH ₃) ₂		H	OCH ₃	H
I-253	O	NH	CH	CH ₃			H	OCH ₃	H
I-254	O	NH	CH	CH ₃			H	OCH ₃	H
I-255	O	NH	CH	CH ₃			H	OCH ₃	H

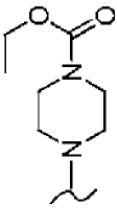
1-256	O	NH	CH	CH ₃		H	H	H
1-257	O	NH	CH	CH ₃	H		H	H
1-258	O	NH	CH	CH ₃	CH ₃	OCH ₃	H	H
1-259	O	NH	CH	CH ₃	OCH ₃	H	CH ₃	H
1-260	O	NH	CH	CH ₃	C(O)N(CH ₃) ₂	OCH ₃	H	H
1-261	O	NH	CH	CH ₃		OCH ₃	H	H
1-262	O	NH	CH	CH ₃		OCH ₃	H	H
1-263	O	NH	CH	CH ₃		OCH ₃	H	H
1-264	O	NH	CH	CH ₃	CH ₃	OCD ₃	H	H
1-265	O	NH	CH	CH ₃	Cl	OCH ₃	CH ₃	H
1-266	O	NH	CH	CH ₃	OCD ₃	H	CH ₃	H
1-267	O	NH	CH	CH ₃	OCH ₃	C(O)N(CH ₃) ₂	H	H
1-268	O	NH	CH	CH ₃	OCH ₃		H	H
1-269	O	NH	CH	CH ₃	OCH ₃		H	H

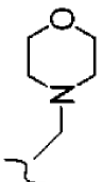
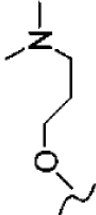
1-270	O	NH	CH	CH ₃	OCH ₃		H	H
1-271	O	NH	CH	CH ₃	CF ₂ H		H	H
1-272	O	NH	CH	CH ₃	H		H	H
1-273	O	NH	CH	CH ₃	OCH ₃		CF ₂ H	H
1-274	O	NH	CH	CH ₃	OCH ₃		CH ₂ F	H
1-275	O	NH	CH	CH ₃	F		H	H
1-276	O	NH	CH	CH ₃	o F 8		H	H
1-277	O	NH	CH	CH ₃	Cl		H	H
1-278	O	NH	CH	CH ₃	Cl		H	H
1-279	O	NH	CH	CH ₃	H		H	H
1-280	O	NH	CH	CH ₃	OCH ₃		OCH ₃	H
1-281	O	NH	CH	CH ₃	F		H	H
1-282	O	NH	CH	CH ₃	F		F	H
1-283	O	NH	CH	CH ₃		Cl	H	H
1-284	O	NH	CH	CH ₃		Cl	H	H

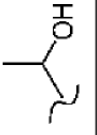

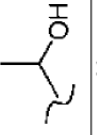
1-285	O	NH	CH	CH ₃		CF ₃	H	H
1-286	O	NH	CH	CH ₃	oxazol-5-ilo	H	H	H
1-287	O	NH	CH	CH ₃	Br	H	H	H
1-288	O	NH	CH	CH ₃	H	Br	H	H
1-289	O	NH	CH	CH ₃	piridin-4-ilo	H	H	H
1-290	O	NH	CH	CH ₃	piridin-3-ilo	H	H	H
1-291	O	NH	CH	CH ₃	H	piridin-3-ilo	H	H
1-292	O	NH	CH	CH ₃	OCH ₂ CH ₂ OCH ₃	OCH ₃	H	H
1-293	O	NH	CH	CH ₃		OCH ₃	H	H
1-294	O	NH	CH	CH ₃	CN	F	H	H
1-295	O	NH	CH	CH ₃	CN	pirrol-1-ilo	H	H
1-296	O	NH	CH	CH ₃	OCH ₃	H	CF ₃	H
1-297	O	NH	CH	CH ₃	CF ₃	OCH ₃	H	H
1-298	O	NH	CH	CH ₃		OCH ₃	H	H
1-299	O	NH	CH	CH ₃		OCH ₃	H	H
1-300	O	NH	CH	CH ₃		OCH ₃	H	H
1-301	O	NH	CH	CH ₃	CF ₃	H	CF ₃	H
1-302	O	NH	CH	CH ₃	CH ₃	H	CH ₃	H
1-303	O	NH	CH	CH ₃	CF ₃	CN	H	H
1-304	O	NH	CH	CH ₃	CH(OH)CF ₃	H	H	H
1-305	O	NH	CH	CH ₃	OCH ₂ CO ₂ CH ₃	H	H	H
1-306	O	NH	CH	CH ₃		H	H	H
1-307	O	NH	CH	CH ₃	H	0CH ₂ C(O)NH ₂	H	H
1-308	O	NH	CH	CH ₃	H	N(H)C(O)Ph	H	H

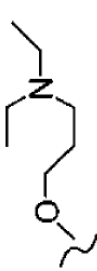
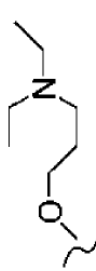
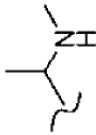
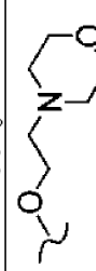
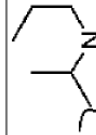
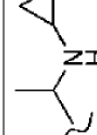
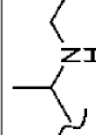
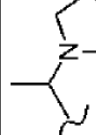
1-309	O	NH	CH	CH ₃	H	N(CH ₃)C(O)CH ₃	H	H	H
1-310	O	NH	CH	CH ₃	CN	pyrrolidin-1-ilo	H	H	H
1-311	O	NH	CH	CH ₃	H	OCF ₂ H	H	H	H
1-312	O	NH	CH	CH ₃	OCF ₂ H	H	H	H	H
1-313	O	NH	CH	CH ₃	OCH ₂ CH ₃	OCF ₂ H	H	H	H
1-314	O	NH	CH	CH ₃	Cl	OCF ₂ H	H	H	H
1-315	O	NH	CH	CH ₃		H	H	H	H
1-316	O	NH	CH	CH ₃	C(O)NH ₂		H	H	H
1-317	O	NH	CH	CH ₃	H		H	H	H
1-318	O	NH	CH	CH ₃	H		H	H	H
1-319	O	NH	CH	CH ₃	OCH ₂ C(O)NH ₂	H	H	H	H
1-320	O	NH	CH	CH ₃		H	H	H	H
1-321	O	NH	CH	CH ₃		H	H	H	H
1-322	O	NH	CH	CH ₃	H		H	H	H
1-323	O	NH	CH	CH ₃	C(O)NH ₂		H	H	H
1-324	O	NH	CH	CH ₃	H	OC(CH ₃) ₂ C(O)NH ₂	H	H	H

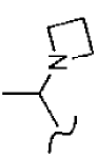
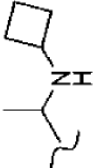
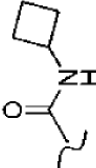
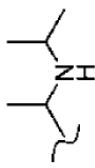
1-325	O	NH	CH	CH ₃	H	H	H		CH ₃
1-326	O	NH	CH	CH ₃	0CH ₂ C(O)N(CH ₃) ₂	H	H		H
1-327	O	NH	CH	CH ₃	CN	morfolin-4-ilo	H		H
1-328	O	NH	CH	CH ₃	H	H	H		OCH ₃
1-329	O	NH	CH	CH ₃	Cl	piridin-4-ilo	H		H
1-330	O	NH	CH	CH ₃	CF ₃	piridin-4-ilo	H		H
1-331	O	NH	CH	CH ₃	CH ₂ OH		H		H
1-332	O	NH	CH	CH ₃	H	H	piperazin-1-ilo		H
1-333	O	NH	CH	CH ₃	H	H			H
1-334	O	NH	CH	CH ₃	H	H	OC(CH ₃) ₂ CN		H
1-335	O	NH	CH	CH ₃	OC(CH ₃) ₂ C(O)NH ₂	H	H		H
1-336	O	NH	CH	CH ₃	OCH ₃	CO ₂ CH ₃	H		H
1-337	O	NH	CH	CH ₃	OCH ₃	H	H		H
1-338	O	NH	CH	CH ₃	H	morfolin-4-ilo	H		H
1-339	O	NH	CH	CH ₃	CN	tiomorfolin-4-ilo	H		H
1-340	O	NH	CH	CH ₃	OCH ₃		H		H
1-341	O	NH	CH	CH ₃	CN		H		H
1-342	O	NH	CH	CH ₃	OC(CH ₃) ₂ CN	H	H		H
1-343	O	NH	CH	CH ₃	H	H	H		H
1-344	O	NH	CH	CH ₃	H	H	H		H
1-345	O	NH	CH	CH ₃		H	H		H

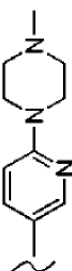
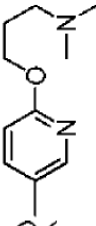
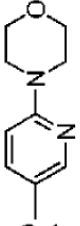
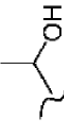
I-346	O	NH	CH	CH ₃		H	H	H
I-347	O	NH	CH	CH ₃	F	OCF ₂ H	H	H
I-348	O	NH	CH	CH ₃	Cl	OCF ₂ H	Cl	H
I-349	O	NH	CH	CH ₃	OCH ₃	F	H	H
I-350	O	NH	CH	CH ₃	F	OCH ₃	H	H
I-351	O	NH	CH	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	H	H
I-352	O	NH	CH	CH ₃	F	H	OCH ₃	H
I-353	O	NH	CH	CH ₃	CF ₃	H	OCF ₂ H	H
I-354	O	NH	CH	CH ₃	OCH ₃	CF ₃	H	H
I-355	O	NH	CH	CH ₃	<i>t</i> -butilo	H	<i>t</i> -butilo	H
I-356	O	NCH ₂ OP(O)(<i>o</i> - <i>t</i> -Bu) ₂	CH	CH ₃	OCH ₃	H	CF ₃	H
I-357	O	NCH ₂ OP(O)(OH) ₂	CH	CH ₃	OCH ₃	H	CF ₃	H
I-358	O	NCH ₂ OP(O)(ONa) ₂	CH	CH ₃	OCH ₃	H	CF ₃	H
I-359	O	NH	CH	CH ₃	F	H	F	H
I-360	O	NH	CH	CH ₃	F	H	CF ₃	H
I-361	O	NH	CH	CH ₃	CF ₃	F	H	H
I-362	O	NH	CH	CH ₃	CH ₃	F	H	H
I-363	O	NH	CH	CH ₃	F	CH ₃	H	H
I-364	O	NH	CH	CH ₃	Cl	CH ₃	H	H
I-365	O	NH	CH	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H
I-366	O	NH	CH	CH ₃	Cl	OCF ₃	H	H
I-367	O	NH	CH	CH ₃	H	SCF ₃	H	H
I-368	O	NH	CH	CH ₃	F	H	H	H
I-369	O	NH	CH	CH ₃	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	H
I-370	O	NH	CH	CH ₃	C(O)NH ₂	H	CF ₃	H
I-371	O	NH	CH	CH ₃	isopropilo	OCH ₃	isopropilo	H
I-372	O	NH	CH	CH ₃	<i>O</i> -isopropilo	H	CF ₃	H
I-373	O	NH	CH	CH ₃	CN	OCH ₃	H	H
I-374	O	NH	CH	CH ₃	CH ₃	F	CH ₃	H
I-375	O	NH	CH	CH ₃	OCF ₃	F	H	H
I-376	O	NH	CH	CH ₃	F	OCF ₃	H	H
I-377	O	NH	CH	CH ₃	OCF ₃	Cl	H	H
I-378	O	NH	CH	CH ₃	Cl	H	OCF ₃	H
I-379	O	NH	CH	CH ₃	CH ₃	H	OCF ₃	H
I-380	O	NH	CH	CH ₃	OCH ₃	CN	H	H
I-381	O	NH	CH	CH ₃	F	OCH ₃	F	H

I-382	O	NH	CH	CH ₃	H		H	H
I-383	O	NH	CH	CH ₃	CN	Cl	CH ₂ CH ₃	H
I-384	O	NH	CH	CH ₃	OCH ₂ CH ₂ OCH ₃	H	CF ₃	H
I-385	O	NH	CH	CH ₃	CH ₃	OCF ₂ H	CH ₃	H
I-386	O	NH	CH	CH ₃	OC(CH ₃) ₂ C(O)NH ₂	F	H	H
I-387	O	NH	CH	CH ₃	CH ₃	OCF ₂ H	H	H
I-388	O	NH	CH	CH ₃	F	OCF ₂ H	F	H
I-389	O	NH	CH	CH ₃	CH ₃	OC(CH ₃) ₂ C(O)NH ₂	CH ₃	H
I-390	O	NH	CH	CH ₃	OCF ₂ H	CH ₃	H	H
I-391	O	NH	CH	CH ₃	CH ₃	OC(CH ₃) ₂ C(O)NH ₂	H	H
I-392	O	NH	CH	CH ₃	OC(CH ₃) ₂ C(O)NH ₂	CH ₃	H	H
I-393	O	NH	CH	CH ₃	CF ₃	H	OCH ₃	H
I-394	O	NH	CH	CH ₃	CH ₃	Cl	CH ₃	H
I-395	O	NH	CH	CH ₃	F	OC(CH ₃) ₂ C(O)NH ₂	F	H
I-396	O	NH	CH	CH ₃	CH(OCH ₃)CF ₃	H	H	H
I-397	O	NH	CH	CH ₃	OC(CH ₃) ₂ CN	CH ₃	H	H
I-398	O	NH	CH	CH ₃	F	F	H	H
I-399	O	NH	CH	CH ₃	Cl	F	H	H
I-400	O	NH	CH	CH ₃	F	Cl	H	H
I-401	O	NH	CH	CH ₃	F	H	OCF ₂ H	H
I-402	O	NH	CH	CH ₃	OC(CH ₃) ₂ C(O)NH ₂	H	F	H
I-403	O	NH	CH	CH ₃	CH ₃	H	H	H
I-404	O	NH	CH	CH ₃	CF ₃		H	H
I-405	O	NCH ₂ OP(O)(O- <i>t</i> -Bu) ₂	CH	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H
I-406	O	NCH ₂ OP(O)(OH) ₂	CH	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H
I-407	O	NCH ₂ OP(O)(ONa) ₂	CH	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H
I-408	O	NH	CH	CH ₃	F	F	F	H
I-409	O	NH	CH	CH ₃	OCH ₃	F	CF ₃	H
I-410	O	NH	CH	CH ₃	OCH ₃	F	CF ₃	H
I-411	O	NH	CH	CH ₃	OCH ₃	F	CF ₃	H
I-412	O	NH	CH	CH ₃	OCH ₃	F	CF ₃	H
I-413	O	NH	CH	CH ₃	OCH ₃	F	CF ₃	H
I-414	O	NH	CH	CH ₃	OCH ₃	F	CF ₃	H
I-415	O	NH	CH	CH ₃	F	CF ₃	F	H
I-416	O	NH	CH	CH ₃	OC(CH ₃) ₂ CN	H	F	H

1-417	O	NH	CH	CH ₃	OC(CH ₃) ₂ CN	F	H	H	H
1-418	O	NH	CH	CH ₃	OCF ₂ H	Cl	H	H	H
1-419	O	NH	CH	CH ₃	H	isopropilo	H	H	H
1-420	O	NH	CH	CH ₃	H	t-butilo	H	H	H
1-421	O	NH	CH	CH ₃	H	CH ₃	H	H	H
1-422	O	NH	CH	CH ₃	CH ₂ O-isopropilo	OCH ₃	H	H	H
1-423	O	NH	CH	CH ₃		H	OCH ₃	H	H
1-424	O	NH	CH	CH ₃	H	OH	Cl	H	H
1-425	O	NH	CH	CH ₃	H	OH	H	H	H
1-426	O	NH	CH	CH ₃	H		H	H	H
1-427	O	NH	CCH ₃	CH ₃	OCH ₃	H	CF ₃	H	H
1-428	O	NH	CCH ₃	CH ₃	OCH ₃	H	CH ₃	H	H
1-429	O	NH	CCH ₃	CH ₃	H	OCH ₃	CH ₃	H	H
1-430	O	NH	CF	CH ₃	OCH ₃	H	CH ₃	H	H
1-431	O	NH	CF	CH ₃	H	OCH ₃	CH ₃	H	H
1-432	O	NH	CH	CH ₃	OCH ₃	F	CH ₃	H	H
1-433	O	NH	CH	CH ₃	H	OCF ₂ H	CH ₂ F	H	H
1-434	O	NH	CH	CH ₃	H	CN	OCF ₂ H	H	H
1-435	O	NH	CH	CH ₃	H	F	OCF ₂ H	H	H
1-436	O	NH	CH	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	H
1-437	O	NH	CH	CH ₃	CH ₃	F	CH ₃	H	H
1-438	O	NH	CH	CH ₃	H	CH ₃	CF ₂ H	H	H
1-439	O	NH	CH	CH ₃	H	CH ₃	CH ₂ F	H	H
1-440	O	NH	CH	CH ₃	OCH ₃	H	CF ₃	H	H
1-441	O	NH	CH	CH ₃	H	OCD ₃	CF ₃	H	H
1-442	O	NH	CH	CH ₃	H	OCF ₂ H	CF ₂ H	H	H
1-443	O	NH	CH	CH ₃	piridin-4-ilo	CH ₃	H	H	H
1-444	O	NH	CH	CH ₃	piridin-3-ilo	CH ₃	H	H	H
1-445	O	NH	CH	CH ₃	C(O)CH ₃	H	CF ₃	H	H
1-446	O	NH	CH	CH ₃		H	CF ₃	H	H
1-447	O	NH	CH	CH ₃	H	OCD ₃	H	H	H
1-448	O	NH	CH	CH ₃	H	OCD ₃	Cl	H	H

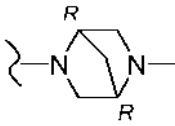
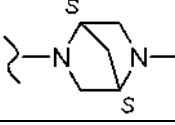
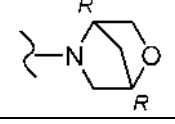
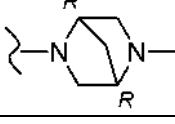
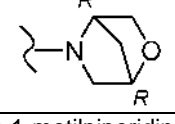
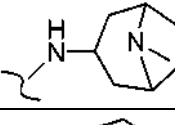
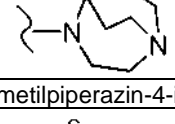
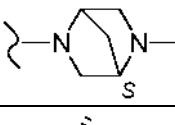
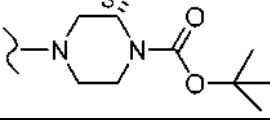
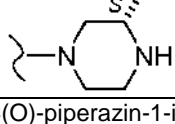
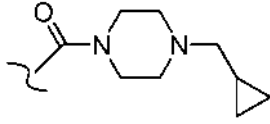
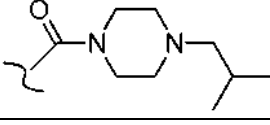
1-449	O	NH	CH	CH ₃	H		H	H
1-450	O	NCH ₂ OP(O)(O- <i>t</i> -Bu) ₂	CH	CH ₃	CH ₃	F	CH ₃	H
1-451	O	NCH ₂ OP(O)(ONa) ₂	CH	CH ₃	CH ₃	F	CH ₃	H
1-452	O	NH	CH	CH ₃	OCH ₃	OCH ₃	CH ₃	H
1-453	O	NH	CCH ₃	CH ₃	OCH ₃	OCH ₃	CH ₃	H
1-454	O	NH	CF	CH ₃	OCH ₃	OCH ₃	CH ₃	H
1-455	O	NH	CH	CH ₃	H		Cl	H
1-456	O	NH	CH	CH ₃	H	F	H	F
1-457	O	NH	CH	CH ₃		H	CF ₃	H
1-458	O	NH	CH	CH ₃	OCH ₃	OCH ₃	Cl	H
1-459	O	NH	CH	CH ₃	CH ₃		CH ₃	H
1-460	O	NH	CH	CH ₃		H	CF ₃	H
1-461	O	NH	CH	CH ₃		H	CF ₃	H
1-462	O	NH	CH	CH ₃		H	CF ₃	H
1-463	O	NH	CH	CH ₃		H	CF ₃	H

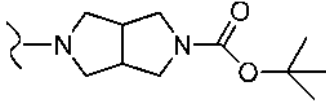
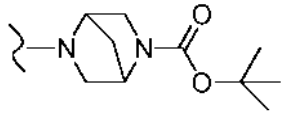
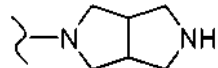
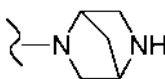
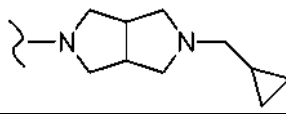
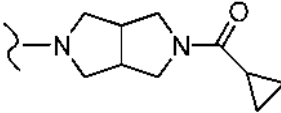
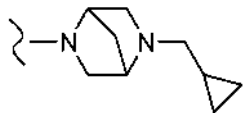
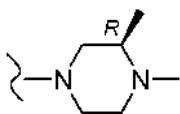
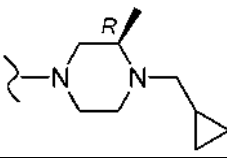
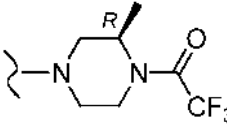
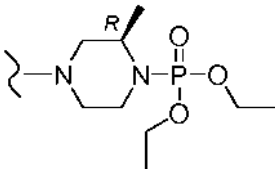
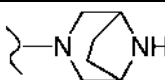
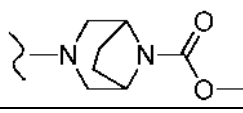
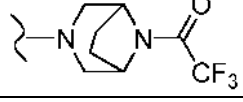
I-464	O	NH	CH	CH ₃		H	CF ₃	H
I-465	O	NH	CH	CH ₃		H	CF ₃	H
I-466	O	NH	CH	CH ₃	F	H	H	F
I-467	O	NH	CH	CH ₃	H	H	F	F
I-468	O	NH	CH	CH ₃	H	H	H	F
I-469	O	NH	CH	CH ₃		H	CF ₃	H
I-470	O	NH	CH	CH ₃	H	F	H	H
I-471	O	NH	CH	CH ₃	piridin-4-ilo	F	H	H
I-472	O	NH	CH	CH ₃	piridin-3-ilo	F	H	H
I-473	O	NH	CH	CH ₃		H	CF ₃	H
I-474	O	NH	CCH ₃	CH ₃	CH ₃	H	CH ₃	H
I-475	O	NH	CCH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H
I-476	O	NH	CCH ₃	CH ₃	CH ₃	F	CH ₃	H
I-477	O	NH	CH	CH ₃	F	F	F	F
I-478	O	NH	CH	CH ₃	CN	H	OCF ₂ H	H
I-479	O	NH	CH	CH ₃	CH ₃	H	CF ₃	H
I-480	O	NH	CH	CH ₃	F	H	F	F
I-481	O	NH	CH	CH ₃	F	F	H	F
I-482	O	NH	CH	CH ₃	CH ₃	piridin-4-ilo	H	H
I-483	O	NH	CH	CH ₃	CH ₃	piridin-3-ilo	H	H
I-484	O	NH	CH	CH ₃	F	piridin-4-ilo	H	H
I-485	O	NH	CH	CH ₃	CF ₃	OCH ₃	OCH ₃	H
I-486	O	NH	CH	CH ₃	piridin-4-ilo	OCH ₃	H	H
I-487	O	NH	CH	CH ₃	piridin-3-ilo	OCH ₃	H	H
I-488	O	NH	CF	CH ₃	CH ₃	H	CH ₃	H
I-489	O	NH	CF	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H
I-490	O	NH	CF	CH ₃	CH ₃	F	CH ₃	H
I-491	O	NH	CCH ₃	CH ₃	OCH ₃	F	CH ₃	H
I-492	O	NH	CF	CH ₃	OCH ₃	F	CH ₃	H


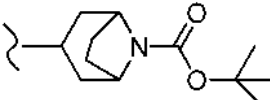
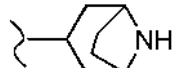
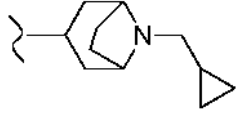
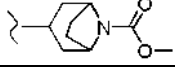
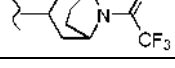
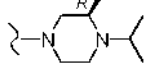
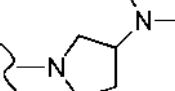
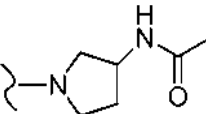
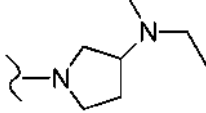
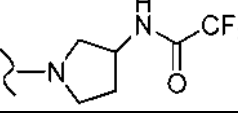
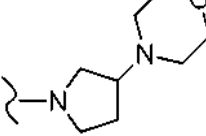
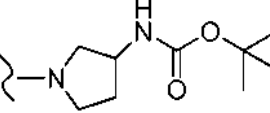
I-493	O	NH	CH	CH ₃	H	CH ₃	CH ₃	F
I-494	O	NH	CH	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	CH ₃	H
I-495	O	NH	CH	CH ₃	OCF ₂ H	H	Cl	H
I-496	O	NH	CH	CH ₃	H	OCH ₃	Cl	H
I-497	O	NH	CH	CH ₃	CF ₃	H	Cl	H
I-498	O	NH	CH	CH ₃	CF ₃	H	H	OCH ₃
I-499	O	NH	CH	CH ₃	H	H	H	CH ₃
I-500	O	NH	CH	CH ₃	H	H	CH ₃	CH ₃
I-501	O	NH	CH	CH ₃	CH ₃	H	H	CH ₃
I-502	O	NH	CH	CH ₃	H	H	H	Et
I-503	O	NH	CH	CH ₃	CH ₂ CH ₃	H	H	H
I-504	O	NH	CH	CH ₃	H	CH ₂ CH ₃	H	H
I-505	O	NH	CH	CH ₃	F	piridin-3-ilo	H	H
I-506	O	NH	CH	CH ₃	OCH ₃	piridin-3-ilo	H	H
I-507	O	NH	CCH ₃	CH ₃	H	F	OCH ₃	F
I-508	O	NH	CF	CH ₃	H	F	OCH ₃	F
I-509	O	NH	CH	CH ₃	H	H	H	H
1-510	O	NH	CH	CH ₃	H	6-Cl-piridin-3-ilo	H	H
1-511	O	NH	CH	CH ₃	H		H	H
1-512	O	NH	CH	CH ₃	H		H	H
1-513	O	NH	CH	CH ₃	H		H	H
1-514	O	NH	CH	CH ₃	H	H	CH ₃	F
1-515	O	NH	CH	CH ₃	CH ₃	H	H	F
1-516	O	NH	CH	CH ₃	OCF ₂ H	H	CH ₃	H
1-517	O	NCH ₂ OP(O)(OH) ₂	CH	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H
1-518	O	NH	CH	CH ₃	H	H	CF ₃	CH ₃
1-519	O	NH	CH	CH ₃	C(O)CH ₃	H	H	F
I-520	O	NH	CH	CH ₃	H	H	H	Cl
I-521	O	NH	CH	CH ₃	CH ₃	H	H	Cl
I-522	O	NH	CCl	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	Cl
I-523	O	NH	CH	CH ₃		H	H	F

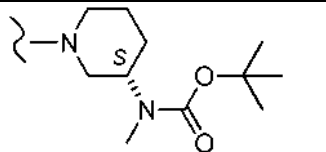
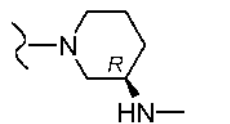
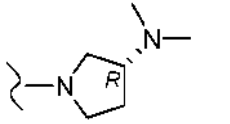
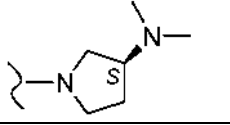
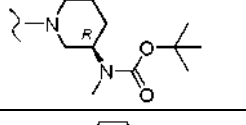
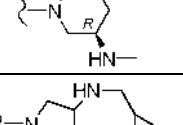
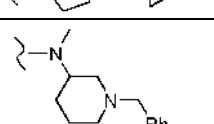
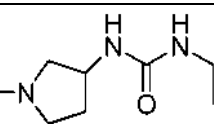
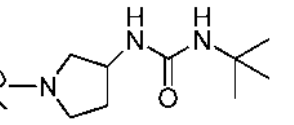
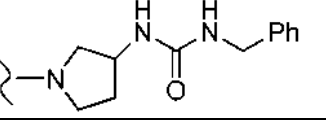
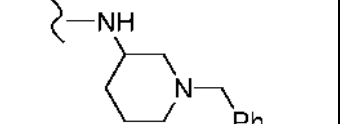
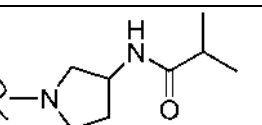
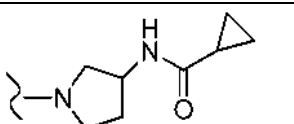

I-524	O	NCH ₂ OP(O)(O- <i>t</i> -Bu) ₂	CCl	CH ₃	CH ₃		CH ₃	CH ₃	H
I-525	O	NCH ₂ OP(O)(OH) ₂	CCl	CH ₃	CH ₃		CH ₃	CH ₃	H
I-526	O	NCH ₂ OP(O)(OH) ₂	CH	CH ₃	CH ₃		CH ₃	CH ₃	H
I-527	O	NH	CH	CH ₃	CH ₃		I	CH ₃	H
I-528	O	NCH ₂ OP(O)(ONa) ₂	CCl	CH ₃	CH ₃		CH ₃	CH ₃	H
I-529	O	NH	CH	CH ₃	OCH ₃		CH ₃	OCH ₃	H
I-530	O	NH	CH	CH ₃	CH ₃		CH ₃	H	F
I-531	O	NCH ₂ OP(O)(OH) ₂	CH	CH ₃	CH ₃		CH ₃	CH ₃	H
I-532	O	NH	CH	CH ₃	H		CH ₃	CF ₃	F
I-533	O	NH	CH	CH ₃	OCH ₃		H	H	F
I-534	O	NH	CH	CH ₃	CH ₃		CH ₃	CH ₃	F
I-535	O	NH	CH	CH ₃	OCH ₃		CH ₃	CH ₃	H
I-536	O	NCH ₂ OP(O)(OH) ₂	CCH ₃	CH ₃	OCH ₃		H	CH ₃	H
I-537	O	NH	CH	CH ₃	CH ₃		CH ₃	F	H
I-538	O	NCH ₂ OP(O)(ONa) ₂	CH	CH ₃	OCH ₃		F	CH ₃	H

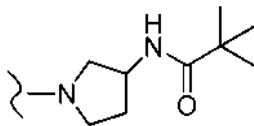
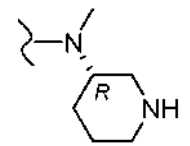
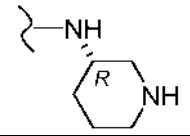
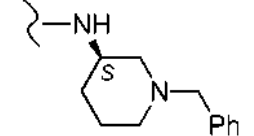
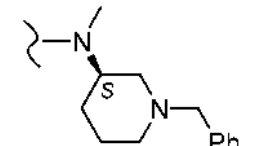
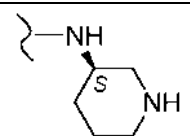
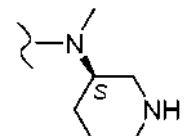
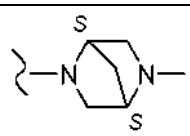
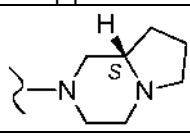
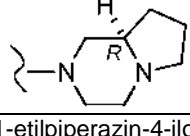
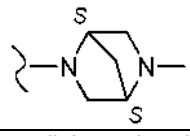
Tabla II								
Cpd	X	Y	Z ¹	R ^o	R ^{2a}	R ^{2b}	R ^{2c}	R ^{2d}
II-1	O	NH	CH	CH ₃	H	H	-N(CH ₃) ₂	H
II-2	O	NH	CH	CH ₃	H	H		H
II-3	O	NH	CH	CH ₃	H	H	1-metil-1,4-diazepan-4-ilo	H
II-4	O	N-(n-propil)	CH	CH ₃	H	H	1-metilpiperazin-4-ilo	H
II-5	O	N-(n-propil)	CH	CH ₃	H	H		H
II-6	O	NH	CH	CH ₃	H	H	4-metilpiperidin-1-ilo	H
II-7	O	N-(isopropil)	CH	CH ₃	H	H	1-metilpiperazin-4-ilo	H
II-8	O	NH	CH	CH ₃	H	H		H
II-9	O	NH	CH	CH ₃	H	H		H
II-10	O	NH	CH	CH ₃	H	H	piperazin-1-ilo	H
II-11	O	NH	CH	CH ₃	H	H		H
II-12	O	NH	CH	CH ₃	H	H		H
II-13	O	NH	CH	CH ₃	H	H	1-metilpiperazin-4-ilo	H
II-14	O	NH	CH	F	H	H	1-metilpiperazin-4-ilo	H
II-15	NH	NH	CH	CH ₃	H	H	1-metilpiperazin-4-ilo	H
II-16	NH	NH	CH	F	H	H	1-metilpiperazin-4-ilo	H
II-17	O	NH	CH	CH ₃	H	H	morfolin-4-ilo	H
II-18	O	NH	CH	F	H	H	morfolin-4-ilo	H
II-19	NH	NH	CH	F	H	H	morfolin-4-ilo	H
II-20	NCH ₃	NCH ₃	CH	CH ₃	H	H	1-metilpiperazin-4-ilo	H
II-21	NCH ₃	NCH ₃	CH	F	H	H	1-metilpiperazin-4-ilo	H
II-22	O	NCH ₃	CH	CH ₃	H	H	1-metilpiperazin-4-ilo	H
II-23	NCH ₃	O	CH	CH ₃	H	H	1-metilpiperazin-4-ilo	H
II-24	O	NCH ₃	CH	F	H	H	1-metilpiperazin-4-ilo	H
II-25	NH	O	CH	CH ₃	H	H	1-metilpiperazin-4-ilo	H
II-26	O	NH	CH	CH ₃	H	CH ₃	1-metilpiperazin-4-ilo	H
II-27	NH	NH	CH	CH ₃	H	CH ₃	1-metilpiperazin-4-ilo	H
II-28	O	NH	CH	CH ₃	H	CH ₃		H

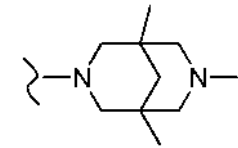
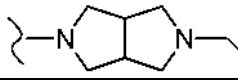
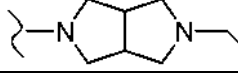
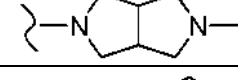
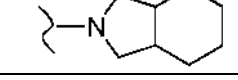
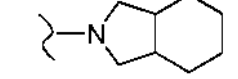
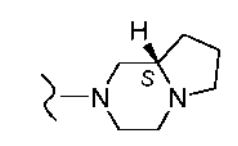
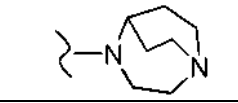
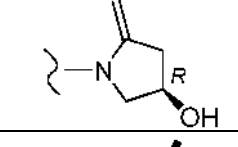
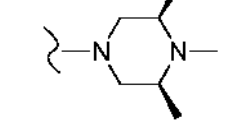
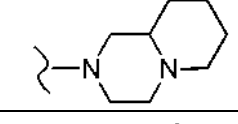
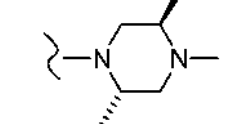
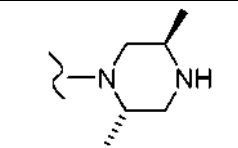
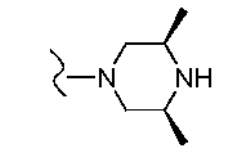
II-29	O	NH	CH	F	H	CH ₃		H
II-30	O	NH	CH	F	H	CH ₃	1-metilpiperazin-4-ilo	H
II-31	O	NH	CH	CH ₃	H	H		H
II-32	O	NH	CH	CH ₃	H	H		H
II-33	O	NH	CH	F	H	H		H
II-34	O	NH	CH	F	H	H		H
II-35	O	NH	CH	CH ₃	H	H	-N(H)-1-metilpiperidin-4-ilo	H
II-36	O	NH	CH	CH ₃	H	H	-N(H)-piperidin-4-ilo	H
II-37	O	NH	CH	CH ₃	H	H		H
II-38	O	NH	CH	CH ₃	H	H		H
II-39	O	NH	CH	CH ₃	H	CF ₃	1-metilpiperazin-4-ilo	H
II-40	O	NH	CH	CH ₃	H	F		H
II-41	O	NH	CH	CH ₃	H	H		H
II-42	O	NH	CH	CH ₃	H	H	H	H
II-43	O	NH	CH	CH ₃	H	H	S(O) ₂ CH ₃	H
II-44	O	NH	CH	CH ₃	H	H		H
II-45	O	NH	CH	CH ₃	H	H	-C(O)-piperazin-1-ilo	H
II-46	O	NH	CH	CH ₃	H	H		H
II-47	O	NH	CH	CH ₃	H	H		H

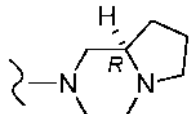
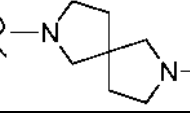
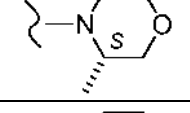
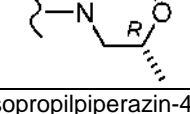
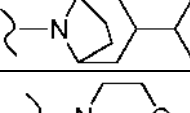
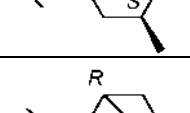
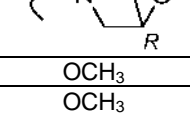
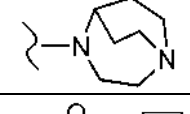
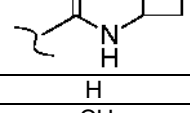
II-48	O	NH	CH	CH ₃	H	F		H
II-49	O	NH	CH	CH ₃	H	F		H
II-50	O	NH	CH	CH ₃	H	F		H
II-51	O	NH	CH	CH ₃	H	F		H
II-52	O	NH	CH	CH ₃	H	F		H
II-53	O	NH	CH	CH ₃	H	F		H
II-54	O	NH	CH	CH ₃	H	F		H
II-55	O	NH	CH	CH ₃	H	H		H
II-56	O	NH	CH	CH ₃	H	H		H
II-57	O	NH	CH	CH ₃	H	H		H
II-58	O	NH	CH	CH ₃	H	H		H
II-59	O	NH	CH	CH ₃	H	H	4,4-difluoropiperidin-1-ilo	H
II-60	O	NH	CH	CH ₃	H	H	4,4-dimetilpiperidin-1-ilo	H
II-61	O	NH	CH	CH ₃	H	CH ₃		H
II-62	O	NH	CH	CH ₃	H	CH ₃		H
II-63	O	NH	CH	CH ₃	H	CH ₃		H

II-64	O	NH	CH	CH ₃	H	CH ₃		H
II-65	O	NH	CH	CH ₃	H	CH ₃		H
II-66	O	NH	CH	CH ₃	H	CH ₃		H
II-67	O	NH	CH	CH ₃	H	CH ₃		H
II-68	O	NH	CH	CH ₃	H	CH ₃		H
II-69	O	NH	CH	CH ₃	H	CH ₃		H
II-70	O	NH	CH	CH ₃	H	H		H
II-71	O	NH	CH	CH ₃	H	H	pirrolidin-1-ilo	H
II-72	O	NH	CCH ₃	CH ₃	H	H	1-metilpiperazin-4-ilo	H
II-73	O	NH	CCH ₃	CH ₃	H	H	morfolin-4-ilo	H
II-74	O	NH	CH	CH ₃	H	H	-N(H)CH ₂ -ciclopropil	H
II-75	O	NH	CF	CH ₃	H	H	1-metilpiperazin-4-ilo	H
II-76	O	NH	CF	CH ₃	H	H	morfolin-4-ilo	H
II-77	O	NH	CH	CH ₃	H	Br	H	H
II-79	O	NCH ₃	CH	CH ₃	H	H	-N(H)S(O) ₂ CH ₃	H
II-80	O	NH	CH	CH ₃	H	H		H
II-81	O	NH	CH	CH ₃	H	H		H
II-82	O	NH	CH	CH ₃	H	H		H
II-83	O	NH	CH	CH ₃	H	H		H
II-84	O	NH	CH	CH ₃	H	H		H
II-85	O	NH	CH	CF ₃	H	H	1-metilpiperazin-4-ilo	H
II-86	O	NH	CH	CH ₃	H	H		H

11-87	O	NH	CH	CH ₃	H	H		H
11-88	O	NH	CH	CH ₃	H	H		H
11-89	O	NH	CH	CH ₃	H	H		H
11-90	O	NH	CH	CH ₃	H	H		H
11-91	O	NH	CH	CH ₃	H	H		H
II-92	O	NH	CH	CH ₃	H	H		H
II-94	O	NH	CH	CH ₃	H	H		H
II-95	O	NH	CH	CH ₃	H	H		H
II-96	O	NH	CH	CH ₃	H	H		H
II-97	O	NH	CH	CH ₃	H	H		H
II-98	O	NH	CH	CH ₃	H	H		H
II-99	O	NH	CH	CH ₃	H	H		H
II-100	O	NH	CH	CH ₃	H	H		H
II-101	O	NH	CH	CH ₃	H	H		H

II-102	O	NH	CH	CH ₃	H	H		H
II-103	O	NH	CH	CH ₃	H	H		H
II-104	O	NH	CH	CH ₃	H	H		H
II-105	O	NH	CH	CH ₃	H	H		H
II-106	O	NH	CH	CH ₃	H	H		H
II-107	O	NH	CH	CH ₃	H	H		H
II-108	O	NH	CH	CH ₃	H	H		H
II-109	O	NH	CH	CH ₃	H	CF ₃		H
II-110	O	NH	CH	CH ₃	H	CF ₃	1-etilpiperazin-4-ilo	H
II-111	O	NH	CH	CH ₃	H	F	1-metilpiperazin-4-ilo	H
II-112	O	NH	CH	CH ₃	H	F		H
II-113	O	NH	CH	CH ₃	H	F		H
II-114	O	NH	CH	CH ₃	H	F	1-etilpiperazin-4-ilo	H
II-115	O	NH	CH	CH ₃	H	CN		H
II-116	O	NH	CH	CH ₃	H	Cl	1-metilpiperazin-4-ilo	H

II-117	O	NH	CH	CH ₃	H	H		H
11-118	O	NH	CH	CH ₃	H	Cl		H
II-119	O	NH	CH	CH ₃	H	CF ₃		H
11-120	O	NH	CH	CH ₃	H	H		H
II-121	O	NH	CH	CH ₃	H	H		H
II-122	O	NH	CH	CH ₃	H	Cl		H
II-123	O	NH	CH	CH ₃	H	H	-OCH ₃	H
II-124	O	NH	CH	CH ₃	H	CF ₃		H
II-125	O	NH	CH	CH ₃	H	F		H
II-126	O	NH	CH	CH ₃	H	H		H
II-127	O	NH	CH	CH ₃	H	H		H
II-128	O	NH	CH	CH ₃	H	H		H
II-129	O	NH	CH	CH ₃	H	H		H
II-130	O	NH	CH	CH ₃	H	H		H
II-131	O	NH	CH	CH ₃	H	H		H

II-132	O	NH	CH	CH ₃	H	H		H
II-133	O	NH	CH	CH ₃	H	H		H
II-134	O	NH	CH	CH ₃	H	H		H
II-135	O	NH	CH	CH ₃	H	H		H
II-136	O	NH	CH	CH ₃	H	H	1-isopropilpiperazin-4-ilo	H
II-137	O	NH	CH	CH ₃	H	H		H
II-138	O	NH	CH	CH ₃	H	H		H
II-139	O	NH	CH	CH ₃	H	H		H
11-140	O	NH	CH	CH ₃	H	OCH ₃	OCH ₃	H
II-141	O	NH	CH	CH ₃	H	OCH ₃	OCH ₃	H
II-142	O	NH	CH	CH ₃	H	H	OCH ₂ CH ₂ OH	H
II-143	O	NH	CH	CH ₃	CH ₃	H	1 -metilpiperazin-4-ilo	H
II-144	O	NH	CH	CH ₃	H	H	OCH(CH ₃) ₂	H
II-145	O	NH	CH	CH ₃	H	H	OCH ₂ CH ₂ OCH ₃	H
11-146	O	NH	CH	CH ₃	H	H	OC(CH ₃) ₂ C(O)NH ₂	H
II-147	O	NH	CH	CH ₃	H	CF 3	OCH ₃	H
11-148	O	NH	CH	CH ₃	H	H	OCH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	H
II-149	O	NH	CH	CH ₃	H	H	OCH ₂ CH ₂ CH ₂ OCH ₃	H
II-150	O	NH	CH	CH ₃	H	Cl		H
II-151	O	NH	CH	CH ₃	H	H		H
II-152	O	NH	CH	CH ₃	H	OCH ₃	H	H
II-153	O	NH	CH	CH ₃	H	CH ₃	CH ₃	H

ES 2 555 491 T3

Cpd	Y	R ³	R ^a o R ^b
III-1	NH	H	H
III-2	NH	H	OH
m-3	NH	H	CO ₂ - <i>t</i> -Bu
III-4	NH	H	CH ₃
III-5	NH	H	CH ₂ CH ₃
III-6	NH	H	n-propilo
III-7	NH	H	CH ₂ -ciclopropilo
III-8	NH	H	CH ₂ -isopropilo
III-9	NH	H	CH ₂ -CH ₂ -isopropil
III-10	NH	H	CH ₂ -ciclopentilo
III-11	NH	H	CH ₂ -(biciclo[2.2.1]hept-5-en-2-il)
III-12	NH	H	C(O)CH ₃
III-13	NC(O)- <i>t</i> -Bu	C(O)- <i>t</i> -Bu	C(O)- <i>t</i> -Bu
III-14	NH	H	S(O) ₂ CH ₃

Tabla IV	
Cpd	$A-(R^2)_p$
IV-1	
IV-2	
IV-3	
IV-4	
IV-5	
IV-6	
IV-7	
IV-8	
IV-9	
IV-10	

Tabla IV	
Cpd	$A-(R^2)_p$
IV-11	
IV-12	
IV-13	
IV-14	
IV-15	
IV-16	
IV-17	
IV-18	

Tabla IV	
Cpd	
IV-19	
IV-20	
IV-21	
IV-22	
IV-23	
IV-24	
IV-25	
IV-26	
IV-27	
IV-28	

Tabla IV	
Cpd	
IV-29	
IV-30	
IV-31	
IV-32	
IV-33	
IV-34	
IV-35	
IV-36	
IV-37	
IV-38	

Tabla IV	
Cpd	
IV-39	
IV-40	
IV-41	
IV-42	
IV-43	
IV-44	
IV-45	
IV-46	
IV-47	
IV-48	

Tabla IV	
Cpd	
IV-49	
IV-50	
IV-51	
IV-52	
IV-53	
IV-54	
IV-55	
IV-56	
IV-57	
IV-58	

Tabla IV		Tabla IV	
Cpd		Cpd	
IV-59		IV-63	
IV-60		IV-64	
IV-61			
IV-62			

Profármacos

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

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

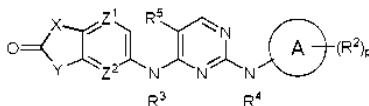
30 En los profármacos, cualquier resto funcional disponible puede enmascararse con un progrupo para proporcionar un profármaco. Los grupos funcionales dentro del compuesto de 2,4-pirimidindiamina que pueden enmascararse con progrupos para su inclusión en un prorrasto incluyen, pero no se limitan a, aminas (primarias y secundarias), hidroxilos, sulfanilos (tioles) y carboxilos. En la técnica se conoce una amplia variedad de progrupos, así como los prorrastos resultantes, adecuados para enmascarar grupos funcionales en el compuesto de 2,4-pirimidindiamina activo para proporcionar profármacos. Por ejemplo, puede enmascararse un grupo funcional hidroxilo como un prorrasto sulfonato, éster o carbonato, que puede hidrolizarse *in vivo* para proporcionar el grupo hidroxilo. Puede enmascararse un grupo funcional amino como un prorrasto amida, carbamato, imina, urea, fosfenilo, fosforilo o

sulfenilo, que puede hidrolizarse *in vivo* para proporcionar el grupo amino. Puede enmascarse un grupo carboxilo como un proreosto éster (incluyendo sililésteres y tioésteres), amida, o hidrazida, que puede hidrolizarse *in vivo* para proporcionar el grupo carboxilo. Otros ejemplos específicos de progrupos adecuados y sus proreostos respectivos resultarán evidentes para los expertos en la técnica. Todos estos progrupos, solos o en combinaciones, pueden incluirse en los profármacos.

En alguno de los compuestos 2,4-pirimidindiamina, el/los progrupo(s) puede(n) unirse a cualquier amina primaria o secundaria disponible, incluyendo, por ejemplo, el átomo de nitrógeno N2 de la 2,4-pirimidindiamina, el átomo de nitrógeno N4 de la 2,4-pirimidindiamina, y/o un átomo de nitrógeno primario o secundario incluido en un sustituyente en la 2,4-pirimidindiamina.

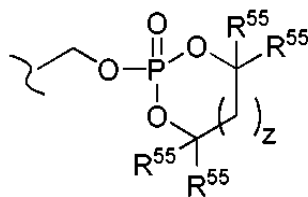
Tal como se indicó anteriormente, la identidad del progrupo no es crítica, siempre que pueda metabolizarse en las condiciones de uso deseadas, por ejemplo, en las condiciones ácidas encontradas en el estómago y/o mediante enzimas encontradas *in vivo*, para proporcionar un grupo biológicamente activo,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

Un progrupo particularmente útil empleado en el compuesto ejemplar dado a conocer es $-\text{CH}_2\text{OP}(\text{OH})_2$ así como ésteres, ésteres de ácido mixtos y sales del mismo. En algunas realizaciones el progrupo $-\text{CH}_2\text{OP}(\text{OH})_2$ se une por medio de un átomo de nitrógeno, anular o no, de la molécula precursora. Puede haber más de un progrupo de este tipo.. Puede haber más de uno de tal progrupo. Por lo tanto, una realización es un compuesto de fórmula I,



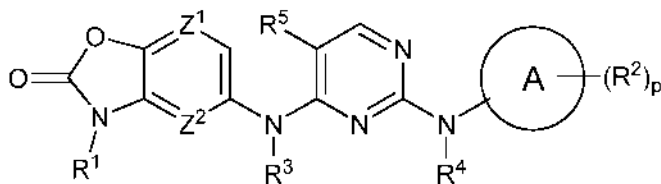
I

o un solvato de los mismos, en la que A, X, Y, Z¹, Z², R², R³, R⁴, R⁵ y p son como se describe en el presente documento anteriormente, y al menos uno de R¹ (cuando esté presente), R³ y R⁴ es R⁵⁰; en la que R⁵⁰ es $-\text{CH}_2\text{OP}(\text{O})(\text{OR}^{11})_2$; cada R¹¹ es independientemente para cada aparición H, alquilo C₁₋₆ o un grupo catiónico monovalente, o dos R¹¹, junto con los átomos a los que están unidos, forman un grupo fosfato cíclico de 4-8 miembros



en el que cada R⁵⁵ es independientemente para cada aparición H, alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, heteroalíclico opcionalmente sustituido de 3-8 miembros, arilo C₆₋₁₄ opcionalmente sustituido, arilalquilo C₇₋₂₀ opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido de 5-14 miembros o heteroarilalquilo opcionalmente sustituido de 6-15 miembros; z es 0, 1, 2 o 3; o dos R¹¹ juntos representan un grupo catiónico orgánico o inorgánico divalente, en el que los grupos catiónicos inorgánicos ejemplares incluyen los seleccionados entre Ba²⁺, Bi²⁺, Ca²⁺, Cu²⁺, Mg²⁺, Ni²⁺, Sr²⁺ y Zn²⁺.

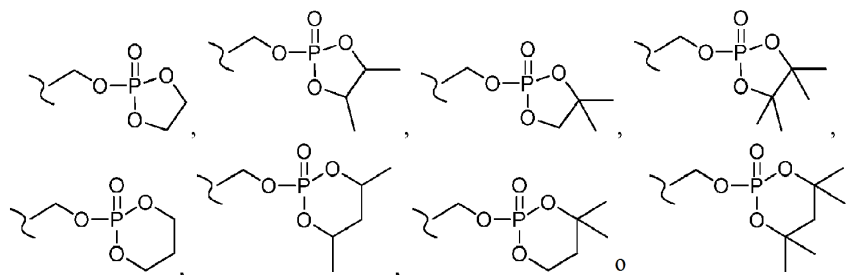
Otra realización de los compuestos descritos actualmente incluye compuestos de fórmula III



III

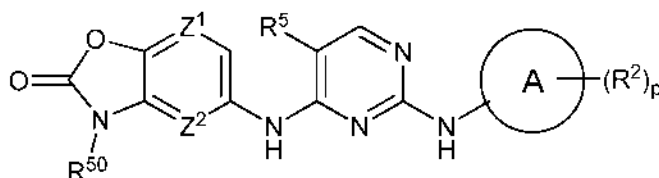
o solvatos de los mismos, en la que A, Z¹, Z², R², R³, R⁴, R⁵ y p son como se describe en el presente documento anteriormente, y al menos uno de R¹, R³ y R⁴ es R⁵⁰; en el que R⁵⁰ es $-\text{CH}_2\text{OP}(\text{O})(\text{OR}^{11})_2$; cada R¹¹ es

independientemente para cada aparición H, alquilo C₁₋₆ o un grupo catiónico monovalente, o dos R¹¹, junto con los átomos a los que están unidos, forman un grupo fosfato cíclico de 5 o 6 miembros, en el que -CH₂OP(O)(OR¹¹)₂ es



5 o dos R¹¹ juntos representan un grupo catiónico divalente farmacéuticamente aceptable, que incluye a modo de ejemplo los seleccionados entre Ca²⁺, Mg²⁺ y Zn²⁺.

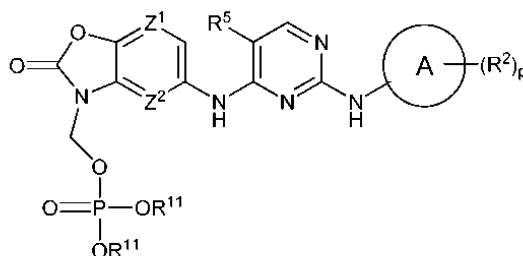
Otra realización es un compuesto de fórmula IV



IV

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

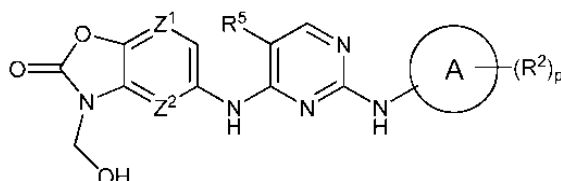
15 Otra realización es un compuesto de fórmula V



V

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

25 Aunque no pretende unirse por ninguna teoría de operación particular, se cree que los progrupos -CH₂OP(O)(OR¹¹)₂, por ejemplo, de acuerdo con la fórmula V, para metabolizar compuestos activos a través del correspondiente intermedio de hidroximetilamina ilustrado a continuación:



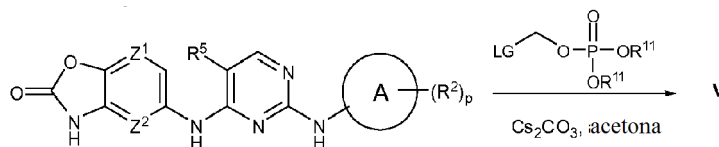
30 Tales compuestos de hidroximetilamina, aunque son típicamente aislables en condiciones controladas, se conoce que son inestables en condiciones fisiológicas y diversos intervalos de pH en los que se hidrolizan *in vivo* para producir formaldehído y la sustancia fármaco activa. Basándose en esta observación, compuestos, tales como los de fórmula V, incluyen progrupos hidroximetilo que pueden metabolizarse *in vivo*, por ejemplo mediante las condiciones

ácidas del estómago y/o mediante enzimas presentes en el tracto digestivo u otros órganos y/o tejidos o fluidos con el cuerpo, para producir la sustancia fármaco activa 2,4-pirimidindiamina.

5 Por otra parte, se espera que el amino y tio análogos de estas hidroximetilaminas, sean igualmente inestables en condiciones fisiológicas y también se hidrolizan *in vivo* en vivo en el fármaco activo 2,4-pirimidindiamina. Por consiguiente, los compuestos de la invención incluyen los compuestos tiol correspondientes. Los compuestos de la invención incluyen aquellos en los que la amina primaria, tiol y grupos hidroxilo se enmascaran con grupos "protectores" que se retiran en condiciones fisiológicas de uso para producir los compuestos hidroximetilo, tiolmetilo y aminometilo correspondientes, es decir, con estos "grupos protectores" estos compuestos harán igualmente profármacos adecuados.

15 La idoneidad de cualquier progrupo en particular para un modo de administración deseado puede confirmarse en ensayos bioquímicos. Por ejemplo, si un profármaco se administra mediante inyección en un tejido u órgano en particular y se conocen las identidades de las diversas enzima(s) expresadas en el tejido u órgano, el profármaco particular puede probarse para el metabolismo en ensayos biológicos con las enzima(s) aisladas. Como alternativa, el profármaco particular puede probarse para el metabolismo en el compuesto activo 2,4-pirimidindiamina con tejidos y/o extractos orgánicos. Usando tejidos y/o extractos orgánicos puede ser de conveniencia particular cuando la(s) identidad(es) de las enzimas expresadas en los tejidos u órganos diana son desconocidos o en los casos cuando las enzimas aisladas no están convenientemente disponibles. Los expertos serán capaces de seleccionar fácilmente los progrupos que tienen propiedades metabólicas (tal como cinéticas) adecuadas para aplicaciones particulares usando tales pruebas *in vitro*. Los profármacos específicos también podrían probarse para metabolismos adecuados en modelos animales *in vitro*.

25 Los compuestos de la invención que portan el progrupo $-\text{CH}_2\text{OP}(\text{O})(\text{OR}^{11})_2$ pueden sintetizarse, por ejemplo, como se representa a continuación para los compuestos de fórmula V.



30 Típicamente, el protón en el NH del anillo de oxazolidinona puede alquilarse selectivamente con el reactivo fosfonato apropiado, en el que LG es un grupo saliente adecuado para formar compuestos de la invención, en este caso de fórmula V. La descripción adicional de cómo hacer progrupos de fórmula $-\text{CH}_2\text{OP}(\text{O})(\text{OR}^{11})_2$ como se describe en el presente documento se enseña específicamente en la Patente de Estados Unidos n.º 7.449.458, titulada "Pirimidinediamine Prodrugs and their Uses."

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

50 Tal como entenderá un experto habitual en la materia, determinados átomos aparecen en más de una forma isotópica. Por ejemplo el hidrógeno aparece como protio (^1H), deuterio (^2H) y tritio (^3H), y el carbono aparece de manera natural como tres isótopos diferentes, ^{12}C , ^{13}C y ^{14}C . Por tanto las fórmulas dadas a conocer en el presente documento incluye compuestos que tienen una o más formas isotópicas diferentes de determinados elementos, incluyendo hidrógeno y carbono. En una realización de la descripción, los compuestos dados a conocer en el presente documento se proporcionan en una forma isotópicamente enriquecida. En ejemplos particulares, compuestos de fórmula I están enriquecidos en deuterio en relación con protio.

El deuterio tiene una abundancia natural de aproximadamente el 0,015 %. Por consiguiente, para aproximadamente cada 6.500 átomos de hidrógeno que se producen en la naturaleza, hay un átomo de deuterio. En el presente

documento se dan a conocer compuestos enriquecidos en deuterio en una o más posiciones. Por tanto, los compuestos que contienen deuterio de la descripción tienen deuterio en una o más posiciones (si puede ser el caso) en una abundancia de más del 0,015 %.

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

10 En otras realizaciones, un compuesto de fórmula I tiene un factor de enriquecimiento isotópico para cada átomo de deuterio designado de al menos 3500 (incorporación de deuterio del 52,5 % en cada átomo de deuterio designado), al menos 4000 (incorporación de deuterio del 60 %), al menos 4500 (incorporación de deuterio del 67,5 %), al menos 5000 (incorporación de deuterio del 75 %), al menos 5500 (incorporación de deuterio del 82,5 %), al menos 6000 (incorporación de deuterio del 90 %), al menos 6333,3 (incorporación de deuterio del 95 %), al menos 6466,7 (incorporación de deuterio del 97 %), al menos 6600 (incorporación de deuterio del 99 %), o al menos 6633,3 (incorporación de deuterio del 99,5 %).

Composiciones farmacéuticas

20 Otra realización es una composición farmacéutica que incluye un compuesto tal como se describió en cualquiera de las realizaciones anteriormente. Las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento pueden fabricarse por medio de procedimientos convencionales de mezclado, disolución, granulación, preparación de grageas, levigación, emulsiónamiento, encapsulación, atrapamiento o liofilización. Las composiciones pueden formularse de manera convencional usando uno o más portadores, diluyentes, excipientes o adyuvantes fisiológicamente aceptables que facilitan el procesamiento del compuesto activo en preparaciones que pueden usarse farmacéuticamente.

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

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

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

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

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

65

- Los compuestos de 2,4-pirimidindiamina puede administrarse mediante vías de administración oral, parenteral (por ejemplo, intramuscular, intraperitoneal, intravenosa, ICV, inyección o infusión intracisternal, inyección subcutánea o implante), mediante inhalación de pulverización nasal, vaginal, rectal, sublingual, uretral (por ejemplo, supositorio uretral) o tópica (por ejemplo, gel, pomada, crema, aerosol, etc.) y pueden formularse, solos o juntos, en formulaciones unitarias de dosificación adecuadas que contienen portadores, adyuvantes, excipientes y vehículos farmacéuticamente aceptables convencionales no tóxicos apropiados para cada vía de administración. Además del tratamiento de animales de sangre caliente tales como ratones, ratas, caballos, ganado, ovejas, perros, gatos y monos, los compuestos descrito en el presente documento puede ser eficaz en seres humanos.
- La administración de los compuestos descritos en el presente documento, o sus sales farmacéuticamente aceptables, en forma pura o en una composición farmacéutica apropiada, puede realizarse por medio de cualquiera de los modos de administración o agentes aceptados que sirven para utilidades similares. Por tanto, la administración puede ser, por ejemplo, por vía oral, por vía nasal, por vía parenteral (intravenosa, intramuscular o subcutánea), por vía tópica, por vía transdérmica, por vía intravaginal, por vía intravesical, por vía intracisternal o por vía rectal, en forma de formas farmacéuticas sólidas, semisólidas, polvo liofilizado o líquidas, tales como por ejemplo, comprimidos, supositorios, píldoras, cápsulas de gelatina duras y blandas elásticas, polvos, disoluciones, suspensiones, o aerosoles, o similares, preferentemente en formas farmacéuticas unitarias adecuadas para administración simple de dosificaciones precisas.
- Para la administración tópica, los compuestos de la invención pueden formularse como disoluciones, geles, pomadas, cremas, suspensiones, etc., tal como se conocen bien en la técnica. Tales formulaciones pueden incluirse en un parche u otra formulación o sistema de administración transdérmica, por ejemplo, una formulación con ingredientes diseñados específicamente para ayudar al transporte del compuesto a través de la piel y al interior de los tejidos corporales.
- Las formulaciones sistémicas incluyen las diseñadas para la administración mediante inyección (por ejemplo, inyección subcutánea, intravenosa, intramuscular, intratecal o intraperitoneal) así como las diseñadas para la administración transdérmica, transmucosal oral o pulmonar.
- Las preparaciones inyectables útiles incluyen suspensiones, disoluciones o emulsiones estériles del/de los compuesto(s) activo(s) en vehículos acuosos u oleosos. Las composiciones también pueden contener agentes de formulación, tales como agentes de suspensión, estabilizantes y/o de dispersión. Las formulaciones para inyección pueden presentarse en forma farmacéutica unitaria, por ejemplo, en ampollas o en envases multidosis, y pueden contener conservantes añadidos.
- Alternativamente, la formulación inyectable puede proporcionarse en forma de polvo para su reconstitución con un vehículo adecuado, incluyendo pero sin limitarse a agua libre de pirógenos estéril, tampón y disolución de dextrosa, antes de su uso. Para este fin, el compuesto o compuestos activo puede secarse mediante cualquier técnica conocida en la materia, tal como liofilización, y reconstituirse antes de su uso.
- Para la administración transmucosal, se usan penetrantes apropiados para que la barrera sea permeable en la formulación. En la técnica se conocen tales penetrantes.
- Para la administración oral, las composiciones farmacéuticas pueden tomar la forma de, por ejemplo, pastillas para chupar, comprimidos o cápsulas preparadas por medios convencionales con excipientes farmacéuticamente aceptables tales como aglutinantes (por ejemplo, almidón de maíz pregelatinizado, polivinilpirrolidona o hidroxipropilmetilcelulosa); cargas (por ejemplo, lactosa, celulosa microcristalina o hidrogenofosfato de calcio); lubricantes (por ejemplo, estearato de magnesio, talco o sílice); disgregantes (por ejemplo, almidón de patata o glicolato sódico de almidón); o agentes humectantes (por ejemplo, laurilsulfato de sodio). Los comprimidos pueden recubrirse mediante métodos bien conocidos en la técnica con, por ejemplo, azúcares, películas o recubrimientos entéricos. Adicionalmente, las composiciones farmacéuticas que contienen el compuesto de la invención en una forma adecuada para su uso oral también pueden incluir, por ejemplo, trociscos, pastillas para chupar, suspensiones acuosas u oleosas, polvos o gránulos dispersables, emulsiones, cápsulas duras o blandas, o jarabes o elixires. Las composiciones previstas para su uso oral pueden prepararse según cualquier método conocido en la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas, y tales composiciones pueden contener uno o más agentes incluyendo agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes colorantes y agentes conservantes con el fin de proporcionar preparaciones farmacéuticamente agradables. Los comprimidos contienen el compuesto de la invención mezclado con excipientes farmacéuticamente aceptables no tóxicos que son adecuados para la fabricación de comprimidos. Estos excipientes pueden ser por ejemplo, diluyentes inertes, tales como carbonato de calcio, carbonato de sodio, lactosa, fosfato de calcio o fosfato de sodio; agentes de granulación y disgregación (por ejemplo, almidón de maíz o ácido algínico); agentes de unión (por ejemplo almidón, gelatina o goma arábiga); y agentes lubricantes (por ejemplo, estearato de magnesio, ácido esteárico o talco). Los comprimidos pueden dejarse sin recubrir o pueden recubrirse mediante técnicas conocidas para retrasar la disgregación y absorción en el tracto gastrointestinal y de esta manera proporcionar una acción sostenida a lo largo de un periodo más largo. Por ejemplo, puede emplearse un material de retraso en el tiempo tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo. También pueden recubrirse mediante las técnicas descritas en las patentes de Estados Unidos n.º 4.256.108; 4.166.452; y 4.265.874

para formar comprimidos terapéuticos osmóticos para liberación controlada. Las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento también pueden estar en forma de emulsiones de aceite en agua.

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

15 Las preparaciones para la administración oral pueden formularse adecuadamente para conferir liberación controlada del compuesto activo, tal como se conoce bien.

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

20 Para la administración nasal o la administración por inhalación o insuflación, el compuesto de la invención puede administrarse de manera conveniente en forma de una pulverización en aerosol a partir de envases a presión o un nebulizador con el uso de un propelente adecuado (por ejemplo, diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, fluorocarbonos, dióxido de carbono, u otro gas adecuado). En el caso de un aerosol presurizado, la unidad de dosificación puede determinarse proporcionando una válvula para administrar una cantidad medida. Las cápsulas y los cartuchos para su uso en un inhalador o insuflador (por ejemplo, cápsulas y cartuchos que incluyen gelatina) pueden formularse conteniendo una mezcla de polvo del compuesto y una base de polvo adecuada tal como lactosa o almidón.

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

45 Los compuestos de 2,4-pirimidindiamina descritos pueden usarse para fabricar una composición o medicamento, incluyendo medicamentos adecuados para la administración rectal o uretral. Además en el presente documento se contemplan específicamente métodos para fabricar composiciones que incluyen los compuestos de 2,4-pirimidindiamina dados a conocer en el presente documento en una forma que es adecuada para la administración uretral o rectal, incluyendo supositorios.

50 Para su uso tópico, pueden emplearse cremas, pomadas, gelatinas, geles, disoluciones, suspensiones, etc., que contienen los compuestos de 2,4-pirimidindiamina. En determinadas realizaciones, los compuestos de 2,4-pirimidindiamina pueden formularse para la administración tópica con polietilenglicol (PEG). Estas formulaciones pueden incluir opcionalmente componentes farmacéuticamente aceptables adicionales tales como diluyentes, estabilizantes y/o adyuvantes. En realizaciones particulares, las formulaciones tópicas se formulan para el tratamiento de estados alérgicos y/o estados cutáneos incluyendo psoriasis, dermatitis por contacto y dermatitis atópica, entre otros descritos en el presente documento.

55 Los compuestos dados a conocer en el presente documento de 2,4-pirimidindiamina pueden usarse para fabricar una composición o un medicamento, incluyendo medicamentos adecuados para la administración tópica. Por consiguiente, se contemplan específicamente métodos para fabricar composiciones que incluyen compuestos de 2,4-pirimidindiamina en una forma que es adecuada para la administración tópica.

60 Los compuestos dados a conocer en el presente documento de 2,4-pirimidindiamina también pueden administrarse mediante cualquiera de una variedad de dispositivos y métodos de inhalación conocidos en la técnica, incluyendo, por ejemplo: la Patente de Estados Unidos n.º 6.241.969; la Patente de Estados Unidos n.º 6.060.069; la Patente de Estados Unidos n.º 6.238.647; la Patente de Estados Unidos n.º 6.335.316; la Patente de Estados Unidos n.º 5.364.838; la Patente de Estados Unidos n.º 5.672.581; los documentos WO 96/32149; WO 95/24183; la Patente de Estados Unidos n.º 5.654.007; la Patente de Estados Unidos n.º 5.404.871; la Patente de Estados Unidos n.º

5.672.581; la Patente de Estados Unidos n.º 5.743.250; la Patente de Estados Unidos n.º 5.419.315; la Patente de Estados Unidos n.º 5.558.085; el documento WO 98/33480; la Patente de Estados Unidos n.º 5.364.833; la Patente de Estados Unidos n.º 5.320.094; la Patente de Estados Unidos n.º 5.780.014; las patentes estadounidenses n.º 5.658.878; 5.518.998; 5.506.203; la Patente de Estados Unidos n.º 5.661.130; la Patente de Estados Unidos n.º 5.655.523; la Patente de Estados Unidos n.º 5.645.051; la Patente de Estados Unidos n.º 5.622.166; la Patente de Estados Unidos n.º 5.577.497; la Patente de Estados Unidos n.º 5.492.112; la Patente de Estados Unidos n.º 5.327.883; la Patente de Estados Unidos n.º 5.277.195; la solicitud de Patente de Estados Unidos n.º 20010041190; la solicitud de Patente de Estados Unidos n.º 20020006901; y la solicitud de Patente de Estados Unidos n.º 20020034477.

Incluidos entre los dispositivos que pueden usarse para administrar ejemplos particulares de los compuestos de 2,4-pirimidindiamina están aquellos bien conocidos en la técnica, tal como inhaladores de dosis medida, nebulizadores de líquido, inhaladores de polvo seco, pulverizadores, vaporizadores térmicos, y similares. Otra tecnología adecuada para la administración de compuestos particulares de 2,4-pirimidindiamina incluye aplicadores de aerosol electrohidrodinámicos.

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

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

Las formulaciones de compuestos de 2,4-pirimidindiamina para la administración desde un inhalador de polvo seco pueden incluir normalmente un polvo seco finamente dividido que contiene compuestos de 2,4-pirimidindiamina, pero el polvo también puede incluir un agente de carga, tampón, portador, excipiente, otro aditivo, o similares. Los aditivos pueden incluirse en una formulación de polvo seco de compuestos de 2,4-pirimidindiamina, por ejemplo, para diluir el polvo según se requiera para la administración desde el inhalador de polvo particular, para facilitar el procesamiento de la formulación, para proporcionar propiedades de polvo ventajosas a la formulación, para facilitar la dispersión del polvo desde el dispositivo de inhalación, para estabilizar la formulación (por ejemplo, antioxidantes o tampones), para proporcionar sabor a la formulación, o similares. Los aditivos típicos incluyen mono, di y polisacáridos; alcoholes de azúcar y otros polioles, tales como, por ejemplo, lactosa, glucosa, rafinosa, melecitosa, lactitol, maltitol, trehalosa, sacarosa, manitol, almidón, o combinaciones de los mismos; tensioactivos, tales como sorbitoles, difosfatidilcolina, o lecitina; y similares.

Ejemplos de los compuestos 2,4-pirimidindiamina dados a conocer actualmente también pueden ser adecuados para la administración mediante inhalación. Por ejemplo, los compuestos de 2,4-pirimidindiamina dados a conocer actualmente pueden usarse para fabricar una composición o un medicamento, incluyendo medicamentos adecuados para la administración mediante inhalación. Por consiguiente, la presente descripción incluye métodos para fabricar composiciones que incluyen los compuestos de 2,4-pirimidindiamina dados a conocer actualmente en una forma que es adecuada para la administración, incluyendo administración mediante inhalación. Por ejemplo, puede fabricarse una formulación de polvo seco de varias maneras, usando técnicas convencionales, tales como se describen en cualquiera de las publicaciones mencionadas anteriormente e incorporadas expresamente en el presente documento como referencia, y, por ejemplo, Baker, *et al.*, la Patente de Estados Unidos n.º 5.700.904. Pueden prepararse partículas en el intervalo de tamaño apropiado para la deposición máxima en las vías respiratorias inferiores micronizando, moliendo, o similares. Puede fabricarse una formulación líquida disolviendo uno o más de los compuestos de 2,4-pirimidindiamina actualmente en un disolvente adecuado, tal como agua, a un pH apropiado, incluyendo tampones u otros excipientes.

Para la administración ocular, el compuesto de la invención puede formularse como disolución, emulsión, suspensión, etc., adecuada para la administración al ojo. La administración al ojo es una exposición generalmente

por vía tópica del ojo a la formulación, pero también incluye inyección en el ojo si es necesario. En la técnica se conoce una variedad de vehículos adecuados para administrar los compuestos al ojo. Ejemplos no limitativos específicos se describen en la Patente de Estados Unidos n.º 6.261.547; la Patente de Estados Unidos n.º 6.197.934; la Patente de Estados Unidos n.º 6.056.950; la Patente de Estados Unidos n.º 5.800.807; la Patente de Estados Unidos n.º 5.776.445; la Patente de Estados Unidos n.º 5.698.219; la Patente de Estados Unidos n.º 5.521.222; la Patente de Estados Unidos n.º 5.403.841; la Patente de Estados Unidos n.º 5.077.033; la Patente de Estados Unidos n.º 4.882.150; y la Patente de Estados Unidos n.º 4.738.851.

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

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

En un aspecto, las composiciones para la administración ocular de los compuestos de 2,4-pirimidindiamina dados a conocer actualmente contienen opcionalmente un tensioactivo, un polímero estabilizador, o ambos. Los tensioactivos se emplean en determinadas composiciones para facilitar la administración de concentraciones más altas del compuesto de 2,4-pirimidindiamina. Tales tensioactivos pueden funcionar solubilizando el compuesto. Los tensioactivos a modo de ejemplo incluyen polisorbato, poloxámero, estearato de polioxilo 40, aceite de ricino polioxilo, tiloxapol, Triton y monolaurato de sorbitano. En determinadas realizaciones el tensioactivo se selecciona de Triton X114, tiloxapol y combinaciones de los mismos. Todavía en otra realización de composiciones para la administración ocular, el polímero estabilizador es carbómero 974p.

Para la administración prolongada, los compuestos de la invención pueden formularse como una preparación de depósito para la administración mediante implantación o inyección intramuscular. El principio activo puede formularse con materiales poliméricos o hidrófobos adecuados (por ejemplo, como una emulsión en un aceite aceptable) o resinas de intercambio iónico, o como derivados moderadamente solubles (por ejemplo, como una sal moderadamente soluble). Alternativamente, pueden usarse sistemas de administración transdérmica fabricados como disco o parche adhesivo que libera lentamente el/los compuesto(s) activo(s) para la absorción percutánea. Para este fin, pueden usarse potenciadores de la permeación para facilitar la penetración transdérmica del compuesto activo. Parches transdérmicos adecuados se describen en, por ejemplo, la Patente de Estados Unidos n.º 5.407.713.; la Patente de Estados Unidos n.º 5.352.456; la Patente de Estados Unidos n.º 5.332.213; la Patente de Estados Unidos n.º 5.336.168; la Patente de Estados Unidos n.º 5.290.561; la Patente de Estados Unidos n.º 5.254.346; la Patente de Estados Unidos n.º 5.164.189; la Patente de Estados Unidos n.º 5.163.899; la Patente de Estados Unidos n.º 5.088.977; la Patente de Estados Unidos n.º 5.087.240; la Patente de Estados Unidos n.º 5.008.110; y la Patente de Estados Unidos n.º 4.921.475.

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

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

Otra realización es un kit que incluye un compuesto, profármaco o composición farmacéutica tal como se describe en cualquiera de las realizaciones anteriores. Las realizaciones de kit se describen en más detalles a continuación.

Métodos

La presente invención proporciona compuestos de 2,4-pirimidindiamina y composiciones farmacéuticas del mismo, tal como se describe en el presente documento, para su uso en la terapia para los estados descritos en el presente

documento. También se da a conocer en el presente documento el uso de compuestos de la presente invención en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de estados en los que la selección como diana de ruta de JAK o la inhibición de cinasas JAK, particularmente JAK3, son terapéuticamente útiles. Éstos incluyen estados en los que la función de linfocitos, macrófagos o mastocitos está implicada. Los estados en los que la selección como diana de la ruta de JAK o la inhibición de las cinasas JAK, particularmente JAK3, son terapéuticamente útiles incluyen leucemia, linfoma, rechazo de trasplante (por ejemplo, rechazo de trasplante de islotes de páncreas), aplicaciones de trasplante de médula ósea (por ejemplo, enfermedad injerto contra huésped), enfermedades autoinmunitarias (por ejemplo, artritis reumatoide, etc.), inflamación (por ejemplo, asma, etc.) y otros estados tal como se describen en mayor detalle en el presente documento.

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

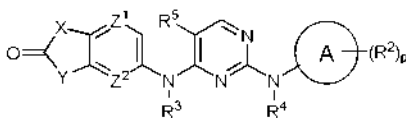
Tal como se indicó anteriormente, pueden tratarse numerosos estados usando los compuestos de pirimidindiamina 2,4-sustituída, como se describe en el presente documento. Tal como se usa en el presente documento, "tratar" o "tratamiento" de una enfermedad en un paciente se refiere a (1) prevenir la enfermedad de que se produzca en un paciente que está predispuesto o que aún no presente los síntomas de la enfermedad; (2) inhibir la enfermedad o detener su desarrollo; o (3) aliviar o provocar la regresión de la enfermedad. Tal como se entiende bien en la técnica, "tratamiento" es un enfoque para obtener resultados beneficiosos o deseados, incluyendo resultados clínicos. Para los fines de esta invención, resultados beneficiosos o deseados pueden incluir uno o más, pero no se limitan a, alivio o mejora de uno o más síntomas, disminución del grado de un estado, incluyendo una enfermedad, estado estabilizado (es decir, no empeoramiento) de una condición, incluyendo enfermedades, prevención de la propagación de la enfermedad, retraso o ralentización del estado, incluyendo enfermedad, progresión, mejora o paliación del estado, incluyendo enfermedad, estado y remisión (o bien parcial o bien total), o bien detectable o bien indetectable. Se prefieren los compuestos que son relativamente potentes en comparación con la clase como un todo y se pueden administrar en dosis bajas, preferentemente pero no necesariamente a nivel local, minimizando así los efectos adversos sistémicos.

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

Una realización es un compuesto para su uso en un método como se describe a continuación, en el que el compuesto es un compuesto de acuerdo con la fórmula I, o en una realización más específica, un compuesto de

acuerdo con la fórmula IA, IA1, IA2, IA3, IB, IB1, IB2, IB3 y/o II, o en una realización incluso más específica, una especie descrita en el presente documento. Por razones de brevedad, los métodos descritos a continuación hacen referencia a un compuesto de fórmula I, pero también están destinados a incluirse los métodos correspondientes de acuerdo con los diversos compuestos y especie y subgénero de la composición.

5 Una realización es un compuesto para su uso en un método de inhibir una actividad de una JAK cinasa, que incluye poner en contacto la JAK cinasa con una cantidad del compuesto, eficaz para inhibir una actividad de la JAK cinasa, en el que el compuesto es de fórmula I:



I

10 o sal del mismo, en la que:

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

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

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

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

25 cada R₂ es independientemente para cada aparición H, Re, Rb, Re sustituido con uno o más de los mismos o diferentes Ra y/o Rb, -ORe sustituido con uno o más de los mismos o diferentes Ra y/o Rb, -SRe sustituido con uno o más de los mismos o diferentes Ra y/o Rb, -C(O)Re sustituido con uno o más de los mismos o diferentes Ra y/o Rb, -N(Ra)Re en el que Re está sustituido con uno o más de los mismos o diferentes Ra y/o Rb, -S(O)₂Re sustituido con uno o más de los mismos o diferentes Ra y/o Rb, -B(ORa)₂, -B(N(Rc))₂, -(C(Ra)₂)m-Rb, -O-(C(Ra)₂)m-Rb, -S-(C(Ra)₂)m-Rb, -O-(C(Rb)₂)m-Ra, -N(Ra)-(C(Ra)₂)m-Rb, -O-(CH₂)m-CH((CH₂)mRb)Rb, -C(O)N(Ra)-(C(Ra)₂)m-Rb, -O-(C(Ra)₂)m-C(O)N(Ra)-(Ra)₂m-Rb, -N((C(Ra)₂)mRb)₂, -S-(C(Ra)₂)m-C(O)N(Ra)-(C(Ra)₂)m-Rb, -N(Ra)-C(O)-N(Ra)-(C(Ra)₂)m-Rb, -N(Ra)-C(O)-(C(Ra)₂)m-C(O)N(Ra)-(C(Ra)₂)m-Rb o -N(Ra)-(C(Ra)₂)m-C(O)-N(Ra)-(C(Ra)₂)m-Rb;

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

35 cada Rb es independientemente para cada aparición =O, -ORa, -O-(C(Ra)₂)m-ORa, haloalquilo C1-3, =S, -SRa, =NRa, =NORa, -N(Rc)₂, halo, -CF₃, -CN, -NC, -OCN, -SCN, -NO, -NO₂, =N₂, -N₃, -S(O)Ra, -S(O)₂Ra, -SO₃Ra, -S(O)N(Rc)₂, -OS(O)Ra, -OS(O)₂Ra, -OSO₃Ra, -OS(O)₂N(Rc)₂, -C(O)Ra, -CO₂Ra, -C(O)N(Rc)₂, -C(NRa)-N(Rc)₂, -C(NOH)Ra, -C(NOH)-N(Rc)₂, -OC(O)Ra, -OC(O)ORa, -OC(O)N(Rc)₂, -OC(NH)-N(Rc)₂, -OC(NRa)-N(Rc)₂, -[N(Ra)C(O)]_nRa, -[N(Ra)C(O)]_nORa, -[N(Ra)C(O)]_nN(Rc)₂ o -[N(Ra)C(NRa)]_n-N(Rc)₂;

40 cada Rc es independientemente para cada aparición Ra, o, como alternativa, dos Rc se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están enlazados para formar un heteroalícililo de 3 a 10 miembros o un heteroarilo de 5-10 miembros que puede incluir opcionalmente uno o más de los mismos o diferentes heteroátomos adicionales y que está opcionalmente sustituido con uno o más de los mismos o diferentes grupos Ra y/o Rd;

45 cada Rd es =O, -ORa, haloalquilo C1-3, alquilo C1-6, =S, -SRa, =NRa, =NORa, -N(Ra)₂, halo, -CF₃, -CN, -NC, -OCN, -SCN, -NO, -NO₂, =N₂, -N₃, -S(O)Ra, -S(O)₂Ra, -SO₃Ra, -S(O)N(Ra)₂, -S(O)₂N(Ra)₂, -OS(O)Ra, -OS(O)₂Ra, -OSO₃Ra, -OS(O)₂N(Ra)₂, -C(O)Ra, -CO₂Ra, -C(O)N(Ra)₂, -C(NRa)N(Ra)₂, -C(NOH)Ra, -C(NOH)N(Ra)₂, -OCO₂Ra, -OC(O)N(Ra)₂, -OC(NRa)N(Ra)₂, -[N(Ra)C(O)]_nRa, -(C(Ra)₂)_n-ORa, -N(Ra)-S(O)₂Ra, -C(O)-haloalquilo C1-6, -S(O)₂-haloalquilo C1-6, -OC(O)Ra, -O-(C(Ra)₂)m-ORa, -S-(C(Ra)₂)m-ORa, -N(Ra)-haloalquilo C1-6, -P(O)ORa)₂, -N(Ra)-(C(Ra)₂)m-ORa, -[N(Ra)C(O)]_nORa, -[N(Ra)C(O)]_nN(Ra)₂, -[N(Ra)C(NRa)]_nN(Ra)₂ o -N(Ra)C(O)-haloalquilo C1-6; o dos Rd, tomados junto con el átomo o átomos a los que están unidos, se combinan para formar un anillo mono o bicíclico, parcial o totalmente saturado de 3-10 miembros, que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos y opcionalmente sustituido con uno o más Ra;

50 cada Re es independientemente para cada aparición alquilo C1-6, cicloalquilo C3-8, cicloalquilalquilo C4-11, arilo C6-10, arilalquilo C7-16, heteroalquilo de 2-6 miembros, heteroalícililo de 3-10 miembros, heteroalícililalquilo de 4-11 miembros, heteroarilo de 5-15 miembros o heteroarilalquilo de 6-16 miembros;

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

cada m es 1, 2 o 3;

cada n es 0, 1, 2 o 3;

o dos grupos R2, tomados junto con el átomo o átomos a los que están unidos, se combinan para formar un anillo mono o bicíclico, parcial o totalmente saturado de 4-10 miembros, que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos y opcionalmente sustituido con uno o más Ra y/o Rb;

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

5 R3 es H, alquilo C1-6 opcionalmente sustituido o R50;

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

R5 es halo, -CN, alquilo C1-6 opcionalmente sustituido, alquililo, hidroxilo, alcoxi C1-6 opcionalmente sustituido, nitro, -N(Ra)2, -C(O)N(Ra)2, -CO2Ra o -C(O)Ra.

10 En otra realización, esta invención proporciona un compuesto para su uso en un método de inhibir una actividad de una JAK cinasa, que incluye poner en contacto la JAK cinasa con una cantidad del compuesto eficaz para inhibir una actividad de la JAK cinasa, en el que el compuesto está de acuerdo con fórmula I, como se describe en el presente documento. En ciertas realizaciones de los métodos descritos en el presente documento, el método se realiza *in vivo*.

15 También se da a conocer en el presente documento un método de inhibición de una actividad de una cinasa JAK, que incluye poner en contacto *in vitro* una cinasa JAK3 con una cantidad de un compuesto eficaz para inhibir una actividad de la cinasa JAK, en la que el compuesto es tal como se describe en el presente documento.

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

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

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

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

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

45 El rechazo crónico, que es un problema particular en trasplantes renales, a menudo progresa de manera insidiosa a pesar del aumento de la terapia inmunosupresora. Se cree que se debe, en gran parte, a hipersensibilidad de tipo IV mediada por células. El perfil patológico difiere del de rechazo agudo. El endotelio arterial está implicado principalmente con la proliferación extensa que puede ocluir gradualmente la luz del vaso, conduciendo a isquemia, fibrosis, una íntima engrosada y a cambios ateroscleróticos. El rechazo crónico se debe principalmente a una obstrucción progresiva de la vasculatura del injerto y se asemeja a un proceso vasculítico, lento.

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

60

65

mediada por células T. En el caso de trasplante de órgano, las células T citotóxicas destruyen las células del injerto al entrar en contacto.

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

En otra realización, esta invención proporciona un compuesto para su uso en un método de tratamiento de una enfermedad autoinmunitaria mediada por células T, que incluye administrar a un paciente que padece una enfermedad autoinmunitaria de este tipo una cantidad del compuesto eficaz para tratar la enfermedad autoinmunitaria en el que el compuesto está de acuerdo con la fórmula I, tal como se describe en el presente documento. En determinadas realizaciones de los métodos la enfermedad autoinmunitaria es esclerosis múltiple (MS), psoriasis o síndrome de Sjogren.

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

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

Compuestos inhibidores de Syk adecuados se describen, por ejemplo, en el documento con n.º de serie 10/355.543 presentado el 31 de enero de 2003 (publicación n.º 2004/0029902); el documento WO 03/063794; el documento con n.º de serie 10/631.029 presentado el 29 de julio de 2003 (publicación n.º 2007/0060603); el documento WO 2004/014382; el documento con n.º de serie 10/903.263 presentado el 30 de julio de 2004 (publicación n.º 2005/0234049); el documento PCT/US2004/24716 presentado el 30 de julio de 2004 (documento WO 05/016893); el documento con n.º de serie 10/903.870 presentado el 30 de julio de 2004 (publicación n.º 2005/0209224); el documento PCT/US2004/24920 presentado el 30 de julio de 2004; el documento con n.º de serie 60/630.808 presentado el 24 de noviembre de 2004; el documento con n.º de serie 60/645.424 presentado el 19 de enero de 2005; y el documento con n.º de serie 60/654.620, presentado el 18 de febrero de 2005. La 2,4-pirimidindiamina descrita en el presente documento y los compuestos inhibidores de Syk podrían usarse solos o en combinación con uno o más tratamientos de rechazo de trasplante convencionales, tal como se describieron anteriormente.

- 5 En una realización específica, los compuestos de 2,4-pirimidindiamina pueden ser para su uso para tratar o prevenir estas enfermedades en pacientes que o bien son insensibles (resistentes) inicialmente a o que se vuelven insensibles al tratamiento con un compuesto inhibidor de Syk o uno de los otros tratamientos actuales para la enfermedad particular. Los compuestos de 2,4-pirimidindiamina también podrían ser para su uso en combinación con los compuestos inhibidores de Syk en pacientes que son resistentes o insensibles al compuesto de Syk. Los compuestos inhibidores de Syk adecuados con los que puede administrarse los compuestos de 2,4-pirimidindiamina se proporcionan anteriormente.
- 10 En otra realización, esta invención proporciona un compuesto para su uso en un método de tratamiento de una enfermedad autoinmunitaria mediada por células T, que incluye administrar a un paciente que padece una enfermedad autoinmunitaria de este tipo una cantidad del compuesto, en el que el compuesto está de acuerdo con la fórmula I en combinación con o de manera complementaria a un compuesto que inhibe cinasa Syk con una IC_{50} de al menos 10 μ M, eficaz para tratar la enfermedad autoinmunitaria.
- 15 En otra realización, esta invención proporciona un compuesto para su uso en un método de tratamiento de rechazo de trasplante de aloinjerto, o bien agudo o bien crónico, en un receptor de trasplante, que incluye administrar al receptor del trasplante una cantidad del compuesto, en el que el compuesto está de acuerdo con la fórmula I, eficaz para tratar o prevenir el rechazo. En una realización adicional, el compuesto se usa mediante administración a un tejido o un órgano antes de o simultáneamente con, el trasplante del tejido u órgano en el receptor del trasplante. En otra realización, el compuesto se usa mediante administración al tejido u órgano y al paciente. En una realización específica el rechazo de trasplante de aloinjerto está mediado por HVGR o GVHR. En otra realización, el órgano de trasplante de aloinjerto es un riñón, un corazón, un hígado o un pulmón. En otra realización, en la que el órgano de trasplante de aloinjerto es un riñón, un corazón, un hígado o un pulmón, el compuesto se usa mediante administración en combinación con o de manera complementaria a otro inmunosupresor. En una realización más específica, el inmunosupresor es ciclosporina, tacrolimus, sirolimus, un inhibidor de IMPDH, micofenolato, micofenolato de mofetilo, un anticuerpo anti-células T u OKT3.
- 20 Los compuestos de 2,4-pirimidindiamina descrito en el presente documento son moderadores de citocina de la señalización de IL-4. Como consecuencia, los compuestos de 2,4-pirimidindiamina podrían ralentizar la respuesta de reacciones de hipersensibilidad de tipo I. Por tanto, en una realización específica, los compuestos de 2,4-pirimidindiamina podrían ser para su uso para tratar tales reacciones y, por tanto, de las enfermedades asociadas con, mediadas por, o provocadas por tales reacciones de hipersensibilidad (por ejemplo, alergias), de manera profiláctica. Por ejemplo, alguien que padece alergia podría tomar uno o más de los compuesto selectivo para JAK descrito en el presente documento antes de la exposición esperada a alérgenos para retrasar el inicio o el progreso de, o eliminar totalmente, una respuesta alérgica.
- 25 Cuando se usa para tratar o prevenir tales enfermedades, los compuestos de 2,4-pirimidindiamina pueden usarse por administración individual, como mezclas de uno o más compuestos de 2,4-pirimidindiamina, o en mezcla o combinación con otros agentes útiles para tratar tales enfermedades y/o los síntomas asociados con tales enfermedades. Los compuestos de 2,4-pirimidindiamina también pueden usarse por administración en mezcla o en combinación con agentes útiles para tratar otros trastornos o enfermedades, tales como esteroides, estabilizantes de la membrana, inhibidores de 5-lipooxigenasa (5LO), inhibidores de la síntesis y receptores de leucotrienos, inhibidores del cambio de isotipo de IgE o la síntesis de IgE, cambio de isotipo de IgG o la síntesis de IgG, β -agonistas, inhibidores de la tripsina, aspirina, inhibidores de la ciclooxigenasa (COX), metotrexato, fármacos anti-TNF, rituximab, inhibidores de PD4, inhibidores de p38, inhibidores de PDE4 y antihistamínicos, por nombrar unos pocos. Los compuestos de 2,4-pirimidindiamina pueden usarse por administración *per se* en forma de profármacos o como composiciones farmacéuticas, que incluyen un compuesto activo.
- 30 En otra realización, esta invención proporciona un compuesto para su uso en un método de tratamiento de una reacción de hipersensibilidad de tipo IV, que incluye administrar a un sujeto una cantidad del compuesto eficaz para tratar o prevenir la reacción de hipersensibilidad, en el que el compuesto está de acuerdo con la fórmula I, como se describe en el presente documento. En una realización, el método se pone en práctica de manera profiláctica. En algunas realizaciones, el compuesto se usa por administración antes de la exposición a un alérgeno.
- 35 En otra realización, esta invención proporciona un compuesto para su uso en un método de inhibición de una cascada de transducción de señales en la que la cinasa JAK3 desempeña un papel, que incluye poner en contacto una célula que expresa un receptor implicado en una cascada de señalización de este tipo con un compuesto, en el que el compuesto es la 2,4-pirimidindiamina descrita en el presente documento.
- 40 En otra realización, esta invención proporciona un compuesto para su uso en un método de tratamiento de una enfermedad mediada por cinasa JAK, que incluye administrar a un sujeto una cantidad de compuesto eficaz para tratar o prevenir la enfermedad mediada por cinasa JAK, en el que el compuesto es el compuesto de 2,4-pirimidindiamina descrito en el presente documento.
- 45 En otra realización, esta invención proporciona un compuesto para su uso en un método de tratamiento de una enfermedad mediada por cinasa JAK, en el que la enfermedad mediada por JAK es HVGR o GVHR, que incluye
- 50
- 55
- 60
- 65

administrar a un sujeto una cantidad de compuesto eficaz para tratar o prevenir la enfermedad mediada por cinasa JAK, en el que el compuesto está de acuerdo como la fórmula I, como se describe en el presente documento.

5 En otra realización, el compuesto de fórmula I es para su uso en el tratamiento de trastornos oculares usando una cantidad eficaz del compuesto. En un aspecto del método dado a conocer para tratar trastornos oculares, la administración de uno o más de los compuestos de 2,4-pirimidindiamina dados a conocer en el presente documento es eficaz para aumentar el volumen de producción de lágrima en comparación con el volumen de producción de lágrima no tratado, mejorando de esta manera un síntoma del síndrome de ojos secos. En un aspecto, el volumen de producción de lágrima aumenta en el plazo de cinco días, tales como en menos de cuatro días, y en algunos ejemplos en menos de dos días. En una realización, el volumen de producción de lágrima aumenta mediante al menos aproximadamente el 25 % con respecto a la producción de lágrima inicial en el plazo de dos días de tratamiento inicial con un compuesto de 2,4-pirimidindiamina dado a conocer en el presente documento. En otras realizaciones, la producción de lágrima aumenta en al menos aproximadamente el 30 %, tal como al menos aproximadamente el 50 % con respecto a la producción de lágrima inicial en el plazo de menos de dos días. Los aumentos en la producción de lágrima tras la administración de los presentes compuestos dan como resultado, en algunos casos, un volumen de producción de lágrimas comparable a la producción de lágrima normal. Normalmente el compuesto dado a conocer, cuando se usa para tratar trastornos oculares por vía tópica, se administran al menos una vez al día y normalmente como máximo dos veces al día.

20 Tal como se mencionó, otra realización proporciona un compuesto para su uso en un método de tratamiento de una enfermedad y/o un trastorno del ojo, que incluye administrar a un sujeto una cantidad del compuesto eficaz para tratar la enfermedad y/o el trastorno del ojo en el que el compuesto está de acuerdo con la fórmula I, como se describe en el presente documento. Las enfermedades y los trastornos del ojo incluyen, pero no se limitan a, síndrome del ojo seco, uveítis, conjuntivitis alérgica, glaucoma y rosácea (del ojo). El síndrome del ojo seco (DES), conocido de otra manera como queratoconjuntivitis seca (KCS), queratitis seca, síndrome seco o xeroftalmia, es una enfermedad ocular provocada por una disminución de la producción de lágrima o aumento de la evaporación de la película de lágrima que se encuentra comúnmente en seres humanos y algunos animales. Uveítis o iridociclitis se refiere a inflamación de la capa intermedia del ojo (la "úvea") y en el uso común puede referirse a cualquier proceso inflamatorio que implica el interior del ojo. La conjuntivitis alérgica es la inflamación de la conjuntiva (la membrana que cubre la parte blanca del ojo) debido a alergia. Glaucoma se refiere a un grupo de enfermedades que afectan al nervio óptico e implican una pérdida de células del ganglio retinal en un patrón característica, es decir, un tipo de neuropatía óptica. La presión intraocular elevada es un factor de riesgo significativo para desarrollar glaucoma (por encima de 22 mmHg o 2,9 kPa), y procesos inflamatorios, por ejemplo uveítis, puede provocar esta elevación en la presión intraocular. La rosácea es un estado inflamatorio crónico caracterizado por eritema facial pero puede afectar a los ojos. Tal como se mencionó, los compuestos descritos en el presente documento pueden ser para su uso en el tratamiento de respuestas inflamatorias. Sin querer limitarse a la teoría, se cree que los compuestos descritos en el presente documento son eficaces en los tratamientos de estos trastornos oculares debido, al menos en parte, a su actividad inhibidora de JAK.

40 Los compuestos activos descritos en el presente documento inhiben normalmente la ruta de JAK/Stat. La actividad de un compuesto específico como inhibidor de una cinasa JAK puede evaluarse *in vitro* o *in vivo*. En algunas realizaciones, la actividad de un compuesto específico puede someterse a prueba en un ensayo celular. Los ensayos adecuados incluyen ensayos que determinan la inhibición de o bien la actividad de fosforilación o la actividad ATPasa de una cinasa JAK. Por tanto, se dice que un compuesto inhibe una actividad de una cinasa JAK si inhibe la actividad de fosforilación o ATPasa de una cinasa JAK con una CI_{50} de aproximadamente 20 μ M o menos.

50 "Trastorno proliferativo celular" se refiere a un trastorno caracterizado por proliferación anómala de células. Un trastorno proliferativo no implica ninguna limitación con respecto a la velocidad de crecimiento celular, sino que simplemente indica la pérdida de controles normales que afectan al crecimiento y a la división celular. Por tanto, en algunas realizaciones, las células de un trastorno proliferativo pueden tener las mismas velocidades de división celular que las células normales pero no responden a señales que limitan tal crecimiento. Dentro del ámbito de "trastorno proliferativo celular" está neoplasia o tumor, que es un crecimiento anómalo de tejido. Cáncer se refiere a cualquiera de las diversas neoplasias malignas caracterizadas por la proliferación de células que tienen la capacidad de invadir el tejido circundante y/o metastatizar a nuevos sitios de colonización.

60 "Neoplasia hematopoyética" se refiere a un trastorno proliferativo celular que surge a partir de células del linaje hematopoyético. Generalmente, la hematopoyesis es el proceso fisiológico mediante el cual las células no diferenciadas o las células madre se desarrollan en diversas células encontradas en la sangre periférica. En la fase inicial de desarrollo, las células madre hematopoyéticas, normalmente encontradas en la médula ósea, experimentan una serie de divisiones celulares para formar células progenitoras multipotentes que se asignan a dos rutas de desarrollo principales: el linaje linfoide y el linaje mieloide. Las células progenitoras asignadas del linaje mieloide se diferencian en tres subramificaciones principales que incluyen las rutas de desarrollo eritroide, megacariocítica y granulocítica/monocítica. Una ruta adicional conduce a la formación de células dendríticas, que están implicadas en la presentación de antígeno. El linaje eritroide da lugar a glóbulos rojos mientras que el linaje megacariocítico da lugar a plaquetas sanguíneas. Las células asignadas del linaje granulocítico/monocítico se

separan en rutas de desarrollo de granulocitos o monocitos, conduciendo la primera ruta a la formación de neutrófilos, eosinófilos y basófilos y dando lugar la última ruta a monocitos y macrófagos sanguíneos.

Las células progenitoras asignadas del linaje linfóide se desarrollan para dar la ruta de células B, ruta de células T o la ruta de células no T/B. De manera similar al linaje mieloide, parece que una ruta linfóide adicional da lugar a células dendríticas implicadas en la presentación de antígeno. La célula progenitora de célula B se desarrolla para dar una célula B precursora (pre-B), que se diferencia en células B responsables de la producción de inmunoglobulinas. Las células progenitoras del linaje de células T se diferencian en células T precursoras (pre-T) que, en base a la influencia de determinadas citocinas, se desarrollan para dar células T citotóxicas o auxiliares/supresoras implicadas en la inmunidad mediada por células. La ruta de células no T/B conduce a la generación de células citolíticas naturales (NK). La neoplasia de células hematopoyéticas puede implicar células de cualquier fase de la hematopoyesis, que incluyen células madre hematopoyéticas, células progenitoras multipotentes, células progenitoras asignadas oligopotentes, células precursoras y células diferenciadas maduras. Las categorías de neoplasias hematopoyéticas pueden seguir generalmente las descripciones y criterios de diagnóstico empleados por los expertos en la técnica (véase, por ejemplo, International Classification of Disease and Related Health Problems (ICD 10), World Health Organization (2003)). Las neoplasias hematopoyéticas también pueden caracterizarse basándose en las características moleculares, tales como marcadores de superficie celular y perfiles de expresión génica, el fenotipo celular mostrado por las células aberrantes, y/o aberraciones cromosómicas (por ejemplo, deleciones, translocaciones, inserciones, etc.) características de determinadas neoplasias hematopoyéticas, tales como el cromosoma Philadelphia encontrado en leucemia mielógena crónica. Otras clasificaciones incluyen National Cancer Institute Working Formulation (Cancer, 1982,49:2112-2135) y Revised European-American Lymphoma Classification (REAL).

“Neoplasia linfóide” se refiere a un trastorno proliferativo que implica células del linaje linfóide de hematopoyesis. Las neoplasias linfoides pueden surgir a partir de células madre hematopoyéticas así como células progenitoras de asignación linfóide, células precursoras y células diferenciadas en fase terminal. Estas neoplasias pueden subdividirse basándose en los atributos fenotípicos de las células aberrantes o el estado diferenciado del que surgen las células anómalas. Las subdivisiones incluyen, entre otras, neoplasias de células B, neoplasias de células T, neoplasias de células NK y linfoma de Hodgkin.

“Neoplasia mieloide” se refiere a un trastorno proliferativo de células del linaje mieloide de hematopoyesis. Las neoplasias pueden surgir de células madre hematopoyéticas, células progenitoras de asignación mieloide, células precursoras y células diferenciadas en fase terminal. Las neoplasias mieloides pueden subdividirse basándose en los atributos del fenotipo de las células aberrantes o el estado diferenciado del que surgen las células anómalas. Las subdivisiones incluyen, entre otras, enfermedades mieloproliferativas, enfermedades mielodisplásicas/mieloproliferativas, síndromes mielodisplásicos, leucemia mieloide aguda y leucemia bifenotípica aguda.

De manera general los trastornos proliferativos celulares que pueden tratarse con el compuesto dado a conocer en el presente documento se refieren a cualquier trastorno caracterizado por proliferación celular aberrante. Éstos incluyen diversos tumores y cánceres, benignos o malignos, metastásicos o no metastásicos. Las propiedades específicas de cánceres, tales como invasividad de tejidos o metástasis, pueden seleccionarse como diana usando los métodos descritos en el presente documento. Los trastornos proliferativos celulares incluyen una variedad de cánceres, que incluyen, entre otros, cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer renal, cáncer gastrointestinal, cáncer de riñón, cáncer de vejiga, cáncer pancreático, carcinoma escamoso de pulmón y adenocarcinoma. Más específicamente, en relación con tejidos, órganos o áreas particulares del cuerpo, Cardiacos: sarcoma (angiosarcoma, fibrosarcoma, rabdomiosarcoma, liposarcoma), mixoma, rabdomioma, fibroma, lipoma y teratoma; De pulmón: carcinoma broncogénico (células escamosas, células pequeñas no diferenciadas, células grandes no diferenciadas, adenocarcinoma), carcinoma alveolar (bronquiolar), adenoma bronquial, sarcoma, linfoma, hantartoma condromatoso, mesotelioma; Gastrointestinales: esófago (carcinoma de células escamosas, adenocarcinoma, leiomiomasarcoma, linfoma), estómago (carcinoma, linfoma, leiomiomasarcoma), páncreas (adenocarcinoma ductal, insulinoma, glucagonoma, gastrinoma, tumores carcinoides, vipoma), intestino delgado (adenocarcinoma, linfoma, tumores carcinoides, sarcoma de Kaposi, liomioma, hemangioma, lipoma, neurofibroma, fibroma), intestino grueso (adenocarcinoma, adenoma tubular, adenoma veloso, hamartoma, liomioma); Del tracto genitourinario: riñón (adenocarcinoma, tumor de Wilm [nefroblastoma], linfoma, leucemia), vejiga y uretra (carcinoma de células escamosas, carcinoma de células uroteliales, adenocarcinoma), próstata (adenocarcinoma, sarcoma), testículos (seminoma, teratoma, carcinoma embrional, teratocarcinoma, sarcoma, carcinoma de células intersticiales, fibroma, fibroadenoma, tumores adenomatoides, lipoma); Del hígado: hepatoma (carcinoma hepatocelular), colangiocarcinoma, hepatoblastoma, angiosarcoma, adenoma hepatocelular, hemangioma; Del hueso: sarcoma osteogénico (osteosarcoma), fibrosarcoma, histiocitoma fibroso maligno, condrosarcoma, sarcoma de Ewing, linfoma maligno (sarcoma de células reticulares), mieloma múltiple, cordoma tumoral de células gigantes malignas, osteocronfoma (exostosis osteocartilaginosa), condroma benigno, condroblastoma, condromixofibroma, osteoma osteoide y tumores de células gigantes; Sistema nervioso: cráneo (osteoma, hemangioma, granuloma, xantoma, osteitis deformante), meninges (meningioma, meningiosarcoma, gliomatosis), cerebro (astrocitoma, meduloblastoma, glioma, ependimoma, germinoma [pinealoma], glioblastoma multiforme, oligodendroglioma, schwannoma, retinoblastoma, tumores congénitos), neurofibroma de la médula espinal, meningioma, glioma,

sarcoma); Ginecológicos: útero (carcinoma endometrial), cuello del útero (carcinoma del cuello del útero, displasia del cuello del útero pretumoral), ovarios (carcinoma de ovario [adenocarcinoma quístico seroso, adenocarcinoma quístico mucinoso, carcinoma no clasificado], tumores de células de teca-granulosa, tumores de células de Sertoli-Leydig, disgerminoma, teratoma maligno), vulva (carcinoma de células escamosas, carcinoma intraepitelial, adenocarcinoma, fibrosarcoma, melanoma), vagina (carcinoma de células claras, carcinoma de células escamosas, sarcoma botrioides [rabdiosarcoma embrionario], trompas de falopio (carcinoma)); Hematológicas: sangre (leucemia mieloide [aguda y crónica], leucemia linfoblástica aguda, leucemia linfocítica crónica, enfermedades mieloproliferativas, mieloma múltiple, síndrome mielodisplásico), enfermedad de Hodgkin, linfoma no Hodgkin [linfoma maligno]; De la piel: melanoma maligno, carcinoma de células basales, carcinoma de células escamosas, sarcoma de Kaposi, nevos pigmentosos displásicos, lipoma, angioma, dermatofibroma, queloides, psoriasis; y glándulas suprarrenales: neuroblastoma. El término "célula cancerosa" tal como se proporciona en el presente documento, incluye una célula afectada por cualquiera de los estados identificados anteriormente.

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

Aunque las neoplasias hematopoyéticas a menudo se originan a partir de células madre, las células progenitoras comprometidas o células diferenciadas más terminalmente de un linaje en desarrollo también pueden ser la fuente de algunas leucemias. Por ejemplo, la expresión forzada de la proteína de fusión Bcr/Abl (asociada con leucemia mielógena crónica) en células progenitoras mieloides comunes o células progenitoras de granulocitos/macrófagos produce un estado similar al leucémico. Además, algunas aberraciones cromosómicas asociadas con subtipos de leucemia no se encuentran en la población celular con un fenotipo de marcador de células madre hematopoyéticas, pero se encuentran en una población celular que muestra marcadores de un estado más diferenciado de la ruta hematopoyética (Turhan *et al.*, 1995, Blood 85:2154-2161). Por tanto, mientras que las células progenitoras comprometidas y otras células diferenciadas pueden tener solo un potencial limitado para división celular, las células leucémicas pueden haber adquirido la capacidad para crecer de manera no regulada, en algunos casos imitando las características de autorrenovación de las células madre hematopoyéticas (Passegue *et al.*, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 2003, 100:11842-9).

En algunas realizaciones, la neoplasia hematopoyética tratada es una neoplasia linfóide, donde las células anómalas se derivan de y/o muestran el fenotipo característico de células del linaje linfóide. Las neoplasias linfoides pueden subdividirse en neoplasias de células B, neoplasias de células T y de linfocitos citolíticos naturales y linfoma de Hodgkin. Las neoplasias de células B pueden subdividirse adicionalmente en neoplasia de células B precursoras y neoplasia de células B maduras/periféricas. Neoplasias de células B a modo de ejemplo son leucemia/linfoma linfoblástico de células B precursoras (leucemia linfoblástica aguda de células B precursoras) mientras que neoplasias de células B maduras/periféricas a modo de ejemplo son leucemia linfocítica crónica de células B/linfoma linfocítico pequeño, leucemia prolinfocítica de células B, linfoma linfoplasmacítico, linfoma esplénico de zona marginal de células B, leucemia de células pilosas, plasmacitoma/mieloma de células plasmáticas, linfoma extranodal de zona marginal de células B de tipo MALT, linfoma nodal de zona marginal de células B, linfoma folicular, linfoma de células del manto, linfoma difuso de células B grandes, linfoma mediastínico de células B grandes, linfoma de efusión primaria y linfoma de Burkitt leucemia de células de Burkitt. Los compuestos dados a conocer actualmente son particularmente útiles en el tratamiento de neoplasias de células T y de linfocitos citolíticos naturales, que se subdividen adicionalmente en neoplasia de células T precursoras y neoplasias de células T maduras (periféricas). Una neoplasia de células T precursoras a modo de ejemplo es leucemia/linfoma linfoblástico de células T precursoras (leucemia linfoblástica aguda de células T precursoras) mientras que neoplasias de células T (periféricas) maduras a modo de ejemplo leucemia prolinfocítica de células T, leucemia linfocítica granular de células T, leucemia agresiva de linfocitos citolíticos naturales, leucemia/linfoma de células T adultas (HTLV-1), linfoma extranodal de linfocitos citolíticos naturales/células T, linfoma de células t de tipo enteropatía, de tipo nasal, linfoma hepatoesplénico de células T gamma-delta, linfoma subcutáneo de células T de tipo paniculitis, micosis fungoide/síndrome de Sezary, linfoma anaplásico de células grandes, linfoma de células T periféricas, de tipo cutáneo primario, de células T/nulas, no caracterizado de otro modo, linfoma angioinmunoblástico de células T,

linfoma anaplásico de células grandes, de células/nulas, de tipo sistémico primario. El tercer miembro de neoplasias linfoides es el linfoma de Hodgkin, también denominado enfermedad de Hodgkin. Los diagnósticos a modo de ejemplo de esta clase que pueden tratarse con los compuestos que incluyen, entre otros, linfoma de Hodgkin de predominio linfocítico nodular y diversas formas clásicas de enfermedad de Hodgkin, cuyos miembros a modo de ejemplo son linfoma de Hodgkin de tipo esclerosis nodular (grados 1 y 2), linfoma de Hodgkin clásico rico en linfocitos, linfoma de Hodgkin tipo celularidad mixta y linfoma de Hodgkin tipo depleción de linfocitos. En diversas realizaciones, cualquiera de las neoplasias linfoides que están asociadas con actividad de JAK aberrante pueden tratarse con los compuestos inhibidores de JAK.

En algunas realizaciones, la neoplasia hematopoyética tratada es una neoplasia mielóide. Este grupo incluye una gran clase de trastornos proliferativos celulares que implican o muestran el fenotipo característico de las células del linaje mielóide. Las neoplasias mieloides pueden subdividirse en enfermedades mieloproliferativas, enfermedades mielodisplásicas/mieloproliferativas, síndromes mielodisplásicos y leucemias mieloides agudas. Enfermedades mieloproliferativas a modo de ejemplo son leucemia mielógena crónica (por ejemplo, positivo para cromosoma Filadelfia (t(9;22)(qq34;q11)), leucemia neutrofílica crónica, leucemia eosinofílica crónica/síndrome hipereosinofílico, mielofibrosis idiopática crónica, policitemia vera y trombocitemia esencial. Enfermedades mielodisplásicas/mieloproliferativas a modo de ejemplo son leucemia mielomonocítica crónica, leucemia mielógena crónica típica y leucemia mielomonocítica juvenil. Síndromes mielodisplásicos a modo de ejemplo son anemia resistente al tratamiento, con sideroblastos en anillo y sin sideroblastos en anillo, citopenia resistente al tratamiento (síndrome mielodisplásico) con displasia multilinaje, anemia resistente al tratamiento (síndrome mielodisplásico) con blastocitos en exceso, síndrome 5q y síndrome mielodisplásico. En diversas realizaciones, cualquiera de las neoplasias mieloides que están asociadas con actividad de JAK aberrante puede tratarse con los compuestos inhibidores de JAK.

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

Un medio de someter a ensayo una inhibición de este tipo es la detección del efecto de los compuestos de 2,4-pirimidindiamina sobre la regulación por incremento de productos génicos posteriores. En el ensayo de Ramos/IL4, se estimulan células B con la citocina interleucina-4 (IL-4) que conduce a la activación de la ruta de JAK/Stat a través de la fosforilación de las cinasas de la familia JAK, JAK1 y JAK3, que a su vez fosforilan y activan el factor de transcripción Stat-6. Uno de los genes regulados por incremento mediante Stat-6 activado es el receptor de IgE de baja afinidad, CD23. Para estudiar el efecto de los inhibidores (por ejemplo, el compuesto de pirimidindiamina 2,4-sustituida descrito en el presente documento) sobre las cinasas JAK1 y JAK3, se estimulan células B Ramos humanas con IL-4 humana. De 20 a 24 horas tras la estimulación, se tiñen las células para la regulación por incremento de CD23 y se analizan usando FACS. Una reducción de la cantidad de CD23 presente en comparación con las condiciones control indica que el compuesto de prueba inhibe activamente la ruta de la cinasa JAK. Un ensayo a modo de ejemplo de este tipo se describe en mayor detalle en el ejemplo 2.

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

La actividad de los compuestos descrita en el presente documento puede caracterizarse adicionalmente sometiendo a ensayo el efecto de los compuestos de 2,4-pirimidindiamina descrito en el presente documento sobre las células epiteliales de pulmón A549 y las células U937. Las células epiteliales de pulmón A549 y las células U937 regulan por incremento la expresión en superficie de ICAM-1 (CD54) en respuesta a una variedad de estímulos diferentes. Por tanto, usando la expresión de ICAM-1 expresión como lectura, pueden evaluarse los efectos del compuesto de prueba sobre diferentes rutas de señalización en el mismo tipo celular. La estimulación con IL-1 β a través del

receptor de IL-1 β activa la ruta de TRAF6/NF κ B dando como resultado la regulación por incremento de ICAM-1. IFN γ induce la regulación por incremento de ICAM-1 a través de la activación de la ruta de JAK1/JAK2. La regulación por incremento de ICAM-1 puede cuantificarse mediante citometría de flujo a través de una curva de dosis de compuesto y se calculan los valores de CE₅₀.

5 Los compuestos activos como se describen en el presente documento inhiben generalmente la ruta JAK cinasa con una CI₅₀ en el intervalo de aproximadamente 1 mM o menos; como se ha medido en los ensayos descritos en el presente documento. Naturalmente, los expertos en la técnica apreciarán que el compuesto que muestra CI₅₀ inferiores, (en el orden, por ejemplo, de 100 μ M, 75 μ M, 50 μ M, 40 μ M, 30 μ M, 20 μ M, 15 μ M, 10 μ M, 5 μ M, 1 μ M, 10
10 500 nM, 100 nM, 10 nM, 1 nM, o incluso inferiores) puede ser particularmente útil en aplicaciones terapéuticas. En los casos en que se desea actividad específica para una célula particular, el compuesto puede someterse a ensayo para determinar la actividad con el tipo celular deseado y a examen inverso para determinar una falta de actividad frente a otros tipos celulares. El grado deseado de "inactividad" en tales exámenes inversos, o la razón deseada de actividad frente a inactividad, pueden variar para diferentes situaciones y pueden seleccionarse por el usuario.

15 Los compuestos de 2,4-pirimidindiamina activos también inhiben típicamente la expresión estimulada IL-4 de CD23 en células B con un CI₅₀ en el intervalo de aproximadamente 20 mM o menos, típicamente en el intervalo de aproximadamente 10 μ M, 1 μ M, 500 nM, 100 nM, 10 nM, 1 nM o incluso inferior. Un ensayo adecuado que puede usarse en el ensayo descrito en el Ejemplo 2, "Assay for Ramos B- Cell Line Stimulated with IL-4." En ciertas realizaciones, los compuestos de 2,4-pirimidindiamina activos tienen una CI₅₀ de menos de o igual a 5 μ M, más grande de 5 μ M pero menor de 20 μ M, más grande de 20 μ M pero menor de 50 μ M en el ensayo descrito en el Ejemplo 2.

25 Además, los compuestos de 2,4-pirimidindiamina activos inhiben típicamente una actividad de células T primarias de seres humanos con un CI₅₀ en el intervalo de aproximadamente 20 μ M o menos, típicamente en el intervalo de aproximadamente 10 μ M, 1 μ M, 500 nM, 100 nM, 10 nM, 1 nM o incluso inferior. Puede determinarse el CI₅₀ frente a células T primarias de seres humanos en un ensayo convencional *in vitro* con células T primarias de seres humanos aisladas. Un ensayo adecuado que puede usarse es el ensayo que se describe anteriormente, "Primary Human T-cell Proliferation Assay Stimulated with IL-2." En algunas realizaciones, los compuestos de 2,4-pirimidindiamina
30 activos tienen un CI₅₀ de menos de o igual a 5 mM, más grande de 5 mM pero menor de 20 μ M, más grande de 20 μ M o más grande de 20 μ M pero menor de 50 μ M en el ensayo descrito anteriormente.

Los compuestos de 2,4-pirimidindiamina activos también inhiben típicamente la expresión de ICAM1 (CD54) inducida por exposición de IFN γ en células U937 o A549 con un CI₅₀ en el intervalo de aproximadamente 20 mM o menos, típicamente en el intervalo de aproximadamente 10 M, 1 μ M, 500 nM, 100 nM, 10 nM, 1 nM o incluso inferior. Puede determinarse el CI₅₀ frente a la expresión de ICAM (CD54) en células estimuladas por IFN γ en un ensayo celular funcional con una línea celular A549 o U937 aislada. Los compuestos de 2,4-pirimidindiamina activos tienen típicamente un CI₅₀ de menos de o igual a 20 μ M, más grande de 20 μ M o más grande de 20 μ M pero menor de 50 μ M en el ensayo.

40 Utilidad de los compuestos como herramientas de búsqueda

Un experto habitual en la técnica entendería que pueden usarse determinados complejos de proteína-ligando cristalizados, en particular complejos JAK-ligando, y sus correspondientes coordenadas de estructura de rayos X para revelar nueva información estructural útil para entender la actividad biológica de las cinasas tal como se describe en el presente documento. Además, las características estructurales clave de las proteínas mencionadas anteriormente, en particular la forma del sitio de unión al ligando, son útiles en métodos para diseñar o identificar moduladores selectivos de cinasas y en resolver las estructuras de otras proteínas con características similares. Tales complejos de este tipo proteína-ligando que tienen compuestos descritos en el presente documento como su componente de ligando, son un aspecto de la invención.

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

65 Adicionalmente, un experto en la técnica apreciaría que tales métodos pueden suponer adicionalmente: emplear un agente candidato, así determinado para encajar espacialmente en el dominio de unión a ligando, en un ensayo de

actividad biológica para la modulación de cinasas, y determinar si dicho agente candidato modula la actividad cinasa en el ensayo. Tales métodos también pueden incluir administrar el agente candidato, determinado para modular la actividad cinasa, a un mamífero que padece un estado que puede tratarse mediante la modulación de cinasa, tal como los descritos anteriormente.

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

15 Utilidad de los compuestos como agentes de examen

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

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

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

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

Los agentes candidatos pueden englobar numerosas clases químicas, aunque normalmente son moléculas orgánicas que tienen un peso molecular de más de aproximadamente 100 daltons y menos de aproximadamente 2.500 daltons. Los agentes candidatos incluyen grupos funcionales necesarios para la interacción estructural con proteínas, particularmente unión de hidrógeno y unión lipófila y normalmente incluyen al menos un grupo amina, carbonilo, hidroxilo, éter o carboxilo, por ejemplo al menos dos de los grupos químicos funcionales. Los agentes candidatos a menudo incluyen estructuras carbonadas o de heterociclilo cíclicas y/o estructuras aromáticas o poliaromáticas sustituidas con uno o más de los grupos funcionales anteriores. Los agentes candidatos también se

encuentran entre biomoléculas incluyendo péptidos, sacáridos, ácidos grasos, esteroides, purinas, pirimidinas, derivados, análogos estructurales o combinaciones de los mismos.

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

En un ejemplo, la unión del agente candidato se determina a través del uso de ensayos de unión competitivo. En este ejemplo, el competidor es un resto de unión conocido por unirse a una proteína JAK, tal como un anticuerpo, péptido, pareja de unión, ligando, etc. En determinadas circunstancias, puede haber unión competitiva como entre el agente candidato y el resto de unión, desplazando el resto de unión al agente candidato.
15

En algunas realizaciones, se marca el agente candidato. O bien el agente candidato, o bien el competidor, o ambos, se añade en primer lugar a por ejemplo una proteína JAK durante un tiempo suficiente para permitir la unión, si está presente. Pueden realizarse incubaciones a cualquier temperatura que facilite la actividad óptima, normalmente entre 4°C y 40°C. Los periodos de incubación se seleccionan para obtener actividad óptima, pero también pueden optimizarse para facilitar un rápido examen de alto rendimiento. El reactivo en exceso generalmente se retira o se elimina por lavado. Entonces se añade el segundo componente y se sigue la presencia o ausencia del componente marcado, para indicar la unión.
20

En un ejemplo, se añade en primer lugar el competidor, seguido por el agente candidato. El desplazamiento del competidor es una indicación de que el agente candidato se está uniendo a una proteína JAK y por tanto puede unirse a, y potencialmente modular, la actividad de la proteína JAK. En esta realización, puede marcarse cualquier componente. Por tanto, por ejemplo, si se marca el competidor, la presencia de marcador en la disolución de lavado indica desplazamiento por el agente. Alternativamente, si se marca el agente candidato, la presencia del marcador en el soporte indica desplazamiento.
25

En una realización alternativa, se añade en primer lugar el agente candidato, con incubación y lavado, seguido por el competidor. La ausencia de unión por parte del competidor puede indicar que el agente candidato se une a una proteína JAK con afinidad superior. Por tanto, si el agente candidato está marcado, la presencia del marcador en el soporte, junto con una falta de unión de competidor, puede indicar que el agente candidato puede unirse a la proteína JAK.
30

Puede ser valioso identificar el sitio de unión de una proteína JAK. Esto puede realizarse en una variedad de formas. En una realización, una vez que la proteína JAK se ha identificado unida al agente candidato, la proteína JAK se fragmenta o modifica y los ensayos se repiten para identificar los componentes necesarios para la unión.
35

Se somete a prueba la modulación examinando agentes candidatos que pueden modular la actividad de una proteína JAK incluyendo las etapas de combinar un agente candidato con la proteína JAK, como anteriormente, y determinar una alteración en la actividad biológica de la proteína JAK. Por tanto, en esta realización, el agente candidato debe tanto unirse (aunque esto puede no ser necesario), como alterar su actividad biológica o bioquímica tal como se define en el presente documento. Los métodos incluyen tanto métodos de examen *in vitro* como examen *in vivo* de células para determinar alteraciones en la viabilidad, morfología celulares, y similares.
40

Alternativamente, puede usarse examen diferencial para identificar candidatos de fármaco que se unen a una proteína JAK nativa, pero no pueden unirse a una proteína JAK modificada.
45

Pueden incluirse una variedad de otros reactivos en los ensayos de examen. Estos incluyen reactivos tales como sales, proteínas neutras, por ejemplo, albúmina, detergentes, etc., que pueden usarse para facilitar la unión proteína-proteína óptima y/o reducir interacciones no específicas o de fondo. También pueden usarse reactivos que mejoran de otro modo la eficacia del ensayo, tales como inhibidores de proteasa, inhibidores de nucleasa, agentes anti-microbianos, etc. La mezcla de componentes puede añadirse en cualquier orden que proporcione la unión necesaria.
50

60 Métodos de administración

Los compuestos de la invención descritos en el presente documento, o composiciones del mismo, serán generalmente para su uso en una cantidad eficaz para lograr el resultado pretendido, por ejemplo, en una cantidad eficaz para tratar o prevenir el estado particular que está tratándose. El compuesto(s) puede ser para uso terapéutico para lograr beneficio terapéutico o de manera profiláctica para lograr beneficio profiláctico. Mediante beneficio terapéutico se quiere decir erradicación o mejora del trastorno subyacente que está tratándose y/o
65

erradicación o mejora de uno o más de los síntomas asociados con el trastorno subyacente de manera que el paciente notifique una mejoría en la sensación o estado, a pesar de que el paciente puede estar aquejado todavía del trastorno subyacente. Por ejemplo, la administración de un compuesto a un paciente que padece alergia proporciona beneficio terapéutico no solo cuando se erradica o mejora la respuesta alérgica subyacente, sino también cuando el paciente notifica una disminución en la gravedad o duración de los síntomas asociados con la alergia tras la exposición al alérgeno. Como otro ejemplo, el beneficio terapéutico en el contexto de asma incluye una mejoría en la respiración tras el comienzo de un ataque asmático o una reducción en la frecuencia o gravedad de los episodios asmáticos. Como otro ejemplo específico, el beneficio terapéutico en el contexto del rechazo de trasplante incluye la capacidad para aliviar un episodio de rechazo agudo, tal como, por ejemplo, HVGR o GVHR, o la capacidad para prolongar el periodo de tiempo entre el comienzo de los episodios de rechazo agudo y/o el comienzo del rechazo crónico. El beneficio terapéutico incluye detener o ralentizar la progresión de la enfermedad, independientemente de si se consigue mejoría.

La cantidad de compuesto administrado dependerá de una variedad de factores, incluyendo, por ejemplo, el estado particular que está tratándose, el modo de administración, la gravedad del estado que está tratándose, la edad y el peso del paciente, la biodisponibilidad del compuesto activo particular. La determinación de una dosificación eficaz está completamente dentro de las capacidades de los expertos en la técnica.

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

Para la administración profiláctica, el compuesto puede ser para su administración a un paciente en riesgo de desarrollar uno de los estados descritos anteriormente. Por ejemplo, si se desconoce sin un paciente es alérgico a un fármaco particular, el compuesto puede administrarse antes de la administración del fármaco para evitar o mejorar una respuesta alérgica al fármaco. Alternativamente, la administración profiláctica puede aplicarse para evitar el comienzo de los síntomas en un paciente diagnosticado con el trastorno subyacente. Por ejemplo, un compuesto puede administrarse a un paciente que padece alergia antes de la exposición esperada al alérgeno.

Los compuestos también pueden administrarse de manera profiláctica a individuos sanos que se exponen repetidamente a agentes conocidos para una de las enfermedades descritas anteriormente para impedir el comienzo del trastorno. Por ejemplo, un compuesto puede administrarse a un individuo sano que se expone repetidamente a un alérgeno conocido por inducir alergias, tales como látex, en un esfuerzo por impedir que el individuo desarrolle una alergia. Alternativamente, un compuesto puede administrarse a un paciente que padece asma antes de participar en actividades que desencadenen ataques de asma para disminuir la gravedad de, o evitar completamente, un episodio asmático.

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

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

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

Las dosificaciones iniciales también pueden estimarse a partir de datos *in vivo*, tales como modelos animales. Los modelos animales útiles para someter a prueba la eficacia del compuesto para tratar o prevenir las diversas

enfermedades descritas anteriormente se conocen bien en la técnica. Modelos animales adecuados de reacciones de hipersensibilidad o alérgicas se describen en Foster, (1995) *Allergy* 50 (21Suppl):6-9, discusión 34-38 y Tumas *et al.*, (2001), *J. Allergy Clin. Immunol.* 107(6):1025-1033. Modelos animales adecuados de rinitis alérgica se describen 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. Modelos animales adecuados de 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. Modelos animales adecuados de mastocitosis sistémica se describen 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. Modelos animales adecuados de síndrome de hiper IgE se describen en Claman *et al.*, (1990), *Clin. Immunol. Immunopathol.* 56(1):46-53. Modelos animales adecuados de linfoma de células 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. Modelos animales adecuados de trastornos atópicos tales como dermatitis atópica, eccema atópico y asma atópico 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. Modelos animales adecuados de rechazo de trasplante, tales como 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 técnica de manera habitual pueden adaptar rutinariamente tal información para determinar las dosificaciones adecuadas para la administración a seres humanos.

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

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

La descripción anterior relacionada con los requisitos de dosificación para los compuestos de pirimidindiamina 2,4-sustituido son adecuadas para las dosificaciones requeridas para profármacos, entendiendo, de manera evidente para el experto en la técnica, que la cantidad de profármaco(s) administrado(s) también dependerá de una variedad de factores, incluyendo por ejemplo, la biodisponibilidad del/de los profármaco(s) particular(es) y la tasa de conversión y eficacia para dar lugar al compuesto farmacológico activo con la vía de administración seleccionada. La determinación de una dosificación eficaz del/de los profármaco(s) para un uso y modo de administración particulares está completamente dentro de las capacidades de los expertos en la técnica.

Las dosificaciones eficaces pueden estimarse inicialmente a partir de ensayos de actividad y metabolismo *in vitro*. Por ejemplo, puede formularse una dosificación inicial de profármaco para su uso en animales para lograr una concentración en suero o sangre circulante del compuesto activo de metabolito que es de o es superior a una CI_{50} del compuesto particular tal como se mide en un ensayo *in vitro*, tal como CHMC o BMMC *in vitro* y otros ensayos *in vitro* descritos en la solicitud estadounidense con n.º de serie 10/355.543 presentada el 31 de enero de 2003 (documento de Estados Unidos 2004/0029902A1), solicitud internacional con n.º de serie PCT/US03/03022 presentada el 31 de enero de 2003 (documento WO 03/063794), solicitud estadounidense con n.º de serie 10/631.029 presentada el 29 de julio de 2003, solicitud internacional con n.º de serie PCT/US03/24087 (documento WO 2004/014382), solicitud estadounidense con n.º de serie 10/903.263 presentada el 30 de julio de 2004 y solicitud internacional con n.º de serie PCT/US2004/24716 (documento WO 05/016893). El cálculo de dosificaciones para lograr tales concentraciones en suero o sangre circulante teniendo en cuenta la biodisponibilidad del profármaco particular a través de la ruta de administración deseada está completamente dentro de las capacidades de los expertos en la técnica. Para orientación, se remite al lector a Fingl & Woodbury, "General Principles," En: Goodman and Gilman's *The Pharmaceutical Basis of Therapeutics*, Capítulo 1, págs. 1-46, última edición, Pergamon Press, y las referencias citadas en el mismo.

Tal como se da a conocer en el presente documento hay kits para la administración de la 2,4-pirimidindiamina, profármaco del mismo o formulaciones farmacéuticas que incluyen el compuesto que pueden incluir una cantidad de dosificación de al menos una 2,4-pirimidindiamina o una composición que incluye al menos una 2,4-pirimidindiamina, tal como se da a conocer en el presente documento. Los kits pueden incluir adicionalmente acondicionamiento y/o instrucciones adecuados para el uso del compuesto. Los kits también pueden incluir un medio para la administración de la al menos una 2,4-pirimidindiamina o composiciones que incluyen al menos una 2,4-pirimidindiamina, tal como

un inhalador, un dispensador en pulverizador (por ejemplo, pulverizador nasal), jeringuilla para inyección o envase a presión para cápsulas, comprimidos, supositorios u otros dispositivo tal como se describe en el presente documento. Un kit también puede proporcionar el compuesto y reactivos para preparar una composición para su administración. La composición puede estar en forma seca o liofilizada o en una disolución, particularmente una disolución estéril.

5 Cuando la composición está en una forma seca, el reactivo puede incluir un diluyente farmacéuticamente aceptable para preparar una formulación líquida. El kit puede contener un dispositivo para la administración o para dispensar las composiciones, incluyendo, pero sin limitarse a, jeringuilla, pipeta, parche transdérmico o inhalador.

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

15 Los kits incluirán instrucciones apropiadas 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 limitarse a, impresos, cinta de vídeo, disco legible en ordenador o disco óptico.

20 Se da a conocer un kit en el presente documento que incluye un compuesto de fórmula I, o un profármaco del mismo, acondicionamiento e instrucciones para su uso.

25 Se da a conocer un kit en el presente documento que incluye la formulación farmacéutica que incluye un compuesto de fórmula I o un profármaco del mismo y al menos un excipiente, diluyente, conservante, estabilizador farmacéuticamente aceptable, o mezcla de los mismos, acondicionamiento e instrucciones para su uso.

30 Se da a conocer un kit en el presente documento que es para tratar a un individuo que padece o es propenso a padecer los estados descritos en el presente documento, incluyendo un recipiente que incluye una cantidad de dosificación de una 2,4-pirimidindiamina o composición, tal como se da a conocer en el presente documento e instrucciones para su uso. El recipiente puede ser cualquiera de los conocidos en la técnica y apropiado para el almacenamiento y la administración de formulaciones orales, intravenosas, tópicas, rectales, uretrales o inhaladas.

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

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

40 Síntesis de compuestos

45 Los compuestos de 2,4-pirimidindiamina descritos en el presente documento pueden sintetizarse a través de una variedad de rutas sintéticas diferentes usando materiales de partida disponibles comercialmente y/o materiales de partida preparados mediante métodos sintéticos convencionales. Métodos a modo de ejemplo adecuados que pueden adaptarse de manera rutinaria para sintetizar los compuestos de 2,4-pirimidindiamina y los profármacos descritos en el presente documento se encuentran en Patente de Estados Unidos n.º 5.958.935. Ejemplos específicos que describen la síntesis de numerosos profármacos y los compuestos de 2,4-pirimidindiamina, así como productos intermedios se describen por tanto en la solicitud estadounidense con n.º de serie 10/355,543, presentada el 31 de enero de 2003 (documento de Estados Unidos 2004/0029902A1). Métodos a modo de ejemplo adecuados que pueden usarse de manera rutinaria y/o adaptarse para sintetizar los compuestos de pirimidindiamina 2,4-sustituido activos también pueden encontrarse en la solicitud internacional con n.º de serie PCT/US03/03022 presentada el 31 de enero de 2003 (documento WO 03/063794), la solicitud estadounidense con n.º de serie 10/631.029 presentada el 29 de julio de 2003, la solicitud internacional con n.º de serie PCT/US03/24087 (documento WO 2004/014382), la solicitud estadounidense con n.º de serie 10/903.263 presentada el 30 de julio de 55 2004 y la solicitud internacional con n.º de serie PCT/US2004/24716 (documento WO 05/016893). Todos los compuestos descritos en el presente documento (que incluyen profármacos) pueden prepararse mediante la adaptación de rutina de estos métodos.

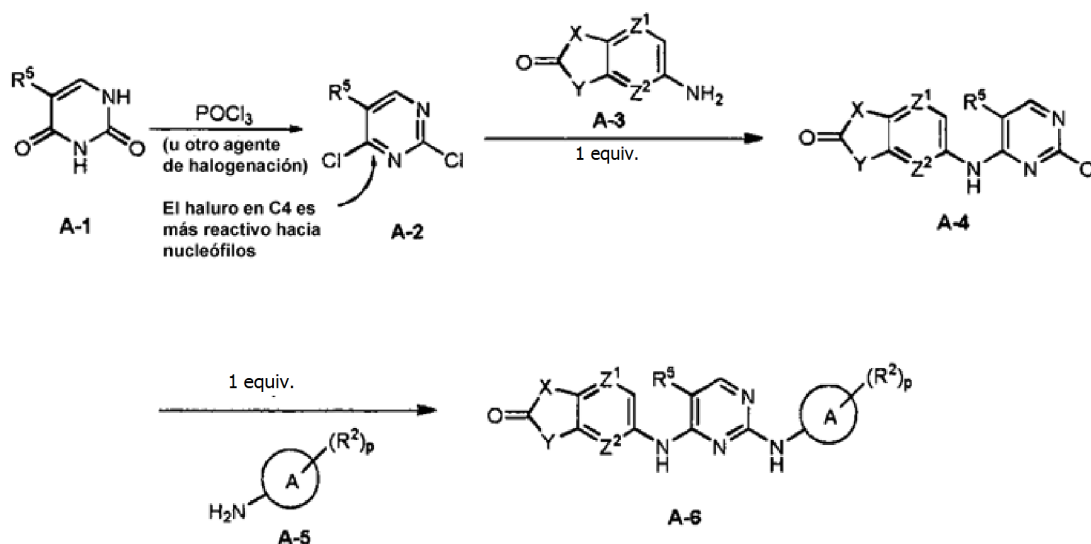
60 También se describen métodos sintéticos a modo de ejemplo específicos para las pirimidindiaminas 2,4-sustituidas descritas en el presente documento en el Ejemplo 1, a continuación. Los expertos en la técnica también podrán adaptar fácilmente estos ejemplos para la síntesis de pirimidindiaminas 2,4-sustituidas adicionales tal como se describe en el presente documento.

65 Una variedad de métodos sintéticos a modo de ejemplo para sintetizar los compuestos de 2,4-pirimidindiamina descritos en el presente documento se representan en los esquemas (I)-(VII), a continuación. Estos métodos pueden adaptarse de manera rutinaria para sintetizar los compuestos de pirimidindiamina 2,4-sustituido descritos en el

presente documento. Tras cada etapa de reacción, el producto puede purificarse o, dependiendo de la química, puede usarse en la siguiente etapa sin purificación.

Por ejemplo, los compuestos pueden sintetizarse a partir de uracilos sustituidos o no sustituidos tal como se ilustra en el esquema (I), a continuación. En el esquema (I), el anillo A, R^5 , $(R^2)_p$, X, Y, Z^1 y Z^2 son tal como se define 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 $POCl_3$ (u otro agente de halogenación convencional) en condiciones normales para dar 2,4-dicloropirimidina A-2. Dependiendo del sustituyente R^5 , en la pirimidindiamina A-2, el cloruro en la posición C4 es más reactivo hacia nucleófilos que el cloruro en la posición C2. Esta reactividad diferencial puede aprovecharse para sintetizar 2,4-pirimidindiaminas I haciendo reaccionar en primer lugar la 2,4-dicloropirimidina A-2 con un equivalente de amina A-3, dando 4N-sustituido-2-cloro-4-pirimidinamina A-4, seguido por amina A-5 para dar una 2,4-pirimidindiamina de fórmula A-6 (compuestos de fórmula I, en la que cada uno de R^3 y R^4 son H). Los compuestos de fórmula I, en la que cualquiera o ambos de los grupos NH en C2 y C4 de la pirimidina están sustituidos, pueden hacerse, por ejemplo, mediante alquilación de los grupos NH.

Esquema (I)



Típicamente, el haluro en C4 es más reactivo hacia nucleófilos, como se ilustra en el Esquema. Sin embargo, así será reconocido por los expertos en la materia, la identidad del sustituyente R^5 puede alterar esta reactividad. Por ejemplo, cuando R^5 es trifluorometilo, se obtiene una mezcla 50:50 de 4-pirimidinamina 4N-sustituida A-4 y la correspondiente 2-pirimidinamina 2N-sustituida. La regioselectividad de la reacción también puede controlarse mediante el ajuste del disolvente y otras condiciones sintéticas (tal como temperatura), como es bien conocido en la técnica.

Las reacciones representadas en el esquema (I) pueden avanzar más rápidamente cuando las mezclas de reacción se calientan a través de microondas. Cuando se calientan de esta forma, pueden usarse las siguientes condiciones: calentar hasta 175°C en etanol durante 5-20 min en un reactor Smith (Personal Chemistry, Uppsala, Suecia) en un tubo sellado (a 20 bar de presión).

Los materiales de partida de uracilo A-1 pueden adquirirse de fuentes comerciales o prepararse usando técnicas convencionales de química orgánica. Los uracilos disponibles comercialmente que pueden usarse como materiales de partida en el esquema (I) incluyen, a modo de ejemplo y no de limitación, uracilo (Aldrich n.º 13.078-8; registro CAS 66-22-8); 5-bromouracilo (Aldrich n.º 85.247-3; registro CAS 51-20-7); 5-fluorouracilo (Aldrich n.º 85.847-1; registro CAS 51-21-8); 5-yodouracilo (Aldrich n.º 85.785-8; registro CAS 696-07-1); 5-nitouracilo (Aldrich n.º 85.276-7; registro CAS 611-08-5); 5-(trifluorometil)-uracilo (Aldrich n.º 22,327-1; registro CAS 54-20-6). Uracilos 5-sustituidos adicionales están disponibles en General Intermediates de Canadá, Inc., Edmonton, CA y/o Interchim, Cedex, Francia, o pueden prepararse usando técnicas convencionales. Más adelante se proporcionan múltiples referencias de libros de texto que enseñan métodos sintéticos.

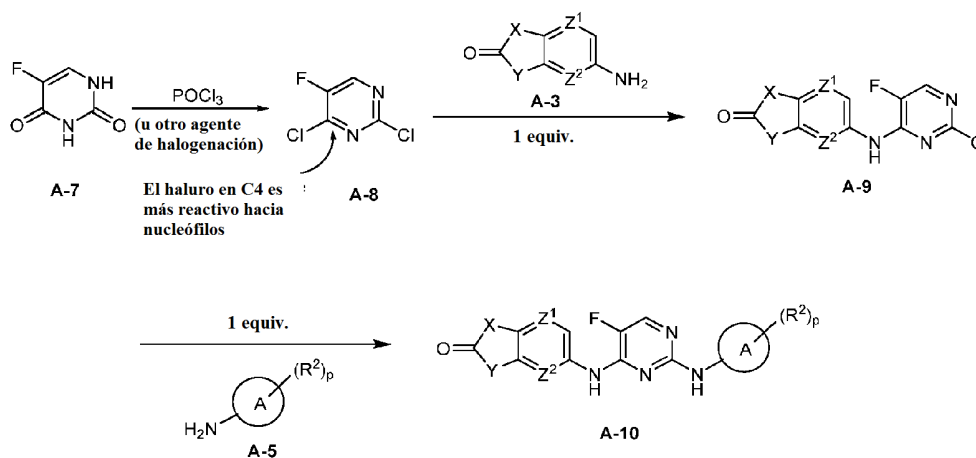
Las aminas A-3 y A-5 pueden adquirirse de fuentes comerciales o, alternativamente, pueden sintetizarse utilizando técnicas convencionales. Por ejemplo, pueden sintetizarse aminas adecuadas a partir de precursores nitro usando química convencional. En la sección de ejemplos se proporcionan reacciones a modo de ejemplo específicas. Véase también Vogel, 1989, Practical Organic Chemistry, Addison Wesley Longman, Ltd. y John Wiley & Sons, Inc.

Los expertos en la técnica reconocerán que en algunos casos, las aminas A-3 y A-5 y/o sustituyente X en el uracilo A-1 pueden incluir grupos funcionales que requieren protección durante la síntesis. La identidad exacta de cualquier/cualesquiera grupo(s) protector(es) usado(s) dependerá de la identidad del grupo funcional que esté protegiéndose y resultará evidente para los expertos en la técnica. Puede encontrarse orientación para seleccionar grupos protectores apropiados, así como estrategias sintéticas para su unión y eliminación, por ejemplo, en Green & Wuts.

Por tanto, grupo protector se refiere a un grupo de átomos que, cuando se une a un grupo funcional reactivo en una molécula, enmascara, reduce o impide la reactividad del grupo funcional. Normalmente, un grupo protector puede eliminarse selectivamente cuando se desee durante el transcurso de una síntesis. Ejemplos de grupos protectores pueden encontrarse en Green & Wuts y 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, grupos formilo, acetilo, trifluoroacetilo, bencilo, benciloxycarbonilo ("CBZ"), *tert*-butoxycarbonilo ("Boc"), trimetilsililo ("TMS"), 2-trimetilsilil-etanosulfonilo ("TES"), tritilo y tritilo sustituido, aliloxycarbonilo, 9-fluorenilmetiloxycarbonilo ("Fmoc"), nitro-veratriloxycarbonilo ("NVOC") y similares. Los grupos protectores de hidroxilo representativos incluyen, pero no se limitan a, aquellos en los que el grupo hidroxilo o bien se acila para formar ésteres de benzoato y acetato o bien se alquila para formar ésteres de bencilo y tritilo, así como alquil éteres, tetrahidropiranyl éteres, trialquilsilil éteres (por ejemplo, grupos TMS o TIPPS) y alil éteres.

Una realización específica del Esquema (I) que usa 5-fluorouracilo (Aldrich #32,937-1) como un material de partida se ilustra en el Esquema (Ia), a continuación. En el Esquema (Ia), el anillo A, (R²)_p, X, Y, Z¹ y Z² son como se definen previamente para el Esquema (I). El compuesto A-10, una 5-fluoro-2,4-pirimidindiamina 2N,4N-disustituida, puede obtenerse haciendo reaccionar 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina A-8 (disponible en el mercado o realizada a partir de A-7 como se representa, por ejemplo, partiendo con un uracilo y deshidrohalogenación con, por ejemplo POCl₃) con, de manera óptima, un equivalente de amina A-3 para producir 5-fluoro-4-pirimidinamina 2-cloro-N4-sustituida A-9 seguida de reacción con uno o más equivalentes de amina A-5, típicamente entre aproximadamente 1,1 equivalentes de A-5 y aproximadamente 2 equivalentes de A-5.

Esquema (Ia)



Aunque muchos de los esquemas sintéticos comentados anteriormente no ilustran el uso de grupos protectores, los expertos en la técnica reconocerán que en algunos casos determinados sustituyentes, tales como, por ejemplo, R² y/u otros grupos, pueden incluir funcionalidad que requiere protección. La identidad exacta del grupo protector usado dependerá, entre otras cosas, de la identidad del grupo funcional que está protegiéndose y de las condiciones de reacción usadas en el esquema sintético particular y resultará evidente para los expertos en la técnica. Puede encontrarse orientación para seleccionar grupos protectores, su unión y eliminación adecuadas para una aplicación particular, por ejemplo, en Green & Wuts.

Pueden prepararse profármacos descritos en el presente documento mediante modificación de rutina de los métodos descritos anteriormente. Alternativamente, tales profármacos pueden prepararse haciendo reaccionar una 2,4-pirimidindiamina protegida de manera adecuada con un reactivo adecuado para añadir el progrupo deseado. Se conocen bien las condiciones para llevar a cabo tales reacciones y para desproteger el producto para dar un profármaco tal como se describe en el presente documento.

Se conocen en la técnica múltiples referencias que enseñan métodos útiles para sintetizar pirimidinas generalmente, así como materiales de partida descritos en el esquema (I-VII). Para orientación específica, se remite al lector a Brown, D. J., "The Pyrimidines", en The Chemistry of Heterocyclic Compound, 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 Compound, 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 Compound, Volumen 16, Suplemento II (Weissberger, A. y Taylor, E. C., Ed.), 1985, An Interscience Publication (John Wiley & Sons), Nueva York ("Brown III"); Brown, D. J., "The Pyrimidines" en The Chemistry of Heterocyclic Compounds, Volumen 52 (Weissberger, A. y Taylor, E. C., Ed.), 1994, John Wiley & Sons, Inc., Nueva York, págs. 1-1509 (Brown IV"); Kenner, G. W. y Todd, A., en Heterocyclic Compound, 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, págs. 1 - 401 (síntesis de uracilo, págs. 313, 315; síntesis de pirimidindiamina, págs. 313-316; síntesis de amino-pirimidindiamina, pág. 315); Joule, J. A., Mills, K. y Smith, G. F., Heterocyclic Chemistry, 3ª Edición, 1995, Chapman y Hall, Londres, RU, págs. 1 - 516; Vorbrüggen, H. y Ruh-Pohlenz, C., Handbook of Nucleoside Synthesis, John Wiley & Sons, Nueva York, 2001, págs. 1-631 (protección de pirimidinas mediante acilación, págs. 90-91; sililación de pirimidinas, págs. 91-93); Joule, J. A., Mills, K. y Smith, G. F., Heterocyclic Chemistry, 4ª Edición, 2000, Blackwell Science, Ltd, Oxford, RU, págs. 1 - 589; y Comprehensive Organic Synthesis, Volúmenes 1 - 9 (Trost, B. M. y Fleming, I., Ed.), 1991, Pergamon Press, Oxford, RU.

Ejemplos

- 20 La invención se entiende adicionalmente haciendo referencia a los siguientes ejemplos, que no pretenden ser limitativos. Cualquier método sintético que sea funcionalmente equivalente está dentro del alcance de la invención. Diversas modificaciones de las realizaciones descritas en el presente documento resultarían evidentes para un experto habitual en la técnica a partir de la descripción anterior y las figuras adjuntas.
- 25 Una realización de la invención es un compuesto, según la fórmula I, tal como se describe en los ejemplos a continuación.

En los ejemplos a continuación, así como a lo largo de toda la solicitud, las siguientes abreviaturas tienen los siguientes significados. Si no se definen, los términos tienen sus significados aceptados generalmente.

30	TFA	= ácido trifluoroacético	mmol	= milimol
	MeOH	= metanol	nM	= nanomolar
	EtOAc	= acetato de etilo	DMSO	= dimetilsulfóxido
	<i>i</i> -PrOH	= isopropanol	mL o ml	= mililitro
	EtOH	= etanol	mg	= miligramo
	s	= singlete	psi	= libras por pulgada ²
	d	= doblete	N	= normal
	t	= triplete	µM	= micromolar
	q	= cuartete	rpm	= revoluciones/minuto
	m	= multiplete	ta	= temperatura ambiente
	dd	= doblete o dobletes	ac.	= acuoso
	a	= ancho	µl	= microlitro
	EM	= espectro de masas	FBS	= suero bovino fetal
	EM (ES)	= espectrometría de masas (electrospray)	CL-EM	= cromatografía de líquidos espectrómetro de masas
	RP-HPLC	= cromatografía de líquidos a alta presión de fase inversa	FACS	= citometría de flujo

Ejemplo de referencia 1: Síntesis de pirimidin-2,4-diaminas

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

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

Síntesis de N4-(benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on-5-il)-N2-(3-metilsulfonyl)fenil)-5-metilpirimidin-2,4-diamina: (I-16)

45 A un vial con 5-(2-cloro-5-metilpirimidin-4-ilamino)benzo[*d*]oxazol-2(3H)-ona (138,3 mg, 0,5 mmol) y clorhidrato de 3-(metilsulfonyl)bencenamina (207,7 mg, 1,0 mmol), se le añadió *i*-PrOH (10 ml), seguido por TFA (116 µl, 1,5 mmol). Se cerró herméticamente el vial y se agitó la mezcla de reacción a 85-90°C durante 40 h. Se eliminó el disolvente a vacío y se purificó el producto en bruto mediante RP-HPLC. Se obtuvo N4-(benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on-5-il)-N2-(3-metilsulfonyl)fenil)-5-metilpirimidin-2,4-diamina como una sal de mono-trifluoroacetato: un sólido blanquecino, 129 mg (rendimiento del 49 %); ¹H RMN (300 MHz, DMSO) δ 11,60 (s, 1H), 9,43 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,11 (d, a,

$J = 7,5$, 1H), 7,96 (d, $J = 0,8$, 1H), 7,49 - 7,33 (m, 4H), 7,27 (d, $J = 8,5$, 1H), 3,13 (s, 3H), 2,16 (s, 3H); CL-EM (M+) m/z 412,47.

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

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

Síntesis de 4-(5-nitropiridin-2-il)morfolina:

15 En un matraz de fondo redondo, a una disolución en diclorometano (125 ml) de 2-bromo-5-nitropiridina (5 g, 24,6 mmol), se le añadió morfolina (5,4 ml, 61,5 mmol). Se sometió a reflujo la reacción durante 4 h, entonces se enfrió hasta temperatura ambiente. Posteriormente se lavó la disolución con disolución saturada acuosa de bicarbonato de sodio y salmuera. Se secó la fase orgánica (Na₂SO₄), se filtró y se eliminó el disolvente a vacío. Se obtuvo 4-(5-nitropiridin-2-il)morfolina, un sólido amarillo: 4,9 g (rendimiento del 95 %); ¹H RMN (300 MHz, DMSO) δ 8,95 (d, $J = 2,7$, 1H), 8,22 (dd, $J = 2,7$, 9,6, 1H), 6,92 (d, $J = 9,6$, 1H), 3,74 - 3,65 (m, 8H); CL-EM (M+) m/z 210,34.

Síntesis de 6-morfolinopiridin-3-amina:

25 En una disolución en EtOH (250 ml) de 4-(5-nitropiridin-2-il)morfolina (4,9 g, 23,4 mmol), se añadió Pd al 10 % sobre carbón activado, 500 mg. Se llevó a cabo hidrogenación en un matraz Parr a temperatura ambiente, a 40 psi durante 2 h. Se separaron por filtración los sólidos y se recogió el filtrado. Se eliminó el disolvente a vacío. Se obtuvo 6-morfolinopiridin-3-amina, como un sólido púrpura: 3,7 g (rendimiento del 88 %); ¹H RMN (300 MHz, DMSO) δ 7,64 (d, $J = 2,7$, 1H), 6,96 (dd, $J = 2,7$, 8,8, 1H), 6,65 (d, $J = 8,8$, 1H), 4,63 (s, 2H), 3,72 - 3,69 (m, 4H), 3,21 - 3,18 (m, 4H); CL-EM (M+) m/z 180,08.

Síntesis de N4-(bencimidazolin-2-on-5-il)-N2-((2-morfolinil)piridin-5-il)-5-fluoropirimidin-2,4-diamina: (II-19)

35 A un vial con 5-(2-cloro-5-fluoropirimidin-4-ilamino)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona (27,6 mg, 0,1 mmol) y 6-morfolinopiridin-3-amina (35,8 mg, 0,2 mmol), se le añadió *i*-PrOH (2 ml), seguido por TFA (10 μ l, 0,13 mmol). Se cerró herméticamente el vial y se agitó la disolución turbia a 95°C durante 2 días. Se eliminó el disolvente a vacío y se purificó el producto en bruto mediante RP-HPLC. Se obtuvo N4-(bencimidazolin-2-on-5-il)-N2-((2-morfolinil)piridin-5-il)-5-fluoropirimidin-2,4-diamina como un sólido naranja claro, como una sal de di-trifluoroacetato: 51,1 mg (rendimiento del 79 %); ¹H RMN (300 MHz, DMSO) δ 10,61 (s, 2H), 9,79 (s a, 1H), 9,55 (s a, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,13 (d, $J = 4,4$, 1H), 7,92 (d a, $J = 8,8$, 1H), 7,22 (d, $J = 8,1$, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,10 (d a, $J = 8,8$, 1H), 6,89 (d, $J = 8,1$, 1H), 3,78 - 3,75 (m, 4H), 3,50 - 3,47 (m, 4H); CL-EM (M+) m/z 423,00.

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

45 A un vial con 6-aminobenzo[d]oxazol-2(3H)-ona (1,0 g, 6,7 mmol) y 2,4-dicloro-5-metilpirimidina (1,4 g, 8,7 mmol), se le añadieron los disolventes MeOH (20 ml) y H₂O (5 ml). Se agitó la mezcla turbia a temperatura ambiente durante 2 días. Se recogió el precipitado de la mezcla de reacción mediante filtración, lavando con H₂O (3 ml x 2) y EtOAc (3 ml x 2) y se secó adicionalmente a vacío. Se obtuvo 6-(2-cloro-5-metilpirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona como un sólido de color tostado: 1,59 g (rendimiento del 86 %); ¹H RMN (300 MHz, DMSO) δ 11,59 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,28 (d, $J = 8,3$, 1H), 7,06 (d, $J = 8,3$, 1H), 2,14 (s, 3H).

Síntesis de N4-(benzo[d]oxazol-2(3H)-on-6-il)-N2-((3-morfolinil)fenil)-5-metilpirimidin-2,4-diamina: (I-48)

55 A un vial con 6-(2-cloro-5-metilpirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona (27,7 mg, 0,1 mmol) y 3-morfolinobencenamina (26,7 mg, 0,15 mmol), se le añadió *i*-PrOH (2 ml), seguido por TFA (10 μ l, 0,13 mmol). Se cerró herméticamente el vial y se agitó la disolución a 95°C durante 2 días. Se eliminó el disolvente a vacío y se purificó el producto en bruto mediante RP-HPLC. Se obtuvo N4-(benzo[d]oxazol-2(3H)-on-6-il)-N2-((3-morfolinil)fenil)-5-metilpirimidin-2,4-diamina como un sólido de color tostado: 32,9 mg (rendimiento del 78 %); ¹H RMN (300 MHz, DMSO) δ 11,57 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,37 (d, $J = 8,3$, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,14 (d, $J = 8,3$, 1H), 7,07 - 7,01 (m, 2H), 6,58 - 6,50 (m, 1H), 3,68 - 3,65 (m, 4H), 2,95 - 2,92 (m, 4H), 2,14 (s, 3H); CL-EM (M+) m/z 419,03.

Síntesis de N4-(benzoxazolin-2-on-5-il)-N2-[2-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-5-il]-5-metilpirimidin-2,4-diamina: (II-13)

65 A un vial con 5-(2-cloro-5-metilpirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona (27,7 mg, 0,5 mmol) y 6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-amina (38,4 mg, 1,0 mmol), se le añadió *i*-PrOH (2 ml), seguido por TFA (10 μ l, 0,13

mmol). Se cerró herméticamente el vial y se agitó la mezcla de reacción a 85°C durante 2 días. Se eliminaron los disolventes a vacío y se purificó el producto en bruto mediante RP-HPLC. Se disolvió el compuesto purificado (como una sal de trifluoroacetato) en MeOH-H₂O (1:4, 2 ml) y se hizo pasar a través de una columna PL-HCO₃-MP-SPE, lavando con los mismos disolventes (1 ml). Se recogió el filtrado y se eliminó el disolvente mediante liofilización. Se obtuvo N4-(benzoxazolin-2-on-5-il)-N2-[2-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-5-il]-5-metilpirimidin-2,4-diamina como un sólido púrpura, 23,1 mg (rendimiento del 53 %); ¹H RMN (300 MHz, DMSO) δ 11,57 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,30 - 8,28 (m, 2H), 7,87 - 7,84 (m, 2H), 7,46 - 7,28 (m, 2H), 7,22 (d, J = 8,5, 1H), 6,71 (d, J = 9,1, 1H), 3,40 - 3,37 (m, 4H, solapado con H₂O), 2,44 - 2,41 (m, 4H), 2,25 (s, 3H), 2,11 (s, 3H); CL-EM (M+) *m/z* 433,52.

10 Síntesis de N4-(bencimidazolin-2-on-5-il)-N2-[2-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-5-il]-5-fluoropirimidin-2,4-diamina: (II-16)

A un vial con 5-(2-cloro-5-fluoropirimidin-4-ilamino)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona (28,0 mg, 0,1 mmol) y 6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-amina (38,4 mg, 0,2 mmol), se le añadió *i*-PrOH (2 ml), seguido por TFA (10 µl, 0,13 mmol). Se cerró herméticamente el vial y se agitó la disolución a 85°C durante 2 días. Se eliminó el disolvente a vacío y se purificó el producto en bruto mediante RP-HPLC. Se disolvió el compuesto purificado (como una sal de trifluoroacetato) en MeOH-H₂O (1:4, 2 ml) y se hizo pasar a través de una columna PL-HCO₃-MP-SPE, lavando con los mismos disolventes (1 ml). Se recogió el filtrado y se eliminó el disolvente mediante liofilización. Se obtuvo N4-(bencimidazolin-2-on-5-il)-N2-[2-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-5-il]-5-fluoropirimidin-2,4-diamina como un sólido púrpura: 26,2 mg (rendimiento del 60 %); ¹H RMN (300 MHz, DMSO) δ 10,56 (s, 1H), 10,52 (s, 1H), 9,16 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,27 (d a, J = 2,3, 1H), 8,00 (d a, J = 3,8, 1H), 7,84 (dd, J = 2,3, 9,1, 1H), 7,30 (dd, J = 1,7, 8,2, 1H), 7,17 (d, J = 1,7, 1H), 6,86 (d, J = 8,2, 1H), 6,73 (d, J = 9,1, 1H), 3,40 - 3,37 (m, 4H, solapado con H₂O), 2,44 - 2,41 (m, 4H), 2,25 (s, 3H); CL-EM (M+) *m/z* 436,50.

25 Síntesis de 6-(5-metil-2-(6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-ilamino)pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona: (II-25)

A un vial con 5-(2-cloro-5-fluoropirimidin-4-ilamino)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona (28,0 mg, 0,1 mmol) y 6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-amina (38,4 mg, 0,2 mmol), se le añadió *i*-PrOH (2 ml), seguido por TFA (10 µl, 0,13 mmol). Se cerró herméticamente el vial y se agitó la disolución a 85°C durante 2 días. Se eliminó el disolvente a vacío y se purificó el producto en bruto mediante RP-HPLC. Se disolvió el compuesto purificado (como una sal de trifluoroacetato) en MeOH-H₂O (1:4, 2 ml) y se hizo pasar a través de una columna PL-HCO₃-MP-SPE, lavando con los mismos disolventes (1 ml). Se recogió el filtrado y se eliminó el disolvente mediante liofilización. Se obtuvo 6-(5-metil-2-(6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-ilamino)pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona como un sólido púrpura: 26,2 mg (rendimiento del 60 %); ¹H RMN (300 MHz, DMSO) δ 11,70 (s, 1H), 9,97 (s, 1H), 9,49 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,65 (d, J = 11,7, 2H), 7,21 (d, J = 8,8, 1H), 7,05 (d, J = 8,4, 1H), 6,89 (d, J = 8,9, 1H), 4,34-4,31 (m, 4H), 3,09-3,07 (m, 4H), 2,85 (s, 3H), 2,13 (s, 3H).

Se obtuvieron los siguientes compuestos de una manera similar a los ejemplos anteriores o mediante métodos descritos en el presente documento o conocidos para los expertos en la técnica:

40 I-1: N4-(benzo[d]oxazol-2(3H)-on-5-il)-N2-(3-formilfenil)-5-metilpirimidin-2,4-diamina

EM (ES) 363,02 (M+H), 361,18 (M-H); RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 10,47 (s, 1H), 9,75 (s, 1H), 7,94 (t, J = 6,3, 2H), 7,70 (m, 3H), 7,55 (d, J = 7,5, 1H), 7,41 (d, J = 7,9, 3H), 7,24 (t, J = 7,9, 1H), 2,16 (s, 3H) ppm.

45 I-2: N4-(benzo[d]oxazol-2(3H)-on-5-il)-N2-(3-aminocarbonilfenil)-5-metilpirimidin-2,4-diamina

EM (ES) 376,99 (M+H), 375,11 (M-H); RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 11,66 (s, 1H), 10,36 (s, 1H), 9,61 (s, 1H), 7,93 (m, 2H), 7,76 (s, 1H), 7,63 (d, J = 7,9, 1H), 7,54 (d, J = 7,6, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,25 (dd, J = 7,4, 14,7, 1H), 2,14 (s, 3H) ppm.

50 I-3: N4-(benzo[d]oxazol-2(3H)-on-5-il)-N2-(4-aminocarbonilfenil)-5-metilpirimidin-2,4-diamina

EM (ES) 377,12 (M+H), 375,04 (M-H); RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 11,78 (s, 1H), 10,40 (s, 1H), 9,61 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,70 (d, J = 8,6, 2H), 7,51 (d, J = 8,6, 2H), 7,33 (s, 1H), 2,14 (s, 3H) ppm.

55 I-4: N4-(benzo[d]oxazol-2(3H)-on-5-il)-N2-(4-formilfenil)-5-metilpirimidin-2,4-diamina

EM (ES) 363,02 (M+H), 361,01 (M-H); RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 10,27 (s, 1H), 9,43 (s, 1H), 8,04 - 7,85 (m, 2H), 7,73 (t, J = 9,6, 1H), 7,57 (d, J = 8,7, 2H), 7,31 (s, 1H), 7,24 (s, 1H), 2,16 (s, 3H) ppm.

60 I-5: N4-(benzo[d]oxazol-2(3H)-on-5-il)-N2-(3-metil-4-(1,5,7-trimetil-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-3-il)fenil)-5-metilpirimidin-2,4-diamina

EM (ES) 514,25 (M+H), 512,32 (M-H); RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 8,92 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,61 - 7,37 (m, 3H), 7,32 (s, 1H), 7,20 (d, J = 8,6, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,94 (s, 1H), 3,50 (m, 3H), 2,97 (m, 4H), 2,77 (d, J = 5,0, 4H), 2,59 (d, J = 11,9, 2H), 2,26 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 2,07 (m, 2H), 1,48 (m, 2H), 0,92 (d, J = 8,0, 9H) ppm.

5 I-6: N4-(benzo[d]oxazol-2(3H)-on-5-il)-N2-(3-fluoro-4-(1,5,7-trimetil-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-3-il)fenil)-5-metilpirimidin-2,4-diamina

10 EM (ES) 518,22 (M+H), 516,30 (M-H); RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 9,20 (s, 1H), 9,14 (m, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,85 (s, 2H), 7,63 (s, 2H), 7,42 - 7,25 (m, 1H), 7,14 (m, 1H), 7,06 - 6,81 (m, 1H), 3,51 - 3,04 (m, 4H), 2,67 (d, J = 27,5, 4H), 2,08 (m, 6H), 1,41 (m, 2H), 0,91 (d, J = 5,2, 9H) ppm.

I-7: N4-(3-n-propilbenzo[d]oxazol-2(3H)-on-5-il)-N2-((3-metilsulfonil)fenil)-5-metilpirimidin-2,4-diamina

15 RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 9,41 (s, NH), 8,50 (s, NH), 8,14 (s, 1H), 8,09 - 7,86 (m, 2H), 7,64 - 7,23 (m, 6H), 3,68 (t, J = 4,7, 2H), 3,07 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 1,63 (tc, J = 4,4, 9,8, 2H), 0,81 (t, J = 7,6, 3H).

I-9: N4-(3-isopropilbenzo[d]oxazol-2(3H)-on-5-il)-N2-((3-metilsulfonil)fenil)-5-metilpirimidin-2,4-diamina

20 RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 9,39 (s, NH), 8,43 (s, NH), 8,13 (m, 2H), 8,07-7,85 (m, 2H), 7,51 (m, 2H), 7,42 - 7,17 (m, 2H), 4,43-4,34 (m, 1H), 3,05 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 1,39 (d, J = 6,9, 6H).

1-16: N2-((3-metilsulfonil)fenil)-N4-(2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]oxazol-6-il)-5-metilpirimidin-2,4-diamina

25 RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 11,50 (s, 1H), 9,40 (s, 1H), 8,39(s, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,05 (d, J = 7,5, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,38-7,32 (m, 3H), 7,02 (d, J = 8,4, 1H), 3,10 (s, 3H), 2,11 (s, 3H).

1-17: N4-(benzo[d]oxazol-2(3H)-on-5-il)-N2-(4-metilsulfonil)fenil)-5-metilpirimidin-2,4-diamina

30 CLEM (M+) m/z 411,95; RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 11,76 (s, 1H), 10,05 (s a, 1H), 9,20 (s a, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,80 (d, J = 9,0, 2H), 7,71 (d, J = 9,0, 2H), 7,37 (d, J = 9,0, 1H), 7,31 - 7,28 (m, 2H), 3,16 (s, 3H), 2,20 (s, 3H).

I-20: N4-(benzo[d]oxazol-2(3H)-on-5-il)-N2-(3-metilsulfonil)fenil)-5-fluoropirimidin-2,4-diamina

35 CLEM (M+) m/z 416,37; RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 11,68 (s a, 1H), 9,66 (s, 1H), 9,45(s, 1H), 8,23(s, 1H), 8,18 (d, J = 3,7, 1H), 8,08 (d, J = 9,1, 1H), 7,54 - 7,37 (m, 4H), 7,24 (d, J = 8,6, 1H), 3,16 (s, 3H).

1-21: N4-(benzo[d]oxazol-2(3H)-on-5-il)-N2-(4-metilsulfonil)fenil)-5-fluoropirimidin-2,4-diamina

40 CLEM (M+) m/z 415,92; RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 11,70 (s, 1H), 9,84 (s, 1H), 9,56 (s, 1H), 8,21 (d, J = 3,4, 1H), 7,92 (d, J = 8,9, 2H), 7,73 (d, J = 8,9, 2H), 7,47 (d a, J = 8,6, 1H), 7,41 (s a, 1H), 7,33(d, J = 8,6, 1H), 3,16(s, 3H).

I-22: N4-(benzoimidazolin-2-on-5-il)-N2-(3-metilsulfonil)fenil)-5-metilpirimidin-2,4-diamina

45 CLEM (M+) m/z 411,04; RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 10,71 (s, 1H), 10,67 (s, 1H), 10,18 (s a, 1H), 9,46 (s a, 1H), 8,02- 7,82 (m, 3H), 7,57 (d, J = 7,0, 1H), 7,39 (dd, J = 8,0, 8,0, 1H), 7,17-7,02 (m, 2H), 6,96 (d, J = 8,0, 1H), 3,14 (s, 3H), 2,19(s, 3H).

I-23: N4-(benzoimidazolin-2-on-5-il)-N2-(4-metilsulfonil)fenil)-5-fluoropirimidin-2,4-diamina

50 CLEM (M+) m/z 414,94; RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 10,69 (s, 1H), 10,63 (s, 1H), 9,79 (s, 1H), 9,49 (s, 1H), 8,15 (d, J = 3,8, 1H), 7,89 (d, J = 8,5, 2H), 7,68 (d, J = 8,5, 2H), 7,27 (d, J = 8,2, 1H), 7,19 (s, 1H), 6,96 (d, J = 8,2, 1H), 3,14(s, 3H).

I-26: N4-(benzo[d]oxazol-2(3H)-on-5-il)-N2-(3-cianofenil)-5-metilpirimidin-2,4-diamina

55 CLEM (M+) m/z 359,06; RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 11,64 (s, 1H), 10,07 (s a, 1H), 9,34 (s a, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,69 - 7,66 (m, 1H), 7,51 - 7,3 (m, 2H), 7,33 (d, J = 8,3, 1H), 7,28 - 7,16 (m, 2H), 2,19 (s, 3H).

I-27: N4-(benzo[d]oxazol-2(3H)-on-5-il)-N2-(4-cianofenil)-5-metilpirimidin-2,4-diamina

60 CLEM (M+) m/z 359,47; RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 11,09 (s a, 1H), 9,64 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,30(s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,88 (d, J = 8,8, 2H), 7,58 (d, J = 8,8, 2H), 7,38 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 2,16 (s, 3H).

I-28: N4-(benzoimidazolin-2-on-5-il)-N2-(3-cianofenil)-5-metilpirimidin-2,4-diamina

65

ES 2 555 491 T3

- CLEM (M+) m/z 358,02; RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 10,67 (s, 2H), 10,43 (s, 1H), 9,55 (s, 1H), 7,97 (d, J = 11,6, 2H), 7,71 (d, J = 8,1, 1H), 7,47 - 7,36 (m, 2H), 7,18-6,92 (m, 3H), 2,19 (s, 3H).
- 5 I-29: N4-(benzoimidazolin-2-on-5-il)-N2-(4-cianofenil)-5-metilpirimidin-2,4-diamina
- CLEM (M+) m/z 358,50; RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 10,75 (s, 1H), 10,68 (s, 1H), 10,08 (s a, 1H), 9,24 (s a, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,73 (d, J = 8,7, 2H), 7,55 (d, J = 8,7, 2H), 7,10 - 7,08 (m, 2H), 7,00 (d, J = 8,7, 1H), 2,18 (s, 3H).
- 10 I-33: N4-(3-fosforilmetilbenzo[d]oxazol-2(3H)-on-5-il)-N2-((3-metilsulfonil)fenil)-5-metilpirimidin-2,4-diamina
- CLEM (M+) m/z 522,40; RMN ¹H (300 MHz, D₂O) 8 7,68 (s a, 2H), 7,59 (d a, J = 6,7, 1H), 7,40 - 7,21 (m, 4H), 7,06 (d, J = 8,5, 1H), 5,38 (d, J = 5,7, 2H), 3,06 (s, 3H), 2,01 (s, 3H).
- 15 I-36: N4-(1,3-dimetilbenzoimidazolin-2-on-5-il)-N2-((3-metilsulfonil)fenil)-5-metilpirimidin-2,4-diamina
- CLEM (M+) m/z 439,01; RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 10,37 (s a, 1H), 9,62 (s a, 1H), 7,95 - 7,90 (m, 3H), 7,56 (d, J = 7,6, 1H), 7,34-7,39 (m, 2H), 7,25 - 7,18 (m, 2H), 3,40 (s, 3H), 3,26 (s, 3H), 3,09 (s, 3H), 2,21 (s, 3H).
- 20 I-41: N4-(1,3-dimetilbenzoimidazolin-2-on-5-il)-N2-((3-metilsulfonil)fenil)-5-fluoropirimidin-2,4-diamina
- CLEM (M+)m/z 442,95; RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 9,60 (s, 1H), 9,44 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,16 (d, J = 3,7, 1H), 8,09 (d a, J = 6,0, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,46 - 7,42 (m, 2H), 7,38 (d a, J = 8,3, 1H), 7,14 (d, J = 8,3, 1H), 3,38 (s, 3H), 3,32 (s, 3H), 3,13 (s, 3H).
- 25 I-44: N4-(benzo[d]oxazol-2(3H)-on-5-il)-N2-(3-cianofenil)-5-fluoropirimidin-2,4-diamina
- CLEM (M+)m/z 362,96; RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 9,72 (s, 1H), 9,70 (s a, 1H), 9,51 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,19 (d, J = 3,8, 1H), 7,81 (d, J = 9,4, 1H), 7,47 - 7,21 (m, 5H).
- 30 I-45: N4-(benzo[d]oxazol-2(3H)-on-5-il)-N2-(4-cianofenil)-5-fluoropirimidin-2,4-diamina
- CLEM (M+) m/z 362,95; RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 11,84 (s a, 1H), 9,86 (s, 1H), 9,55 (s, 1H), 8,20 (d, J = 3,7, 1H), 7,88 (d, J = 8,8, 2H), 7,65 (d, J = 8,8, 2H), 7,44-7,41 (m, 2H), 7,31 (d, J = 8,4, 1H).
- 35 I-46: N4-(benzo[d]oxazol-2(3H)-on-5-il)-N2-((3-morfolinil)fenil)-5-metilpirimidin-2,4-diamina
- CLEM (M+) m/z 419,10; RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 11,62 (s a, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,38-7,34 (m, 2H), 7,24 (d, J = 8,2, 1H), 7,16 (d, J = 8,2, 1H), 7,01 (dd, J = 8,2, 8,2, 1H), 6,47 (d, J = 8,2, 1H), 3,65 - 3,62 (m, 4H), 2,91 - 2,88 (m, 4H), 2,13 (s, 3H).
- 40 I-47: N4-(benzo[d]oxazol-2(3H)-on-5-il)-N2-((3-morfolinil)fenil)-5-fluoropirimidin-2,4-diamina
- CLEM (M+) m/z 423,07; RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 11,92 (s a, 1H), 9,39 (s, 1H), 9,12 (s, 1H), 8,12 (d, J = 3,7, 1H), 7,47 - 7,45 (m, 2H), 7,29 - 7,23 (m, 2H), 7,18 (d, J = 8,1, 1H), 7,06 (dd, J = 8,1, 8,1, 1H), 6,52 (d, J = 8,2, 1H), 3,68 - 3,65 (m, 4H), 2,97-2,94 (m, 4H).
- 45 I-48: N4-(benzo[d]oxazol-2(3H)-on-6-il)-N2-((3-morfolinil)fenil)-5-metilpirimidin-2,4-diamina
- RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 11,57 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,37 (d, J = 8,3, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,14 (d, J = 8,3, 1H), 7,07 - 7,01 (m, 2H), 6,58 - 6,50 (m, 1H), 3,68 - 3,65 (m, 4H), 2,95 - 2,92 (m, 4H), 2,14 (s, 3H); CLEM (M+) m/z 419,03.
- 50 I-49: N4-(3-metilbenzo[d]oxazol-2(3H)-on-6-il)-N2-((3-morfolinil)fenil)-5-metilpirimidin-2,4-diamina
- RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 9,00 (s a, 1H), 8,50 (s a, 1H), 8,90 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,44 (d, J = 8,2, 1H), 7,25 - 7,22 (m, 2H), 7,15 (d, J = 8,2, 1H), 7,05 (dd, J = 8,2, 8,2, 1H), 6,58 - 6,51 (m, 1H), 3,67 - 3,64 (m, 4H), 3,39 (s, 3H), 2,93 - 2,90 (m, 4H), 2,15 (s, 3H); CLEM (M+) m/z 433,11.
- 55 I-59: N2-((3-metilsulfonil)fenil)-N4-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]oxazol-6-il)-5-fluoropirimidin-2,4-diamina
- RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 9,66 (s, 1H), 9,53 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,15 (d, J = 3,7, 1H), 8,02 (d, J = 8,8, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,54 - 7,36 (m, 3H), 7,19 (d, J = 8,5, 1H), 3,34 (s, 3H), 3,12 (s, 3H).
- 60 I-60: N2-(4-metilsulfonil)fenil)-N4-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]oxazol-6-il)-5-fluoropirimidin-2,4-diamina
- 65

ES 2 555 491 T3

- RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 9,79 (s, 1H), 9,56 (s, 1H), 8,16 (d, J = 3,7, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,88 (d, J = 8,9,2H), 7,70 (d, J = 8,8, 2H), 7,45 (s, 1H), 7,22 (d, J = 8,5, 1H), 3,34 (s, 3H), 3,12 (s, 3H).
I-65: N2-((3-metilsulfonil)fenil)-N4-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]oxazol-6-il)-5-metilpirimidin-2,4-diamina
- 5 RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 10,09 (s, 1H), 9,34 (s, 1H), 7,94-7,87 (m, J = 10,1, 3H), 7,66 (s, 1H), 7,51 (d, J = 7,8, 1H), 7,43 (t, J = 7,8, 1H), 7,34 (d, J = 10,1, 1H), 7,22 (d, J = 8,4, 1H), 3,35 (s, 3H), 3,09 (s, 3H), 2,15 (s, 3H).
I-66: N2-((4-metilsulfonil)fenil)-N4-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]oxazol-6-il)-5-metilpirimidin-2,4-diamina
- 10 RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 10,24 (s, 1H), 9,35 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,82-7,61 (m, 5H), 7,35 (d, J = 8,3, 1H), 7,27 (d, J = 8,3, 1H), 3,36 (s, 3H), 3,13 (s, 3H), 2,16 (s, 3H).
I-69: N2-((3-metilsulfonil)fenil)-N4-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]oxazol-5-il)-5-metilpirimidin-2,4-diamina
- 15 RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 10,23 (s, 1H), 9,44 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,84 (d, J = 8,2, 1H), 7,51 (d, J = 7,7, 1H), 7,44-7,39 (m, 2H), 7,32 (d, J = 8,6, 1H), 7,23 (d, J = 8,6, 1H), 3,20 (s, 3H), 3,06 (s, 3H), 2,16 (s, 3H).
I-70: N2-((4-metilsulfonil)fenil)-N4-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]oxazol-5-il)-5-metilpirimidin-2,4-diamina
- 20 RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 10,16 (s, 1H), 9,30 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,74 (d, J = 8,9, 2H), 7,65 (d, J = 8,9, 2H), 7,48 (s, 1H), 7,38 (d, J = 8,6, 1H), 7,28 (d, J = 8,6, 1H), 3,25 (s, 3H), 3,12 (s, 3H), 2,16 (s, 3H).
I-77: N2-((3-metilsulfonil)fenil)-N4-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]oxazol-5-il)-5-fluoropirimidin-2,4-diamina
- 25 RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 9,64 (s, 1H), 9,56 (s, 1H), 8,16 (s, 2H), 7,99 (d, J = 8,9, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,51 - 7,33 (m, 3H), 7,28 (d, J = 8,8, 1H), 3,27 (s, 3H), 3,09 (s, 3H).
I-78: N2-((4-metilsulfonil)fenil)-N4-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]oxazol-5-il)-5-fluoropirimidin-2,4-diamina
- 30 RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 9,80 (s, 1H), 9,59 (s, 1H), 8,18 (d, J = 3,6, 1H), 7,86 (d, J = 8,8, 2H), 7,70 (s, 1H), 7,66 (d, J = 6,3, 2H), 7,39-7,30 (m, 2H), 3,28 (s, 3H), 3,11 (s, 3H).
I-100: N2-((3-metilsulfonil)fenil)-N4-(2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]oxazol-6-il)-5-metilpirimidin-2,4-diamina;
- 35 I-101: N2-((4-metilsulfonil)fenil)-N4-(2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]oxazol-6-il)-5-metilpirimidin-2,4-diamina;
I-106: sal trifluoroacetato de N4-(benzoxazolin-2-on-5-il)-N2-(3-trifluorometoxifenil)-5-metilpirimidin-2,4-diamina;
I-107: sal trifluoroacetato de N4-(benzoxazolin-2-on-5-il)-N2-(3-trifluorometoxifenil)-5-fluoropirimidin-2,4-diamina;
- 40 I-108: sal trifluoroacetato de N4-(benzoxazolin-2-on-5-il)-N2-(4-trifluorometoxifenil)-5-metilpirimidin-2,4-diamina;
I-109: sal trifluoroacetato de N4-(benzoxazolin-2-on-5-il)-N2-(4-trifluorometoxifenil)-5-fluoropirimidin-2,4-diamina;
- 45 I-110: N4-(benzoxazolin-2-on-5-il)-N2-[3-trifluorometil-4-(4-etilpiperazin-1-il)fenil]-5-metilpirimidin-2,4-diamina
CLEM (m/z): 514 (M+H); RMN ¹H (DMSO d₆, 300 MHz): δ 11,51 (s, 1H), 9,22 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,87 (m, 2H), 7,33-7,18 (m, 4H), 2,80 (s, 4H), 2,49 (s, 6H), 2,09 (s, 3H), 1,04 (t, 3H, J = 6,3 Hz).
- 50 I-111: N4-(benzoxazolin-2-on-5-il)-N2-[3-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]-5-metilpirimidin-2,4-diamina
CLEM (m/z): 458 (M+H); RMN ¹H (DMSO d₆, 300 MHz): δ 8,67 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,31 (m, 4H), 7,19 (d, 1H, J = 9,3 Hz), 6,69 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 3,94 (s, 1H), 3,80 (s, 1H), 3,30 (d, 1H, J = 10,2 Hz), 3,21 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 3,15 (s, 1H), 2,92 (d, 1H, J = 10,5 Hz), 2,57 (s, 3H), 2,07 (s, 3H), 2,04 (d, 1H, J = 9,6 Hz), 1,99 (d, 1H, J = 10,8 Hz), 2,00 (s, 3H), 1,88 (d, 1H, J = 10,8 Hz).
- 55 I-115: N4-(benzoxazolin-2-on-5-il)-N2-(3,4,5-trimetoxifenil)-5-fluoropirimidin-2,4-diamina
CLEM (m/z): 428 (M+H); RMN ¹H (DMSO d₆, 300 MHz): δ 11,61 (s, 1H), 9,70 (s, 1H), 9,38 (s, 1H), 8,11 (d, 1H, J = 4,2 Hz), 7,44 (dd, 1H, J = 1,8 and 8,7 Hz), 7,34 (d, 1H, J = 1,8 Hz), 7,19 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 6,93 (s, 2H), 3,58 (s, 3H), 3,57 (s, 6H).
- 60 I-116: N2-(3-(difluorometoxi)-4-metoxifenil)-N4-(benzo[d]oxazol-2(3H)-on-5-il)-5-metilpirimidin-2,4-diamina

CLEM: pureza: 96,68 %; EM (m/e): 430,24 (M+H); RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 11,33 (a, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,46 (d, J = 8,7, 1H), 7,30 (d, J = 8,7, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,18 (d, J = 9,0, 1H), 6,92 (d, J = 8,7, 1H), 6,81 (t, J = 7,5, 1H), 3,73 (s, 3H), 2,08 (s, 3H); RMN ¹⁹F (282 MHz, DMSO) δ - 96,44 (d, J = 73).

5 I-117: N4-(benzo[d]oxazol-2(3H)-on-5-il)-N2-(4-trifluorometilsulfonil)fenil-5-metilpirimidin-2,4-diamina

CLEM: pureza: 91,03 %; EM (m/e): 466,14 (M+H); RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 11,62 (s, 1H), 10,02 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,00 (d, J = 9,0, 2H), 7,98 (d, J = 4,2, 1H), 7,78 (d, J = 8,7, 2H), 7,28 (s, 3H), 2,13 (s, 3H); RMN ¹⁹F (282 MHz, DMSO) δ - 94,87.

10 I-118: N4-(benzo[d]oxazol-2(3H)-on-5-il)-N2-(3-trifluorometilsulfonil)fenil-5-metilpirimidin-2,4-diamina

CLEM: pureza: 100 %; EM (m/e): 466,14 (M+H); RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 11,56 (s, 1H), 9,64 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,30 (d, J = 7,2, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,56 (t, J = 7,8, 1H), 7,51 (t, J = 7,2, 1H), 7,30 (m, 2H), 7,22 (d, J = 9,0, 1H), 2,11 (s, 3H); RMN ¹⁹F (282 MHz, DMSO) δ - 94,39.

15 I-119: N4-(benzo[d]oxazol-2(3H)-on-5-il)-N2-(3,4,5-trimetoxi)fenil-5-metilpirimidin-2,4-diamina

CLEM: pureza: 99,98 %; EM (m/e): 424,28 (M+H); RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 11,56 (s, 1H), 9,07 (a, 1H), 8,59 (a, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,31 (d, J = 9,1, 2H), 7,18 (d, J = 8,4, 1H), 6,95 (s, 2H), 3,56 (s, 3H), 3,52 (s, 6H), 2,09 (s, 3H).

I-120: N4-(benzo[d]oxazol-2(3H)-on-5-il)-N2-((4-(1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonan-4-il)-3-metil)fenil)-5-metilpirimidin-2,4-diamina

25 EM (ES) 472,13 (M+H); RMN ¹H (CD₃OD, 300 MHz) 8,37 (m, 2H), 7,78-6,95 (m, 7H), 3,59-3,42(m, 9H), 2,42-2,21 (m, 4H), 2,13 (s, 3H), 2,11 (s, 3H).

I-121: N4-(benzo[d]oxazol-2(3H)-on-5-il)-N2-(4-(8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ilamino)fenil)-5-metilpirimidin-2,4-diamina

30 EM (ES) 472,12 (M+H); RMN ¹H (CD₃OD, 300 MHz) 8,40 (m, 2H), 7,63-6,40 (m, 9H), 3,95-3,53 (m, 4H), 2,81 (s, 3H), 2,66-2,15 (m, 7H), 2,13 (s, 3H).

I-122 N4-(benzo[d]oxazol-2(3H)-on-5-il)-N2-((4-(dihidro-1H-pirido[1,2-a]pirazin-2(6H,7H,8H,9H,9aH)-il)-3-metil)fenil)-5-metilpirimidin-2,4-diamina;

35 EM (ES) 486,17 (M+H); RMN ¹H (CD₃OD, 300 MHz) 8,35 (m, 2H), 7,71 (m, 1H), 7,298-6,85 (m, 6H), 3,48 (m, 3H), 3,25-2,78 (m, 6H), 2,16 (s, 3H), 2,09 (s, 3H), 2,03-1,51 (m, 6H).

I-123: N4-(benzo[d]oxazol-2(3H)-on-5-il)-N2-(4-(8-metil-2,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-2-il)fenil)-5-metilpirimidin-2,4-diamina

40 EM (ES) 458,10 (M+H); RMN ¹H (CD₃OD, 300 MHz) 8,41 (s a, 2H), 7,68 (s, 1H), 7,40-6,74 (m, 8H), 4,02 (s a, 2H), 3,59 (m, 2H), 3,17 (m, 2H), 2,87 (s, 3H), 2,29-2,15 (m, 4H), 2,13 (s, 3H).

45 I-124: N4-(benzo[d]oxazol-2(3H)-ona-5-il)-5-metil-N2-[3-(morfolin-4-il)-4-trifluorometoxifenil]-2,4-pirimidin-diamina

50 RMN ¹H (DMSO d₆, 300 MHz): δ 11,53 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,32-7,18 (m, 3H), 7,00 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 4,09 (c, 1H, J = 5,4 Hz), 3,58 (s, 3H), 3,15 (d, 2H, J = 5,1 Hz), 2,69 (s, 3H), 2,08 (s, 3H); CLEM (m/z): 503 (M+H).

I-125: éster metílico del ácido 4-[5-metil-4-(2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-5-ilamino)-pirimidin-2-ilamino]-benzoico

55 RMN ¹H (DMSO, 300 MHz): δ 9,30 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,22 - 8,31 (m, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,67 - 7,78 (m, 2H), 7,54 - 7,65 (m, 1H), 7,30 - 7,40 (m, 2H), 7,25 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 3,29 - 3,40 (m, 3H) 2,09 (s, 3H) ppm; EM (ES) 392 (M+H).

I-126: ácido 4-[5-metil-4-(2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-5-ilamino)-pirimidin-2-ilamino]-benzoico

60 RMN ¹H (DMSO, 300 MHz): δ 9,26 (s, 1H), 8,53 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 8,41 (s a, 1H), 8,34 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 8,14(s, 1H), 7,90(s, 1H), 7,68(m,2H), 7,44-7,52(m, 1H), 7,27-7,38 (m, 1H), 2,04-2,15(m, 3H) ppm; EM(ES) 378 (M+H).

I-127: N-(2-Dietilamino-etil)-4-[5-metil-4-(2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-5-ilamino)-pirimidin-2-ilamino]-benzamida

65 EM (ES) 476 (M+H)

- I-128: 5-[2-[4-(3-Dietilamino-pirrolidin-1-carbonil)-fenilamino]-5-metil-pirimidin-4-ilamino]-3H-benzooxazol-2-ona
EM (ES) 502 (M+H)
- 5 I-129: 5-[2-(4-Acetil-fenilamino)-5-metil-pirimidin-4-ilamino]-3H-benzooxazol-2-ona
RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 9,31 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,20-8,33 (m, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,66-7,79 (m, 2H), 7,52-7,69 (m, 1H), 7,32 - 7,42 (m, 2H), 7,25 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 2,23 (s, 3H) 2,09 (s, 3H) ppm; EM (ES) 376 (M+H);
- 10 I-130: 5-[2-(3-Acetil-fenilamino)-5-metil-pirimidin-4-ilamino]-3H-benzooxazol-2-ona
RMN ¹H (DMSO, 300 MHz): δ 11,69 (s, 1H), 10,37 (s a, 1H), 9,60 (s a, 1H), 7,90 (d, J = 7,4 Hz, 2H), 7,71 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,29 - 7,43 (m, 1H), 7,14 - 7,27 (m, 4H), 2,39 (s, 3H), 2,14 (s, 3H) ppm; EM (ES) 376 (M+H).
- 15 I-131: 2-Metil-5-[5-metil-4-(2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-5-ilamino)-pirimidin-2-ilamino]-benzonitrilo
RMN ¹H (DMSO, 300 MHz): δ 11,66 (s, 1H), 10,50 (s a, 1H), 9,66 (s a, 1H), 7,93 (d, J = 3,6 Hz, 2H), 7,45 (dd, J = 8,5, 1,7 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,07-7,22 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,13 (s, 3H) ppm; EM (ES) 373 (M+H).
- 20 I-132: N,N-Dimetil-4-[5-metil-4-(2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-5-ilamino)-pirimidin-2-ilamino]-benzamida
EM (ES) 405 (M+H)
- 25 I-133: N-Metil-4-[5-metil-4-(2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-5-ilamino)-pirimidin-2-ilamino]-benzamida
RMN ¹H (DMSO, 300 MHz): δ 11,92 (s, 1H), 10,90 (s, 1H), 10,03 (s, 1H), 8,52-8,28 (m, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,67 (d, J = 8,6, 2H), 7,45 (d, J = 8,6, 2H), 7,34 (s, 1H), 7,25 (s, 2H), 2,72 (s, 3H), 2,15 (s, 3H); ppm; EM (ES) 391 (M+H).
- 30 I-134: sal formiato de N-Ciclopropil-4-[5-metil-4-(2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-5-ilamino)-pirimidin-2-ilamino]-benzamida
I-135: 4-[5-Metil-4-(2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-5-ilamino)-pirimidin-2-ilamino]-N-fenil-benzamida
35 RMN ¹H (DMSO, 300 MHz): δ 11,79 (s, 1H), 10,49 - 10,22 (m, 1H), 10,05 (s, 1H), 9,71 - 9,38 (m, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,79 (d, J = 8,7, 1H), 7,73 (d, J = 7,6, 1H), 7,62 (d, J = 8,7, 1H), 7,39 - 7,22 (m, 5H), 7,12 - 7,02 (m, 1H), 2,15 (s, 3H) ppm; EM (ES) 453 (M+H).
- 40 I-136: 4-[5-Metil-4-(2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-5-ilamino)-pirimidin-2-ilamino]-2-pirrolidin-1-il-benzamida
RMN ¹H (DMSO, 300 MHz): δ 11,73 (s, 1H), 10,29 (s, 1H), 9,62 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,49-7,11 (m, 2H), 7,00 - 6,52 (m, 2H), 3,13 - 2,80 (m, 4H), 2,32-1,97 (m, 3H), 1,85 - 1,54 (m, 4H) ppm; EM (ES) 446 (M+H).
- 45 I-137: N-Etil-4-[5-metil-4-(2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-5-ilamino)-pirimidin-2-ilamino]-benzamida
RMN ¹H (DMSO, 300 MHz): δ 11,64 (s, 1H), 9,32 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,89 (d, J = 9,8, 1H), 7,70 (d, J = 8,8, 2H), 7,61 (d, J = 8,8, 2H), 7,45 - 7,15 (m, 3H), 3,30 - 3,18 (m, 2H), 2,10 (s, 3H), 1,08 (t, J = 7,2, 2H) ppm; EM (ES) 405 (M+H).
- 50 I-138: sal del ácido N-Ciclobutil-4-[5-metil-4-(2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-5-ilamino)-pirimidin-2-ilamino]-benzamida fórmico
EM (ES) 431 (M+H)
- 55 I-139: N-Isopropil-4-[5-metil-4-(2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-5-ilamino)-pirimidin-2-ilamino]-benzamida
RMN ¹H (DMSO, 300 MHz): δ 11,64 (s, 1H), 9,31 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 7,91 (s, 2H), 7,66 (dd, J = 8,8, 22,3, 4H), 7,33 (s, 1H), 7,29-7,21 (m, 2H), 4,18 - 3,93 (m, 1H), 2,10 (s, 3H), 1,12 (d, J = 6,6, 6H) ppm; EM (ES) 419 (M+H).
- 60 I-140: sal formiato de N-Ciclopropil-4-[5-metil-4-(2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-5-ilamino)-pirimidin-2-ilamino]-benzamida
I-141: sal del ácido 2-Cloro-4-[5-metil-4-(2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-5-ilamino)-pirimidin-2-ilamino]-benzamida trifluoroacético
- 65

RMN ¹H (DMSO, 300 MHz): δ 11,89- 11,38 (m, 1H), 10,43- 10,06 (m, 1H), 9,77- 9,20 (m, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,58 - 7,36 (m, 1H), 7,29 (m, 2H), 7,20 (m, 2H), 2,13 (s, 3H) ppm; EM (ES) 410/412 (M+H).

I-142: sal del ácido N-Ciclopropil-4-[5-metil-4-(2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-5-ilamino)-pirimidin-2-ilamino]-benzamida trifluoroacético

I-143: N-Ciclopropil-4-[5-metil-4-(2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-5-ilamino)-pirimidin-2-ilamino]-benzamida

RMN ¹H (DMSO, 300 MHz): δ 11,62 (s, 1H), 9,27 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,65 (m, 3H), 7,29 (m, 3H), 3,33 (s, 3H), 2,87 - 2,61 (m, 1H), 0,59 (m, 4H) ppm; EM (ES) 417 (M+H).

I-144: N-Ciclobutil-4-[5-metil-4-(2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-5-ilamino)-pirimidin-2-ilamino]-benzamida;

I-145: 4-[5-Metil-4-(2-oxo-3-propionil-2,3-dihidro-benzooxazol-5-ilamino)-pirimidin-2-ilamino]-benzamida

EM (ES) 433 (M+H)

I-146: (5-(2-(4-carbamoilfenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)metilfosfato de di-*terc*-butilo

RMN ¹H (DMSO, 300 MHz): δ 9,38 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,76 (dd, J = 8,7, 26,3, 5H), 7,36 (s, 2H), 7,12 (s, 1H), 5,63 (d, J = 11,1, 2H), 2,12 (s, 3H), 1,31 (s, 18H) ppm; EM (ES) 599 (M+H).

I-147: dihidrogenofosfato de (5-(2-(4-carbamoilfenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)metilo

EM (ES) 487 (M+H)

I-148: (5-(2-(4-carbamoilfenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)metilfosfato sódico

EM (ES) 487 (M+H)

I-150: dihidrogenofosfato de (5-(2-(4-(ciclobutilcarbamoil)fenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)metilo

EM (ES) 541 (M+H)

I-151: (5-(2-(4-(ciclobutilcarbamoil)fenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)metilfosfato sódico

EM (ES) 541 (M+H)

I-152: (5-(2-(4-(ciclobutilcarbamoil)fenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)metilfosfato de di-*terc*-butilo

EM (ES) 653 (M+H).

I-153: 5-[2-(4-Cloro-3-trifluorometil-fenilamino)-5-metil-pirimidin-4-ilamino]-3H-benzooxazol-2-ona

RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 9,49 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,92 (s, 2H), 7,42 (d, J = 8,8, 1H), 7,26 (m, 2H), 2,09 (s, 3H) ppm; EM (ES) 435/437 (M+H);

I-154: 5-[5-Metil-2-(4-metil-3-trifluorometil-fenilamino)-pirimidin-4-ilamino]-3H-benzooxazol-2-ona

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 11,71 (s, 1H), 10,59 (s a, 1H), 9,68 (s a, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,53 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,08 - 7,20 (m, 2H), 2,32 (s a, 3H), 2,13 (s, 3H) ppm; EM (ES) 416 (M+H);

I-155: 5-[5-Metil-2-(4-metilsulfanil-3-trifluorometil-fenilamino)-pirimidin-4-ilamino]-3H-benzooxazol-2-ona

RMN ¹H (DMSO, 300 MHz): δ 9,35 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,90 (s, 2H), 7,32 (s, 2H), 7,23 (d, J = 6,6, 2H), 2,43 (s, 3H), 2,08 (s, 3H) ppm; EM (ES) 448 (M+H).

I-156: 4-[5-Metil-4-(2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-5-ilamino)-pirimidin-2-ilamino]-2-(4-metil-piperidin-1-il)-benzamida

EM (ES) 474 (M+H)

I-157: 5-[2-(3-Ciclopentanosulfonil-fenilamino)-5-metil-pirimidin-4-ilamino]-3H-benzooxazol-2-ona

ES 2 555 491 T3

RMN ¹H (DMSO, 300 MHz): δ 9,39 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,15 (m, 2H), 7,91 (s, 1H), 7,29 (m, 3H), 2,81 (m, 1H), 2,09 (s, 3H), 1,92- 1,64 (m, 4H), 1,68- 1,38 (m, 4H) ppm; EM (ES) 466 (M+H).

5 I-158: 5-[5-Metil-2-(3-trifluorometil-fenilamino)-pirimidin-4-ilamino]-3H-benzooxazol-2-ona
 RMN ¹H (DMSO, 300 MHz): δ 9,38 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,88 (d, J = 16,6, 2H), 7,41 - 7,16 (m, 3H), 7,11 (s, 1H), 2,09 (s, 3H) ppm; EM (ES) 402 (M+H).

10 I-159: éster metílico del ácido 2-metil-4-[5-metil-4-(2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-5-ilamino)-pirimidin-2-ilamino]-benzoico
 EM (ES) 406 (M+H)

15 I-160: 5-[5-Metil-2-(4-trifluorometil-fenilamino)-pirimidin-4-ilamino]-3H-benzooxazol-2-ona
 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 11,75 (s, 1H), 10,16 (s a, 1H), 9,23-9,61 (m, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,61 - 7,78 (m, 2H), 7,44 - 7,63 (m, 3H), 7,16 - 7,40 (m, 2H), 2,13 (s, 3H) ppm; EM (ES) 402 (M+H);

20 I-161: 5-[5-Metil-2-(4-trifluorometoxi-3-trifluorometil-fenilamino)-pirimidin-4-ilamino]-3H-benzooxazol-2-ona
 EM (ES) 486 (M+H)

25 I-162: sal trifluoroacetato de 5-[2-(3-Fluoro-5-trifluorometil-fenilamino)-5-metil-pirimidin-4-ilamino]-3H-benzooxazol-2-ona
 RMN ¹H (DMSO, 300 MHz): δ 11,65 (s, 1H), 10,32 - 10,20 (m, 1H), 9,40-9,28 (m, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,81 - 7,66 (d, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,33 - 7,06 (m, 4H), 2,13 (s, 3H) ppm; EM (ES) 420 (M+H).

30 I-163: 5-[2-(4-Fluoro-3-trifluorometoxi-fenilamino)-5-metil-pirimidin-4-ilamino]-3H-benzooxazol-2-ona
 EM (ES) 436 (M+H).

35 I-164: sal del ácido 5-[5-metil-2-(4-metil-3-trifluorometil-fenilamino)-pirimidin-4-ilamino]-3H-benzooxazol-2-ona trifluoroacético
 Para RMN ¹H véase I-154; EM (ES) 413 (M+H).

40 I-165: 5-[2-[4-(2-Metoxi-etoxi)-3-trifluorometil-fenilamino]-5-metil-pirimidin-4-ilamino]-3H-benzooxazol-2-ona
 RMN ¹H (DMSO, 300 MHz): δ 11,67-11,58 (m, 1H), 9,65 - 9,56 (m, 1H), 9,06-8,94 (m, 1H), 7,86 (m, 2H), 7,23 (d, J = 8,0, 1H), 7,19 - 7,05 (m, 1H), 6,97 (d, J = 8,7, 2H), 6,83 (m, 1H), 4,10 - 3,99 (m, 2H), 3,60 (m, 2H), 3,28 (s, 3H), 2,10 (s, 3H) ppm; EM (ES) 476 (M+H).

45 I-166: 5-[2-(4-Isopropil-3-metil-fenilamino)-5-metil-pirimidin-4-ilamino]-3H-benzooxazol-2-ona
 EM (ES) 390 (M+H)

50 I-167: 5-[2-(3-Cloro-4-trifluorometil-fenilamino)-5-metil-pirimidin-4-ilamino]-3H-benzooxazol-2-ona
 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 11,79 (s, 1H), 10,96 (s a, 1H), 9,73 (s a, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,61 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,28 - 7,45 (m, 2H), 7,10 - 7,26 (m, 2H), 2,14 (s, 3H) ppm; EM (ES) 436 (M+H);

55 I-168: 5-[2-(4-Etoxi-3-trifluorometil-fenilamino)-5-metil-pirimidin-4-ilamino]-3H-benzooxazol-2-ona
 EM (ES) 446 (M+H)

I-169: 5-[2-(3,5-Bis-trifluorometil-fenilamino)-5-metil-pirimidin-4-ilamino]-3H-benzooxazol-2-ona
 EM (ES) 470 (M+H)

60 I-170: ácido 2-metil-4-[5-metil-4-(2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-5-ilamino)-pirimidin-2-ilamino]-benzoico
 EM (ES) 392 (M+H)

65 I-171: N-Etil-2-metil-4-[5-metil-4-(2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-5-ilamino)-pirimidin-2-ilamino]-benzamida
 EM (ES) 419 (M+H)

ES 2 555 491 T3

- I-172: 5-[2-(4-Cloro-fenilamino)-5-metil-pirimidin-4-ilamino]-3H-benzooxazol-2-ona
 RMN ¹H (DMSO, 300 MHz): δ 9,16(s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,67 (d, J = 8,9, 1H), 7,43 - 7,20 (m, 2H), 7,14 (d, J = 8,9, 1H), 2,08 (s, 3H) ppm; EM (ES) 368 (M+H).
- 5 I-173: 5-[2-(3-Cloro-fenilamino)-5-metil-pirimidin-4-ilamino]-3H-benzooxazol-2-ona
 EM (ES) 368 (M+H)
- 10 I-174: 5-(5-Metil-2-fenilamino-pirimidin-4-ilamino)-3H-benzooxazol-2-ona
 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 11,93(s, 1H), 10,81 (s, 1H), 9,85(s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,40 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,26 - 7,32 (m, 2H), 7,11 - 7,23 (m, 3H), 6,98-7,08 (m, 1H), 2,13 (s, 3H) ppm; EM (ES) 334 (M+H);
- 15 I-175: 5-[2-(3-Bromo-fenilamino)-5-metil-pirimidin-4-ilamino]-3H-benzooxazol-2-ona
 EM (ES) 412/414 (M+H)
- I-176: 5-[2-(4-Cloro-2,5-dimetil-fenilamino)-5-metil-pirimidin-4-ilamino]-3H-benzooxazol-2-ona
 20 EM (ES) 396/398 (M+H)
- I-177: N-{4-[5-Metil-4-(2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-5-ilamino)-pirimidin-2-ilamino]-2-trifluorometil-fenil}-acetamida
 25 EM (ES) 459 (M+H)
- I-178: 5-[2-(3,4-Dimetil-fenilamino)-5-metil-pirimidin-4-ilamino]-3H-benzooxazol-2-ona
 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 11,78 (s, 1H), 10,11 (s a, 1H), 9,65 (s a, 1H), 7,84(s, 1H), 7,26 - 7,36 (m, 1H), 7,15
 30 - 7,24 (m, 3H), 6,90 - 7,13 (m, 2H), 2,12 (m, 6H), 1,97 (s, 3H) ppm; EM (ES) 362 (M+H);
- I-179: 5-[2-(4-Ciclohexilmetoxi-3-trifluorometil-fenilamino)-5-metil-pirimidin-4-ilamino]-3H-benzooxazol-2-ona
 35 RMN ¹H (DMSO, 300 MHz): δ 11,72 (s, 1H), 10,32 (s, 1H), 9,77 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,56 (s, 2H), 7,32 - 7,02 (m, 3H), 2,48 (m, 2H), 2,13 (s, 3H), 1,73 (s, 5H), 1,37-0,90 (m, 6H) ppm; EM (ES) 514 (M+H).
- I-180: 5-[2-(4-Cloro-3-trifluorometoxi-fenilamino)-5-metil-pirimidin-4-ilamino]-3H-benzooxazol-2-ona
 40 EM (ES) 452/454 (M+H)
- I-181: 5-[2-(4-Cloro-3-metoxi-fenilamino)-5-metil-pirimidin-4-ilamino]-3H-benzooxazol-2-ona
 RMN ¹H (DMSO, 300 MHz): δ 11,72 (s, 1H), 10,01 (s, 1H), 9,40 (s, 1H), 7,87(s, 1H), 7,22 (d, J = 8,3, 3H), 7,17
 45 - 7,01 (m, 1H), 3,55 (s, 3H), 2,12 (s, 3H) ppm; EM (ES) 398/400 (M+H).
- I-182: 5-[2-(4-Cloro-3-etoxi-fenilamino)-5-metil-pirimidin-4-ilamino]-3H-benzooxazol-2-ona
 50 RMN ¹H (DMSO, 300 MHz): δ 11,76 (s, 1H), 10,24 (s, 1H), 9,56 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,24 (m, 4H), 7,00 (d, J = 10,6, 1H), 3,59 (m, 2H), 2,13 (s, 3H), 1,18 (t, J = 6,9, 3H) ppm; EM (ES) 412/414 (M+H).
- I-183: 5-[2-(4-Fluoro-3-metoxi-fenilamino)-5-metil-pirimidin-4-ilamino]-3H-benzooxazol-2-ona
 55 RMN ¹H (DMSO, 300 MHz): δ 11,75 (s, 1H), 10,25- 10,08 (s a, 1H), 9,63-9,49 (s a, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,19 (m, 5H), 3,55 (s, 3H), 2,13 (s, 3H) ppm; EM (ES) 382 (M+H);
- I-184: 5-[2-(3,5-Dicloro-fenilamino)-5-metil-pirimidin-4-ilamino]-3H-benzooxazol-2-ona
 60 EM (ES) 402/404 (M+H)
- I-185: 5-[2-(3-Bromo-5-cloro-fenilamino)-5-metil-pirimidin-4-ilamino]-3H-benzooxazol-2-ona
 EM (ES) 448 (M+H)
- 65 I-186: 5-[2-(3-Cloro-5-fluoro-fenilamino)-5-metil-pirimidin-4-ilamino]-3H-benzooxazol-2-ona

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 11,69 (s, 1H), 10,25 (s a, 1H), 9,50 (s a, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,23 - 7,44 (m, 3H), 7,06 - 7,23 (m, 2H), 6,93 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 2,13 (s, 3H) ppm; EM (ES) 386 (M+H);

I-187: 3-Cloro-5-[5-metil-4-(2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-5-ilamino)-pirimidin-2-ilamino]-benzonitrilo

5 EM (ES) 393/395 (M+H)

I-188: 5-[2-(4-Bromo-3-trifluorometil-fenilamino)-5-metil-pirimidin-4-ilamino]-3H-benzooxazol-2-ona

EM (ES) 482/484 (M+H);

10

I-189: 5-[2-(3-Bromo-5-trifluorometil-fenilamino)-5-metil-pirimidin-4-ilamino]-3H-benzooxazol-2-ona

EM (ES) 480/482 (M+H);

15 I-190: N-Ciclobutil-2-metil-4-[5-metil-4-(2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-5-ilamino)-pirimidin-2-ilamino]-benzamida

EM (ES) 445 (M+H);

I-191: 5-[2-[3-Cloro-4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenilamino]-5-metil-pirimidin-4-ilamino]-3H-benzooxazol-2-ona

20

RMN ¹H (DMSO, 300 MHz): δ 11,57 (s, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,84 (d, J = 6,3, 1H), 7,37 (d, J = 9,1, 1H), 7,30 - 7,19 (m, 1H), 6,96 (d, J = 9,1, 1H), 6,69 - 6,40 (m, 1H), 4,26 - 4,00 (m, 2H), 3,63 (m, 4H), 3,02 - 2,81 (m, 2H), 2,87 - 2,60 (m, 4H), 2,07 (s, 3H) ppm; EM (ES) 497/499 (M+H);

25 I-192: 5-[5-Metil-2-[4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenilamino]-pirimidin-4-ilamino]-3H-benzooxazol-2-ona

RMN ¹H (DMSO, 300 MHz): δ 9,02 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,49 (d, J = 9,0, 2H), 7,41 - 7,26 (m, 2H), 7,21 (d, J = 8,5, 1H), 6,76 (d, J = 9,0, 2H), 4,09 (t, J = 5,3, 2H), 3,76 - 3,59 (m, 4H), 3,01 (t, J = 5,2, 2H), 2,81 (s, 4H), 2,07 (s, 3H) ppm; EM (ES) 463 (M+H);

30

I-193: 5-[2-(2,4-Difluoro-5-metoxi-fenilamino)-5-metil-pirimidin-4-ilamino]-3H-benzooxazol-2-ona

RMN ¹H (DMSO, 300 MHz): δ 11,70 (s, 1H), 9,82 (s, 1H), 9,54 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,45 (t, J = 10,8, 1H), 7,32 - 7,21 (m, 1H), 7,18 (d, J = 5,1, 2H), 3,57 (s, 3H), 2,12 (s, 3H) ppm; EM (ES) 400 (M+H);

35

I-194: 5-[2-(3-Cloro-4-etoxi-fenilamino)-5-metil-pirimidin-4-ilamino]-3H-benzooxazol-2-ona

RMN ¹H (DMSO, 300 MHz): δ 11,73 (s, 1H), 10,16 (s, 1H), 9,67 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,22 (m, 3H), 7,08 - 6,88 (m, 1H), 4,10 - 3,82 (m, 2H), 2,07 (s, 3H), 1,44 - 1,06 (m, 3H) ppm; EM (ES) 412/414 (M+H);

40

I-195: 5-[2-(4-Ciclobutilmetoxi-fenilamino)-5-metil-pirimidin-4-ilamino]-3H-benzooxazol-2-ona

RMN ¹H (DMSO, 300 MHz): δ 11,81 (s, 1H), 10,20 (s, 1H), 9,74 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,35 - 7,10 (m, 4H), 6,82 (d, J = 8,8, 2H), 3,87 (d, J = 6,8, 2H), 2,78 - 2,59 (m, 1H), 2,12 (s, 3H), 2,09 - 1,96 (m, 2H), 1,85 (m, 4H) ppm; EM (ES) 418 (M+H);

45

I-196: 5-[2-(4-Isobutoxi-fenilamino)-5-metil-pirimidin-4-ilamino]-3H-benzooxazol-2-ona

RMN ¹H (DMSO, 300 MHz): δ 11,81 (s, 1H), 10,25 (s, 1H), 9,70 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,24 (m, 3H), 6,81 (m, 2H), 3,66 (m, 2H), 2,10 (s, 3H), 1,97 (m, 1H), 0,94 (m, 6H) ppm; EM (ES) 406 (M+H);

50

I-197: 5-[5-Metil-2-[4-(3-metil-butoxi)-fenilamino]-pirimidin-4-ilamino]-3H-benzooxazol-2-ona

RMN ¹H (DMSO, 300 MHz): δ 11,81 (s, 2H), 10,19 (s, 1H), 9,69 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,35 - 7,14 (m, 4H), 6,82 (d, J = 8,9, 2H), 3,91 (t, J = 6,6, 2H), 2,11 (s, 3H), 1,88-1,63 (m, 1H), 1,56 (c, J = 6,6, 2H), 0,90 (d, J = 6,6, 6H) ppm; EM (ES) 420 (M+H);

55

I-198: sal del ácido 5-[2-(3-Cloro-4-trifluorometil-fenilamino)-5-metil-pirimidin-4-ilamino]-3H-benzooxazol-2-ona trifluoroacético

60

RMN ¹H (DMSO, 300 MHz): δ 11,80 (s, 1H), 11,07 (s, 1H), 9,81 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,59 (d, J = 8,8, 1H), 7,43 - 7,25 (m, 2H), 7,20 (s, 1H), 7,12 (d, J = 8,5, 1H), 2,13 (s, 3H) ppm; EM (ES) 436/438 (M+H);

I-199: 5-[2-(3-Fluoro-5-metil-fenilamino)-5-metil-pirimidin-4-ilamino]-3H-benzooxazol-2-ona

65

ES 2 555 491 T3

RMN ¹H (DMSO, 300 MHz): δ 11,74 (s, 1H), 10,32 (s, 1H), 9,70 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,31 (d, J = 8,5, 1H), 7,18 (d, J = 9,6, 2H), 6,96 (s, 1H), 6,62 (d, J = 10,0, 1H), 2,13 (s, 3H), 2,10 (s, 3H) ppm; EM (ES) 366 (M+H);

I-200: 5-[2-(2,4-Difluoro-3-metoxi-fenilamino)-5-metil-pirimidin-4-ilamino]-3H-benzooxazol-2-ona

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 11,84 (s, 1H), 10,33 (s, 1H), 9,77 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,55-6,94 (m, 5H), 3,82 (s, 3H), 2,12 (s, 3H).ppm; EM (ES) 400 (M+H);

I-201: 5-(2-(4-(1-(azetidin-1-il)etil)fenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona

C₂₃H₂₄N₆O₂. EM (ESI) m/z 417,01 (M+1)⁺. RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 8,91 (s, 1H, NH), 8,30 (s, 1H, NH), 8,17 (s, 1H, NH), 7,75 (s, 1H, ArH), 7,65-7,52 (m, 2H, ArH), 7,38-7,27 (m, 2H, ArH), 7,22 (s, 1H, ArH), 7,01 (t, J = 8,3, 1H, ArH), 6,78 (d, J = 8,5, 1H, ArH), 3,63-2,85 (m, 5H, CH, 2CH₂), 2,05 (s, 3H, CH₃), 1,95- 1,75 (m, 2H, CH₂), 1,05 (d, J = 6,6, 3H, CH₃).

I-202: 5-(2-(4-(1-(ciclopropilamino)etil)fenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona

C₂₃H₂₄N₆O₂. EM (ESI) m/z 417,03 (M+1)⁺.

I-203: 5-(5-metil-2-(4-(1-(pirrolidin-1-il)etil)fenilamino)pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona

C₂₄H₂₆N₆O₂. EM (ESI) m/z 431,12 (M+1)⁺.

I-204: 5-(5-metil-2-(4-(1-morfolinoetil)fenilamino)pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona

C₂₄H₂₆N₆O₃. EM (ESI) m/z 447,13 (M+1)⁺. RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 8,80 (s, 1H, NH), 8,21 (s, 1H, NH), 8,12 (s, 1H, NH), 7,77 (s, 1H, ArH), 7,64 (d, J = 2,5, 1H, ArH), 7,55 (d, J = 8,5, 2H, ArH), 7,16 (dd, J = 9,6, 2,3, 1H, ArH), 6,99 (d, J = 8,5, 2H, ArH), 6,79 (d, J = 8,6, 1H, ArH), 3,63-3,23 (m, 5H, CH, 2CH₂), 2,31-2,18 (m, 4H, 2CH₂), 2,07 (s, 3H, CH₃), 1,22 (d, J = 6,7, 3H, CH₃).

I-205: 5-(2-(4-(1-(3-(dietilamino)pirrolidin-1-il)etil)fenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol- 2(3H)-ona

C₂₈H₃₅N₇O₂. EM (ESI) m/z 502,19 (M+1)⁺.

I-206: 5-(2-(4-(1-(bencilamino)etil)fenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona

C₂₇H₂₆N₆O₂. EM (ESI) m/z 467,03 (M+1)⁺. RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 8,32 (s, 1H, NH), 8,15 (s, 1H, NH), 7,33-7,15 (m, 13H, ArH), 4,22 (s, 2H, CH₂), 3,48 (m, 1H, CH), 1,84 (s, 3H, CH₃), 1,22 (d, J = 6,6, 3H, CH₃).

I-207: 5-(2-(4-(1-(isopropilamino)etil)fenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona

C₂₃H₂₆N₆O₂. EM (ESI) m/z 419,04 (M+1)⁺. RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 9,13 (s, 1H, NH), 8,35 (s, 1H, NH), 8,27 (s, 1H, NH), 7,86 (s, 1H, ArH), 7,65 (d, J = 8,4, 2H, ArH), 7,42 (s, 1H, ArH), 7,32 (d, J = 8,7, 1H, ArH), 7,27-7,16 (m, 3H, ArH), 4,16 (m, 1H, CH), 2,08 (s, 3H, CH₃), 1,42 (m, 5H, 2CH₂, CH), 1,11 (d, J = 6,3, 3H, CH₃).

I-208: 5-(5-metil-2-(3-(1-(propilamino)etil)fenilamino)pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona

C₂₃H₂₆N₆O₂. EM (ESI) m/z 419,06 (M+1)⁺. RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 9,03 (s, 1H, NH), 8,33 (s, 1H, NH), 8,24 (s, 1H, NH), 7,86 (s, 1H, ArH), 7,60-7,53 (m, 2H, ArH), 7,37 (d, J = 1,7, 1H, ArH), 7,31 (dd, J = 8,6, 2,1, 1H, ArH), 7,20 (d, J = 8,6, 1H, ArH), 7,16 - 7,06 (m, 1H, ArH), 6,88 (d, J = 7,5, 1H, ArH), 3,54 (m, 1H, CH), 2,34 (m, 2H, CH₂), 2,08 (s, 3H, CH₃), 1,40 (m, 2H, CH₂), 1,27 (d, J = 6,6, 3H, CH₃), 0,79 (t, J = 7,4, 3H, CH₃).

I-209: 5-(2-(3-(1-(isopropilamino)etil)fenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona

C₂₃H₂₆N₆O₂. EM (ESI) m/z 419,05 (M+1)⁺. RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 9,04 (s, 1H, NH), 8,34 (s, 1H, NH), 8,24 (s, 1H, NH), 7,86 (s, 1H, ArH), 7,67-7,48 (m, 2H, ArH), 7,42-7,03 (m, 4H, ArH), 6,90 (d, J = 7,6, 1H, ArH), 3,71 (m, 1H, CH), 2,66-2,42 (m, 1H, CH), 2,34 (m, 2H, CH₂), 2,08 (s, 3H, CH₃), 1,27 (d, J = 6,6, 3H, CH₃), 0,95 (m, 6H, 2CH₃).

I-210: 5-(2-(3-(1-(isopropilamino)etil)fenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona

C₂₃H₂₄N₆O₂. EM (ESI) m/z 417,04 (M+1)⁺. RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 8,92 (s, 1H, NH), 8,32 (s, 1H, NH), 8,15(s, 1H, NH), 7,86 (s, 1H,ArH),7,51 (d, J = 9,5, 2H, ArH), 7,31 (d, J = 7,0, 2H, ArH), 7,21 (d, J = 9,2, 1H,ArH),7,05 (t, J = 7,8, 1H, ArH), 6,83 (d, J = 7,6, 1H, ArH), 3,47 (m, 1H,CH), 2,07 (s, 3H, CH₃), 1,90- 1,74 (m, 1H,CH), 1,13 (d, J = 6,6, 3H, CH₃), 0,21 (m, 4H, 2CH₂).

I-211: 5-(2-(3-(1-(azetidin-1-il)etil)fenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona

ES 2 555 491 T3

- C₂₃H₂₄N₆O₂. EM (ESI) m/z 417,03 (M+1)⁺. RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 8,94 (s, 1H, NH), 8,33 (s, 1H, NH), 8,18 (s, 1H, NH), 7,85 (s, 1H, ArH), 7,54-7,43 (m, 2H, ArH), 7,31 (s, 1H, ArH), 7,28-7,23 (m, 2H, ArH), 7,02 (t, J = 7,8, 1H, ArH), 6,74 (d, J = 7,5, 1H, ArH), 3,53 (m, 1H, CH), 2,98 (m, 4H, 2CH₂), 2,04 (s, 3H, CH₃), 1,95 - 1,78 (m, 2H, CH₂), 0,95 (d, J = 6,6, 3H, CH₃).
- I-212: 5-(5-metil-2-(3-(1-(pirrolidin-1-il)etil)fenilamino)pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona
- C₂₃H₂₆N₆O₂. EM (ESI) m/z 431,12 (M+1)⁺. RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 8,94 (s, 1H, NH), 8,33 (s, 1H, NH), 8,17 (s, 1H, NH), 7,85 (s, 1H, ArH), 7,50 (d, J = 8,3, 2H, ArH), 7,25-7,15 (m, 3H, ArH), 7,03 (t, J = 7,8, 1H, ArH), 6,79 (d, J = 10,5, 1H, ArH), 3,51 (m, 1H, CH), 2,98 (m, 4H, 2CH₂), 2,54-2,38 (m, 4H, 2CH₂), 2,07 (s, 3H, CH₃), 1,67-1,51 (m, 4H, 2CH₂), 0,95 (d, J = 6,6, 3H, CH₃).
- I-213: 5-(2-(3-(1-(bencilamino)etil)fenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona
- C₂₇H₂₆N₆O₂. EM (ESI) m/z 467,04 (M+1)⁺. RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 8,99 (s, 1H, NH), 8,31 (s, 1H, NH), 8,19 (s, 1H, NH), 7,86 (s, 1H, ArH), 7,61 (s, 1H, ArH), 7,55 (s, 1H, ArH), 7,35 (s, 1H, ArH), 7,31 - 7,20 (m, 5H, ArH), 7,18 (m, 1H, ArH), 7,15 (m, 1H, ArH), 7,09 (t, J = 7,9, 1H, ArH), 6,89 (d, J = 7,5, 1H, ArH), 3,58 (m, 1H, CH), 3,55 (s, 2H, CH₂), 2,08 (s, 3H, CH₃), 1,23 (d, J = 6,6, 3H, CH₃).
- I-214: 5-(2-(3-(1-(3-(dietilamino)pirrolidin-1-il)etil)fenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona
- C₂₈H₃₅N₇O₂. EM (ESI) m/z 502,12 (M+1)⁺. RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 8,96 (s, 1H, NH), 8,33 (s, 1H, NH), 8,18 (s, 1H, NH), 7,85 (s, 1H, ArH), 7,53-7,44 (m, 2H, ArH), 7,33 (s, 1H, ArH), 7,26 (d, J = 1,8, 1H, ArH), 7,23 (s, 1H, ArH), 7,04 (t, J = 7,9, 1H, ArH), 6,76 (d, J = 7,6, 1H, ArH), 3,57-3,40 (m, 1H, CH), 2,76 (dd, J = 14,5, 7,3, 4H, 2CH₂), 2,35 (d, J = 5,8, 3H, CH₂, CH), 2,21 (d, J = 8,3, 1H, CH), 2,07 (s, 3H, CH₃), 1,98-1,84 (m, 2H, CH₂), 1,78- 1,62 (m, 1H, CH), 1,16 (d, J = 6,3, 3H, CH₃), 1,01 (m, 6H, 2CH₃).
- I-215: 5-(5-metil-2-(3-(1-(piperidin-1-il)etil)fenilamino)pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona
- C₂₅H₂₈N₆O₂. EM (ESI) m/z 444,95 (M+1)⁺. RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 9,22 (s, 1H, NH), 8,35 (s, 1H, NH), 8,21 (s, 1H, NH), 7,96 (d, J = 7,9, 1H, ArH), 7,89 (s, 1H, ArH), 7,46-7,38 (m, 2H, ArH), 7,37 - 7,30 (m, 1H, ArH), 7,27 (d, J = 7,6, 1H, ArH), 7,22 (s, 1H, ArH), 7,18 (s, 1H, ArH), 3,57-3,45 (m, 1H, CH), 2,52-2,40 (m, 4H, 2CH₂), 2,09 (s, 3H, CH₃), 1,46-1,36 (m, 6H, 3CH₂), 1,15 (d, J = 6,7, 3H, CH₃).
- I-216: 5-(2-(3-(1-(dietilamino)etil)fenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona
- C₂₄H₂₈N₆O₂. EM (ESI) m/z 433,07 (M+1)⁺.
- I-217: 5-(5-metil-2-(3-(1-(morfolinoetil)fenilamino)pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona
- C₂₄H₂₆N₆O₃. EM (ESI) m/z 447,06 (M+1)⁺.
- I-218: N-ciclobutil-4-(5-metil-4-(2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]oxazol-5-ilamino)pirimidin-2-ilamino)-2-(trifluorometil)benzamida
- C₂₄H₂₁F₃N₆O₃. EM (ESI) m/z 499,07 (M+1)⁺. RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 11,66 (s, 1H, NH), 10,17 (s, 1H, NH), 8,54 (s, 1H, NH), 8,52 (s, 1H, NH), 7,93 (s, 1H, ArH), 7,85 (s, 1H, ArH), 7,74 (d, J = 9,9, 1H, ArH), 7,29 (dd, J = 13,6, 8,1, 2H, ArH), 7,23-7,14 (m, 2H, ArH), 4,28 (m, 1H, CH), 2,16-2,09 (m, 2H, CH₂), 2,13 (s, 3H, CH₃), 2,02-1,82 (m, 2H, CH₂), 1,67-1,60 (m, 2H, CH₂).
- I-219: 4-(5-metil-4-(2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]oxazol-5-ilamino)pirimidin-2-ilamino)-N-fenil-2-(trifluorometil)benzamida
- C₂₆H₁₉F₃N₆O₃. EM (ESI) m/z 521,10 (M+1)⁺.
- I-220: N-ciclopropil-2-metoxi-4-(5-metil-4-(2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]oxazol-5-ilamino)pirimidin-2-ilamino)benzamida
- C₂₃H₂₂N₆O₄. EM (ESI) m/z 446,46 (M+1)⁺. RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 11,72 (s, 1H, NH), 10,06 (s, 1H, NH), 9,61 (s, 1H, NH), 7,87 (s, 1H, ArH), 7,33-6,99 (m, 4H, ArH), 6,93 (d, J = 8,2, 1H, ArH), 6,59 (d, J = 9,7, 1H, ArH), 3,54 (m, 3H, CH₃), 2,48 (m, 1H, CH), 2,12 (s, 3H, CH₃), 1,37-1,20 (m, 4H, 2CH₂).
- I-221: 2-metoxi-4-(5-metil-4-(2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]oxazol-5-ilamino)pirimidin-2-ilamino)-N-fenilbenzamida
- C₂₆H₂₂N₆O₄. EM (ESI) m/z 482,49 (M+1)⁺.
- I-222: ácido 4-(5-metil-4-(2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]oxazol-5-ilamino)pirimidin-2-ilamino)-2-(trifluorometil)benzoico

- $C_{20}H_{14}F_3N_5O_4$. EM (ESI) m/z 446,01 ($M+1$)⁺.
I-223: N-ciclopropil-4-(5-metil-4-(2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]oxazol-5-ilamino)pirimidin-2-ilamino)-2-(trifluorometil)benzamida
- 5 $C_{23}H_{19}F_3N_6O_4$. EM (ESI) m/z 485,08 ($M+1$)⁺.
I-224: -(2-(3-isobutoxi-5-(trifluorometil)fenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona
- 10 $C_{23}H_{22}F_3N_5O_3$. EM (ESI) m/z 474,06 ($M+1$)⁺. RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 9,31(s, 1H, NH), 8,40 (s, 1H, NH), 7,92 (s, 1H, NH), 7,61 (s, 1H, ArH), 7,54 (s, 1H, ArH), 7,34-7,22 (m, 2H, ArH), 7,18 (d, J = 8,4, 2H, ArH), 6,61 (s, 1H, ArH), 3,56 (d, J = 6,6, 2H, CH₂), 2,09 (s, 3H, CH₃), 1,97-1,81 (m, 1H, CH), 0,87 (d, J = 6,6, 6H, 2CH₃).
- I-225: 5-(2-(3-(ciclopropilmetoxi)-5-(trifluorometil)fenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona
- 15 $C_{23}H_{20}F_3N_5O_3$. EM (ESI) m/z 472,05 ($M+1$)⁺. RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 8,27 (s, 1H, NH), 8,13 (s, 1H, NH), 7,92 (s, 1H, NH), 7,60 (s, 1H, ArH), 7,53 (s, 1H, ArH), 7,31 - 7,21 (m, 2H, ArH), 6,72 (s, 2H, ArH), 6,45-6,13 (m, 1H, ArH), 3,76-3,62 (m, 2H, CH₂), 2,48 (m, 1H, CH), 2,09 (s, 3H, CH₃), 0,52 (d, J = 7,2, 2H, CH₃), 0,22 (d, J = 5,9, 2H, CH₃).
- I-226: 5-(2-(3-ciclobutoxi-5-(trifluorometil)fenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona
- 20 $C_{23}H_{20}F_3N_5O_3$. EM (ESI) m/z 472,09 ($M+1$)⁺.
I-227: 5-(2-(3-(ciclobutilmetoxi)-5-(trifluorometil)fenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona
- 25 $C_{24}H_{22}F_3N_5O_3$. EM (ESI) m/z 486,11 ($M+1$)⁺.
I-228: 5-(2-(3-deuteratedmetoxi)-5-(trifluorometil)fenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona
- 30 $C_{20}H_{13}D_3F_3N_5O_3$. EM (ESI) m/z 435,13 ($M+1$)⁺. RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 8,42 (s, 1H, NH), 8,13 (s, 1H, NH), 7,91 (s, 1H, NH), 7,57 (d, J = 7,1, 2H, ArH), 7,30-7,13 (m, 4H, ArH), 6,62 (s, 1H, ArH), 2,08 (s, 3H, CH₃).
- I-229: 5-(2-(3-acetil-5-metoxifenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona
- 35 $C_{21}H_{19}N_5O_4$. EM (ESI) m/z 406,12 ($M+1$)⁺. RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 9,19 (s, 1H, NH), 8,39 (s, 1H, NH), 8,21 (s, 1H, NH), 7,90 (s, 1H, ArH), 7,75 (s, 1H, ArH), 7,66 (s, 1H, ArH), 7,33-7,26 (m, 2H, ArH), 7,19-7,16 (m, 1H, ArH), 6,90 (s, 1H, ArH), 3,64 (s, 3H, CH₃), 2,37 (s, 3H, CH₃), 2,08 (s, 3H, CH₃).
- I-230: 5-(2-(3-cloro-4-fluoro-5-(trifluorometil)fenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona
- 40 $C_{19}H_{12}C_1F_4N_5O_2$. EM (ESI) m/z 453,96 ($M+1$)⁺.
I-231: 5-(2-(3-(1-(isopropilamino)etil)-5-metoxifenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona
- 45 $C_{24}H_{28}N_6O_3$. EM (ESI) m/z 449,13 ($M+1$)⁺.
I-232: 5-(2-(3-metoxi-5-(1-(propilamino)etil)fenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona
- 50 $C_{24}H_{28}N_6O_3$. EM (ESI) m/z 449,07 ($M+1$)⁺.
I-233: 5-(2-(3-(1-(ciclopropilamino)etil)-5-metoxifenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona
- 55 $C_{24}H_{26}N_6O_3$. EM (ESI) m/z 447,20 ($M+1$)⁺.
I-234: 5-(2-(3-metoxi-5-(1-(pirrolidin-1-il)etil)fenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona
- 60 $C_{25}H_{28}N_6O_3$. EM (ESI) m/z 461,12 ($M+1$)⁺. RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 9,25 (s, 1H, NH), 8,30 (s, 1H, NH), 8,21 (s, 1H, NH), 7,90 (s, 1H, ArH), 7,33-7,11 (m, 2H, ArH), 6,99-6,69 (m, 3H, ArH), 6,47 (s, 1H, ArH), 3,79 (c, J = 7,7, 1H, CH), 3,71 (s, 3H, CH₃), 2,13 (s, 3H, CH₃), 2,54-2,06 (m, 8H, 4CH₂), 1,44 (s, 3H, CH₃)
- 60 I-235: 5-(2-(3-(1-(1-(azetidina-1-il)etil)-5-metoxifenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona
- 65 $C_{24}H_{26}N_6O_3$. EM (ESI) m/z 447,42 ($M+1$)⁺.
I-236: 5-(2-(3-metoxi-5-(1-(metilamino)etil)fenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona
- $C_{22}H_{24}N_6O_3$. EM (ESI) m/z 421,14 ($M+1$)⁺.

ES 2 555 491 T3

- I-237: 5-(2-(3-(difluorometil)-5-metilfenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona
 $C_{20}H_{17}F_2N_5O_2$. EM (ESI) m/z 398,08 (M+1)⁺. RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 9,17 (s, 1H, NH), 8,40 (s, 1H, NH), 8,11 (s, 1H, NH), 7,88 (s, 1H, OArH), 7,60 (d, J = 13,3, 2H, ArH), 7,30-7,20 (m, 3H, ArH), 6,78 (s, 1H, ArH), 6,71 (t, J = 61,7, 2H, CH), 2,10 (s, 3H, CH₃), 2,08 (s, 3H, CH₃).
- I-238: 5-(2-(3-(fluorometil)-5-metilfenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona
 $C_{20}H_{18}FN_5O_2$. EM (ESI) m/z 380,08 (M+1)⁺. RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 9,04 (s, 1H, NH), 8,37 (s, 1H, NH), 8,11 (s, 1H, NH), 7,87 (s, 1H, ArH), 7,45 (d, J = 8,4, 2H, ArH), 7,34-7,18 (m, 3H, ArH), 6,65 (s, 1H, ArH), 5,12 (d, J = 53,3, 2H, CH₂), 2,47 (s, 3H, CH₃), 2,08 (s, 3H, CH₃).
- I-239: 5-(5-metil-2-(4-metil-3-(metilsulfonil)fenilamino)pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona
 15 RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 11,63 (s, 1H), 9,34 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,18 (d, J = 1,7, 1H), 8,05 (dd, J = 8,4, 1,9, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,44 (dd, J = 8,6, 1,9, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,26 (d, J = 8,6, 1H), 7,22 (d, J = 8,4, 1H), 3,16 (s, 3H), 2,56 (s, 3H), 2,15 (s, 3H); LRMS (M+) m/z 426,01.
- I-240: 5-(2-(3-fluoro-5-morfolinofenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona
 20 RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 11,60 (s, 1H), 9,09 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,32 (s a, 1H), 7,26-7,23 (m, 2H), 7,16 (d, J = 12,1, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,27 (d, J = 12,1, 1H), 3,67 - 3,64 (m, 4H), 2,97 - 2,94 (m, 4H), 2,14 (s, 3H); LRMS (M+) m/z 437,05.
- I-241: 5-(2-(3-fluoro-5-(4-metilpiperazin-1-il)fenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona
 25 RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 11,60 (s, 1H), 9,04 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,30-7,22 (m, 2H), 7,18 (d, J = 12,1, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,27 (d, J = 12,1, 1H), 3,08 - 3,04 (m, 4H), 2,56 - 2,53 (m, 4H, solapadas con picos DMSO), 2,35 (s, 3H), 2,14 (s, 3H); LRMS (M+) m/z 450,06.
- I-242: 5-(2-(4-fluoro-3-(metilsulfonil)fenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona
 30 RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 11,69 (s, 1H), 10,14 (s, 1H), 9,36 (s, 1H), 8,00-7,91 (m, 3H), 7,41 (t, J = 9,3, 1H), 7,34 - 7,21 (m, 3H), 3,31 (s, 3H), 2,19 (s, 3H); LRMS (M+) m/z 429,99.
- I-244: 7-metil-5-(5-metil-2-(3-(metilsulfonil)fenilamino)pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona
 35 RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 11,63 (s, 1H), 10,01 (s, 1H), 9,18 (s, 1H), 8,01 (d, J = 7,3, 1H), 7,96-7,94 (m, 2H), 7,54 (d, J = 8,0, 1H), 7,44 (t, J = 8,0, 1H), 7,13 (s a, 2H), 3,14 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,18 (s, 3H); LRMS (M+) m/z 426,01.
- I-245: 5-(2-(4-fluoro-3-(metilsulfonil)fenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)-7-metilbenzo[d]oxazol-2(3H)-ona
 40 RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 11,62 (s, 1H), 10,08 (s a, 1H), 9,26 (s a, 1H), 8,05 - 8,00 (m, 1H), 7,93-7,90 (m, 2H), 7,37 (t, J = 9,3, 1H), 7,13 (s, 1H), 7,11 (s, 1H), 3,30 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,18 (s, 3H); LRMS (M+) m/z 444,01.
- I-246: 5-(5-metil-2-(3-(pirrolidin-1-carbonil)fenilamino)pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona
 45 RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 11,78 (s, 1H), 10,19 (s, 1H), 9,71 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,50 (d, J = 8,7, 1H), 7,37 - 7,24 (m, 5H), 3,46 (t, J = 6,5, 2H), 3,26 (t, J = 6,5, 2H), 2,20 (s, 3H), 1,90 - 1,77 (m, 4H); LRMS (M+) m/z 431,06.
- I-247: 5-(5-metil-2-(4-(pirrolidin-1-carbonil)fenilamino)pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona
 50 RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 11,81 (s, 1H), 10,13 (s, 1H), 9,62 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,53 - 7,50 (m, 2H), 7,45 - 7,36 (m, 3H), 7,29 (s a, 1H), 7,24 (dd, J = 8,4, 2,0, 1H), 3,48 (t, J = 6,4, 2H), 3,39 (t, J = 6,4, 2H), 2,20 (s, 3H), 1,92 - 1,82 (m, 4H); LRMS (M+) m/z 431,05.
- I-249: 7-fluoro-5-(5-metil-2-(3-(metilsulfonil)fenilamino)pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona
 55 RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 12,03 (s, 1H), 10,03 (s a, 1H), 9,16 (s a, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,04 - 8,02 (m, 2H), 7,58 - 7,50 (m, 3H), 7,19 (d, J = 1,7, 1H), 3,17 (s, 3H), 2,19 (s, 3H); LRMS (M+) m/z 430,03.
- I-250: 7-fluoro-5-(2-(4-fluoro-3-(metilsulfonil)fenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona
 60 RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 12,01 (s, 1H), 10,06 (s a, 1H), 9,20 (s a, 1H), 8,05 - 8,00 (m, 3H), 7,49 - 7,41 (m, 2H), 7,20 (d, J = 1,5, 1H), 3,31 (s, 3H), 2,18 (s, 3H); LRMS (M+) m/z 448,01.
- 65

ES 2 555 491 T3

- I-251: 7-fluoro-5-(2-(3-metoxi-5-(trifluorometil)fenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona
- RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 12,03 (s, 1H), 10,00 (s a, 1H), 9,31 (s a, 1H), 8,01 (s a, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,38 (d, J = 12,3, 1H), 7,15 (s, 1H), 6,86 (s, 1H), 3,76 (s, 3H), 2,18 (s, 3H); LRMS (M+) m/z 450,05.
- 5
- I-252: 3-metoxi-N,N-dimetil-5-(5-metil-4-(2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]oxazol-5-ilamino)pirimidin-2-ilamino)benzamida
- RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 11,75 (s, 1H), 10,18 (s a, 1H), 9,71 (s a, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,31 (d, J = 8,5, 1H), 7,24 (s a, 1H), 7,21 (d a, J = 8,5, 1H), 7,10 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,64 (s, 1H), 3,68 (s, 3H), 2,98 (s, 3H), 2,84 (s, 3H), 2,19 (s, 3H); LRMS (M+) m/z 435,04.
- 10
- I-253: 5-(2-(3-metoxi-5-(pirrolidin-1-carbonil)fenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona
- RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 11,77 (s, 1H), 10,30 (s a, 1H), 9,78 (s a, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,30 (d, J = 8,4, 1H), 7,25 (s a, 1H), 7,22 (d a, J = 8,4, 1H), 7,17 (s, 1H), 7,11 (s a, 1H), 6,76 (s a, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,45 (t, J = 6,5, 2H), 3,27 (t, J = 6,5, 2H), 2,20 (s, 3H), 1,91 - 1,75 (m, 4H); LRMS (M+) m/z 461,09.
- 15
- I-254: 5-(2-(3-metoxi-5-(morfolin-4-carbonil)fenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona
- RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 11,72 (s, 1H), 10,07 (s a, 1H), 9,57 (s a, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,31 (d, J = 8,4, 1H), 7,25 - 7,18 (m, 3H), 7,06 (s, 1H), 6,63 (s, 1H), 3,78 - 3,28 (m, 8H, solapado), 3,68 (s, 3H, solapado), 2,19 (s, 3H); LRMS (M+) m/z 477,10.
- 20
- I-255: 5-(2-(3-metoxi-5-(4-metilpiperazin-1-carbonil)fenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona
- RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 11,75 (s, 1H), 10,42 (s a, 1H), 10,07 (s a, 1H), 9,64 (s a, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,31 (d, J = 8,4, 1H), 7,25 - 7,21 (m, 3H), 7,06 (s, 1H), 6,68 (s, 1H), 4,01 - 3,01 (m, 8H, solapado), 3,67 (s, 3H, solapado), 2,86 (s, 3H), 2,19 (s, 3H); LRMS (M+) m/z 490,10.
- 25
- I-256: 5-(5-metil-2-(3-(morfolin-4-carbonil)fenilamino)pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona
- RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 11,78 (s, 1H), 10,30 (s, 1H), 9,71 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,54 - 7,51 (m, 2H), 7,37 - 7,31 (m, 2H), 7,25 - 7,23 (m, 2H), 7,12 (d, J = 7,6, 1H), 3,62 - 3,26 (m, 8H), 2,20 (s, 3H); LRMS (M+) m/z 447,09.
- 30
- I-257: 5-(5-metil-2-(4-(morfolin-4-carbonil)fenilamino)pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona
- RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 11,83 (s, 1H), 10,38 (s, 1H), 9,71 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,55 - 7,52 (m, 2H), 7,39 (d, J = 8,5, 1H), 7,33 - 7,30 (m, 3H), 7,25 (d a, J = 8,5, 1H), 3,63 - 3,51 (m, 8H), 2,20 (s, 3H); LRMS (M+) m/z 447,03.
- 35
- I-258: 5-(2-(4-metoxi-3-metilfenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona
- RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 11,84 (s, 1H), 10,06 (s, 1H), 9,79 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,35 (d, J = 8,2, 1H), 7,27 - 7,23 (m, 2H), 7,17 - 7,14 (m, 2H), 6,91 (d a, J = 8,2, 1H), 3,79 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 2,01 (s, 3H); LRMS (M+) m/z 378,05.
- 40
- I-259: 5-(2-(3-metoxi-5-metilfenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona
- RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 11,72 (s, 1H), 9,85 (s, 1H), 9,39 (s, 1H), 8,15 (d, J = 4,4, 1H), 7,47 (dd, J = 8,6, 1,5, 1H), 7,39 - 7,27 (m, 4H), 6,87 (d, J = 8,6, 1H), 3,78 (s, 3H), 2,06 (s, 3H); LRMS (M+) m/z 378,05.
- 45
- I-260: 2-metoxi-N,N-dimetil-5-(5-metil-4-(2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]oxazol-5-ilamino)pirimidin-2-ilamino)benzamida
- RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 11,80 (s, 1H), 9,99 (s, 1H), 9,68 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,38 (d a, J = 8,9, 1H), 7,30 (d, J = 8,6, 1H), 7,25 - 7,20 (m, 3H), 7,06 (d, J = 8,9, 1H), 3,80 (s, 3H), 2,99 (s, 3H), 2,71 (s, 3H), 2,18 (s, 3H); LRMS (M+) m/z 435,11.
- 50
- I-261: 5-(2-(4-metoxi-3-(pirrolidin-1-carbonil)fenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona
- RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 11,82 (s, 1H), 9,81 (s a, 1H), 9,50 (s a, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,40 (d a, J = 8,8, 1H), 7,31 (d, J = 2,9, 1H), 7,27 - 7,22 (m, 3H), 7,05 (d, J = 8,8, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,46 (t, J = 6,6, 2H), 3,05 (t, J = 6,6, 2H), 2,17 (s, 3H), 1,92 - 1,74 (m, 4H); LRMS (M+) m/z 461,11.
- 60
- I-262: 5-(2-(4-metoxi-3-(morfolin-4-carbonil)fenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona
- RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 11,75 (s, 1H), 9,88 (s a, 1H), 9,52 (s a, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,45 (dd, J = 8,7, 1,9, 1H), 7,33 - 7,22 (m, 4H), 7,04 (d, J = 8,7, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,65 - 3,08 (m, 8H), 2,18 (s, 3H); LRMS (M+) m/z 477,10.
- 65

ES 2 555 491 T3

I-263: 5-(2-(4-metoxi-3-(4-metilpiperazin-1-carbonil)fenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona

5 RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 11,77 (s, 1H), 9,96 (s a, 1H), 9,59 (s a, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,53 (d a, J = 8,7, 1H), 7,34 - 7,25 (m, 4H), 7,07 (d, J = 8,7, 1H), 4,60 - 3,10 (m, 8H, solapado), 3,83 (s, 3H, solapado), 2,89 (s a, 3H), 2,18 (s, 3H); LRMS (M+) m/z 490,10.

I-264: 5-(2-(3-metil-4-trideuterometoxifenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona

10 RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 11,83 (s, 1H), 9,99 (s, 1H), 9,78 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,35 (d, J = 9,0, 1H), 7,27 - 7,24 (m, 2H), 7,17 - 7,14 (m, 2H), 6,91 (d a, J = 9,0, 1H), 2,18 (s, 3H), 2,02 (s, 3H); LRMS (M+) m/z 381,10.

I-265: 5-(2-(3-cloro-4-metoxi-5-metilfenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona

15 RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 11,74 (s, 1H), 9,89 (s a, 1H), 9,57 (s a, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,36 (d, J = 8,3, 1H), 7,24-7,18 (m, 3H), 3,71 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 2,14 (s, 3H); LRMS (M+) m/z 411,97.

I-266: 5-(2-(3-metil-5-trideuterometoxifenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona

20 RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 11,77 (s, 1H), 9,93 (s a, 1H), 9,72 (s a, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,35 (d, J = 8,3, 1H), 7,25-7,22 (m, 2H), 6,84 (s, 1H), 6,81 (s, 1H), 6,50 (s, 1H), 3,43 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 2,12 (s, 3H); LRMS (M+) m/z 381,10.

I-267: 2-metoxi-N,N-dimetil-4-(5-metil-4-(2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]oxazol-5-ilamino)pirimidin-2-ilamino)benzamide

25 RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 11,75 (s, 1H), 10,49 (s, 1H), 9,74 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,30-7,14 (m, 3H), 7,04 (d, J = 8,8, 1H), 7,03 (ap. s, 2H), 3,45 (s, 3H), 2,92 (s, 3H), 2,70 (s, 3H), 2,14 (s, 3H).

I-268: 5-(2-(3-metoxi-4-(pirrolidin-1-carbonil)fenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona

30 RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 11,74 (s, 1H), 10,33 (s, 1H), 9,66 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,30-7,17 (m, 3H), 7,05 (d, J = 5,9, 1H), 7,04 (ap. s, 2H), 3,46 (s, 3H), 3,38 (U=6,5, 2H), 3,03 (t, J = 6,5, 2H), 2,14 (s, 3H), 1,79 (dt, J = 18,9, 6,5, 4H).

I-269: 5-(2-(3-metoxi-4-(morfolin-4-carbonil)fenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona

35 RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 11,71 (s, 1H), 10,26 (s, 1H), 9,65 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,31 - 7,16 (m, 3H), 7,07 (d, J = 8,5, 1H), 7,06 (ap. s, 2H), 3,57 (s a, 4H), 3,47 (s a, 2H), 3,45 (s, 3H), 3,08 (s a, 2H), 2,14 (s, 3H).

I-270: 5-(2-(3-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-carbonil)fenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona

40 RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 11,75 (s, 1H), 10,30 (s, 1H), 9,95 (s, 1H), 9,48 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,29-7,04 (m, 6H), 3,44 (s, 3H), 2,82 (s, 3H), 2,13 (s, 3H).

I-271: 5-(2-(3-(difluorometil)-4-metoxifenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona

45 RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 11,59 (s, 1H), 9,16 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,71 (d, J = 11,0, 2H), 7,31 (d, J = 8,4, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,20 (d, J = 8,4, 1H), 6,94 (t, J = 55,4, 1H), 6,93 (s, 1H), 3,76 (s, 3H), 2,08 (s, 3H).

I-272: 5-(2-(4-metoxifenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona

50 RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 11,61 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,46 (d, J = 8,9, 2H), 7,31 (d, J = 9,0, 2H), 7,30 (s, 1H), 7,21 (d, J = 9,0, 1H), 6,74 (d, J = 8,9, 2H), 3,67 (s, 3H), 2,07 (s, 3H).

I-273: 5-(2-(3-(difluorometil)-5-metoxifenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona

55 RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 11,66 (s, 1H), 10,12 (s, 1H), 9,56 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,29-7,11 (m, 5H), 6,76 (t, J = 55,9, 1H), 6,73 (s, 1H), 3,62 (s, 3H), 2,13 (s, 3H).

I-274: 5-(2-(3-(fluorometil)-5-metoxifenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona

60 RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 11,70 (s, 1H), 10,17 (s, 1H), 9,68 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,28 (d, J = 8,6, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,16 (d, J = 8,6, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,64 (s, 1H), 5,25 (s, 1H), 5,09 (s, 1H), 3,60 (s, 3H), 2,13 (s, 3H).

I-275: N2-[4-(4,4-difluoropiperidinil)-3-fluoro]fenil-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidin-diamina

RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 11,56 (s, 1H), 9,06 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,64 (d, J = 15,3, 1H), 7,25 (m, 3H), 7,18 (d, J = 10,8, 1H), 6,88 (t, J = 9,4, 1H), 2,99 (t, 4H), 2,08 (s, 3H), 2,08 (m, 4H); RMN ¹⁹F (282 MHz, DMSO) δ 111,68, -138,03; CLEM: pureza: 97,23 %; EM (m/e): 471,27 (M+H).

5 I-276: N2-[4-(4,4-difluoropiperidinil)-3-trifluorometil]fenil-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina

10 RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 11,51 (s, 1H), 9,28 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,36 (d, J = 8,4, 1H), 7,27 (m, 2H), 7,19 (d, J = 9,3, 1H), 2,88 (t, 4H), 2,09 (s, 3H), 2,03 (m, 4H); RMN ¹⁹F (282 MHz, DMSO) δ -75,78; CLEM: pureza: 89,60 %; EM (m/e): 521,31 (M+H).

I-277: N2-[3-cloro-4-(4,4-difluoropiperidinil)]fenil-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina

15 RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 11,53 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,85 (m, 2H), 7,37 (d, J = 9,0, 1H), 7,23 (m, 3H), 6,99 (d, J = 9,0, 1H), 2,95 (t, J = 5,1, 4H), 2,08 (s, 3H), 2,08 (m, 4H); CLEM: pureza: 93,39 %; EM (m/e): 487,23 (M+H).

20 I-278: N2-[3-cloro-4-(4-etilpiperazino)]fenil-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina

RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 11,55 (a, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,83 (d, J = 6,6, 2H), 7,37 (d, J = 9,0, 1H), 7,22 (m, 3H), 6,93 (d, J = 9,6, 1H), 2,87 (s, 4H), 2,08 (s, 3H), 1,03 (t, J = 6,9, 3H); CLEM: pureza: 89,90 %; EM (m/e): 480,29 (M+H).

25 I-279: N2-[4-(4,4-difluoropiperidinil)]fenil-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina

30 RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 11,58 (a, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,46 (d, J = 7,8, 2H), 7,32 (d, J = 9,9, 2H), 7,20 (d, J = 7,8, 1H), 6,79 (d, J = 8,1, 2H), 3,16 (m, 4H), 2,06 (s, 3H), 2,03 (m, 4H); RMN ¹⁹F (282 MHz, DMSO) δ 8-111,17; CLEM: pureza: 97,36 %; EM (m/e): 453,23 (M+H).

I-280: N2-(3,5-dimetoxi)fenil-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina

35 RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 11,51 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,27 (d, J = 11,1, 1H), 7,17 (d, J = 9,3, 1H), 6,89 (d, J = 2,1, 2H), 5,96 (s, 1H), 3,56 (s, 6H), 2,08 (s, 3H); CLEM: pureza: 91,13 %; EM (m/e): 394,24 (M+H).

I-281: N2-[3-fluoro-4-(4-metilpiperazino)]fenil-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina

40 RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 11,65 (s, 1H), 9,57 (a, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,27 (d, J = 7,2, 1H), 7,20 (m, 2H), 7,07 (d, 1H), 6,98 (t, J = 9,0, 1H), 3,48 (d, J = 10,5, 2H), 3,34 (d, J = 12,0, 2H), 3,20 (d, 2H), 2,93 (d, J = 12,3, 2H), 2,86 (s, 3H), 2,12 (s, 3H); CLEM: pureza: 82,99 %; EM (m/e): 450,26 (M+H).

45 I-282: N2-[3,5-difluoro-4-(4-metilpiperazino)]fenil-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina

RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 11,62 (s, 1H), 9,77 (a, 1H), 9,53 (a, 1H), 9,03 (a, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,28-7,13 (m, 5H), 3,43 (d, J = 11,1, 2H), 3,24 (d, J = 12,3, 2H), 3,15 (a, 4H), 2,84 (d, J = 3,6, 3H), 2,11 (s, 3H); CLEM: pureza: 92,64 %; EM (m/e): 468,29 (M+H).

50 I-283: N2-[4-cloro-3-(4-etilpiperazino)]fenil-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina

55 RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 9,07 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,35 - 7,18 (m, 4H), 7,08 (d, J = 9,0, 1H), 2,72 (a, 4H), 2,42 (a, 4H), 2,36 (c, J = 7,2, 2H), 2,09 (s, 3H), 1,02 (t, J = 7,2, 3H); CLEM: pureza: 94,40 %; EM (m/e): 480,28 (M+H).

I-284: N2-[4-cloro-3-(3,4,5-trimetilpiperazino)]fenil-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina

60 RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 11,57 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,32 (m, 3H), 7,20 (d, J = 8,7, 1H), 7,13 (d, J = 8,4, 1H), 2,09 (s, 3H), 1,23 (a, 6H); CLEM: pureza: 80,46 %; EM (m/e): 494,32 (M+H).

I-285: 5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-N2-[3-(4-propilpiperazino)-4-trifluorometil]fenil-2,4-pirimidindiamina

ES 2 555 491 T3

RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 11,52 (s, 1H), 9,28 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,88 (s, 2H), 7,28 (m, 3H), 7,19 (d, J = 9,3, 1H), 2,94 (a, 8H), 2,09 (s, 3H), 1,60 (a, 2H), 0,90 (t, J = 7,2, 3H); RMN ¹⁹F (282 MHz, DMSO) δ - 75,43; CLEM: pureza: 95,71 %; EM (m/e): 528,37 (M+H).

5 I-286: 5-metil-N2-[3-(1,3-oxazol-5-il)]fenil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina

RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 11,57 (s, 1H), 10,03 (a, 1H), 9,49 (a, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,40 (m, 2H), 7,32 (m, 2H), 7,22 (s, 2H), 7,12 (d, J = 9,3, 1H), 2,15 (s, 3H); CLEM: pureza: 95,22 %; EM (m/e): 401,23 (M+H).

10 I-287: N2-(3-bromo)fenil-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina

RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 11,59 (s, 1H), 9,30 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,45 (d, J = 8,1, 1H), 7,23 (m, 2H), 7,05 (t, J = 7,8, 1H), 6,96 (m, 2H), 2,10 (s, 3H); CLEM: pureza: 97,81 %; EM (m/e): 412,11 (M+H).

15 I-288: N2-(4-bromo)fenil-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina

RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 11,61 (s, 1H), 9,14 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,62 (d, J = 9,0, 2H), 7,26 (m, 5H), 2,09 (s, 3H); CLEM: pureza: 98,23 %; EM (m/e): 412,12 (M+H).

20 I-289: 5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-N2-[3-(piridin-4-il)]fenil-2,4-pirimidindiamina

RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 11,52 (s, 1H), 8,58 (d, 2H), 7,99 (a, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,56 (m, 2H), 7,49 (m, 2H), 7,42 (d, 1H), 7,19 (m, 2H), 7,07 (d, 1H), 2,15 (s, 3H); CLEM: pureza: 94,63 %; EM (m/e): 411,24 (M+H).

25 I-290: 5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-N2-[3-(piridin-3-il)]fenil-2,4-pirimidindiamina

RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 11,54 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,53 (d, 1H), 7,84 (m, 3H), 7,39 (m, 4H), 7,18 (m, 2H), 7,01 (d, 1H), 2,15 (s, 3H); CLEM: pureza: 86,04 %; EM (m/e): 411,24 (M+H).

30 I-291: 5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-N2-[4-(piridin-3-il)]fenil-2,4-pirimidindiamina

RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 11,73 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,55 (d, 1H), 8,11 (d, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,60 (m, 5H), 7,33 (d, 1H), 7,26 (m, 2H), 2,16 (s, 3H); CLEM: pureza: 94,74 %; EM (m/e): 411,21 (M+H).

35 I-292: N2-[4-metoxi-3-(2-metoxietoxi)]fenil-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina

RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 11,52 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,31 (d, J = 2A, 3H), 7,17 (d, J = 9,3, 1H), 7,13 (d, J = 8,1, 1H), 6,72 (d, J = 9,0, 1H), 3,69 (t, >4,8, 2H), 3,66 (s, 3H), 3,50 (d, >4,2, 2H), 3,26 (s, 3H), 2,07 (s, 3H); CLEM: pureza: 95,38 %; EM (m/e): 438,08 (M+H).

40 I-293: N2-[3-(ciclopropilaminocarbonilmetoxi)-4-metoxi]fenil-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina

RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 11,69 (s, 1H), 9,86 (a, 1H), 9,54 (a, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,23 (s, 3H), 6,98 (d, 1H), 6,89 (d, > 9,6, 2H), 4,26 (s, 2H), 3,74 (s, 3H), 2,64 (p, > 3,9, 1H), 2,13 (s, 3H), 0,62 (c, J = 6,0, 2H), 0,44 (c, > 2,7, 2H); CLEM: pureza: 96,56 %; EM (m/e): 477,28 (M+H).

45 I-294: N2-(3-ciano-4-fluoro)fenil-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina

RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 11,19 (a, 1H), 9,42 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,25 (dd, J = 2,7, 5,7, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,72 (m, J = 4,5, 1H), 7,34 - 7,17 (m, 4H), 2,10 (s, 3H); RMN ¹⁹F (282 MHz, DMSO) δ - 135,29; CLEM: pureza: 94,39 %; EM (m/e): 377,18 (M+H).

50 I-295: N2-[3-ciano-4-(1H-pirrol-1-il)]fenil-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina

RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 9,54 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,33 (d, J = 2,4, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,79 (d, J = 8,7, 1H), 7,36 (d, J = 8,7, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,25 (d, J = 8,4, 1H), 7,20 (d, J = 9,6, 1H), 7,07 (s, 2H), 6,25 (s, 2H), 2,11 (s, 3H); CLEM: pureza: 94,01 %; EM (m/e): 424,23 (M+H).

55 I-296: N2-(3-metoxi-5-trifluorometil)fenil-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina

RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 9,30 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,58 (d, 2H), 7,24 (s, 1H), 7,18 (m, 2H), 6,62 (s, 1H), 3,64 (s, 3H), 2,09 (s, 3H); RMN ¹⁹F (282 MHz, DMSO) δ - 77,41; CLEM: pureza: 95,05 %; EM (m/e): 432,21 (M+H).

60

65

ES 2 555 491 T3

I-297: N2-(4-metoksi-3-trifluorometil)fenil-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina

5 RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 11,15 (a, 1H), 9,04 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,81 (d, J = 8,7, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,27 (d, J = 6,3, 1H), 7,17 (d, J = 9,0, 1H), 7,03 (d, J = 9,0, 1H), 3,78 (s, 3H), 2,08 (s, 3H); RMN ¹⁹F (282 MHz, DMSO) δ - 76,81; CLEM: pureza: 96,38 %; EM (m/e): 432,19 (M+H).

I-298: N2-{4-metoksi-3-[(piridin-4-il)metoksi]}fenil-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidin-diamina

10 RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 11,51 (a, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,52 (d, J = 6,0, 2H), 8,27 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,33 (d, J = 8,4, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,28 (d, J = 5,1, 2H), 7,16 (m, 2H), 6,78 (d, J = 8,7, 1H), 4,81 (s, 2H), 3,71 (s, 3H), 2,07 (s, 3H); CLEM: pureza: 93,03 %; EM (m/e): 471,25 (M+H).

15 I-299: N2-{4-metoksi-3-[(piridin-3-il)metoksi]}fenil-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidin-diamina

20 RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 11,52 (s, 1H), 8,81 (a, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,50 (d, J = 7,2, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,72 (d, J = 7,5, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,38 (d, J = 3,9, 1H), 7,32 (s, 2H), 7,16 (d, J = 8,7, 2H), 6,77 (d, J = 8,7, 1H), 4,80 (s, 2H), 3,68 (s, 3H), 2,07 (s, 3H); CLEM: pureza: 91,60 %; EM (m/e): 471,23 (M+H).

I-300: N2-{4-metoksi-3-[2-(dimetilamino)etoksi]}fenil-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidin-diamina

25 RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 8,72 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,33 (s, 2H), 7,31 (d, J = 10,2, 1H), 7,16 (d, J = 8,7, 1H), 7,13 (d, J = 11,1, 1H), 6,72 (d, J = 9,0, 1H), 3,74 (t, J = 5,7, 2H), 3,66 (s, 3H), 2,16 (s, 6H), 2,07 (s, 3H); CLEM: pureza: 98,92 %; EM (m/e): 451,26 (M+H).

I-301: N2-[3,5-bis(trifluorometil)]fenil-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina

30 RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 11,52 (s, 1H), 10,04 (a, 1H), 8,99 (a, 1H), 8,18 (s, 2H), 7,96 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,20 (m, 3H), 2,14 (s, 3H); RMN ¹⁹F (282 MHz, DMSO) δ - 77,91; CLEM: pureza: 96,63 %; EM (m/e): 470,18 (M+H).

I-302: N2-(3,5-dimetil)fenil-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina

35 RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 11,71 (s, 1H), 9,79 (a, 1H), 9,59 (a, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,30 (d, J = 9,6, 1H), 7,20 (s, 2H), 6,98 (s, 2H), 6,65 (s, 1H), 2,14 (s, 3H), 2,05 (s, 6H); CLEM: pureza: 96,82 %; EM (m/e): 362,17 (M+H).

I-303: N2-(4-ciano-3-trifluorometil)fenil-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidinadiazina

40 RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 11,55 (a, 1H), 9,98 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,03 (d, J = 8,1, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,84 (d, J = 9,3, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,23 (s, 2H), 2,12 (s, 3H); RMN ¹⁹F (282 MHz, DMSO) δ - 77,44; CLEM: pureza: 93,84 %; EM (m/e): 427,16 (M+H).

I-304: N2-[3-(1-hidroxi-2,2,2-trifluoroetil)]fenil-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina

45 RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 11,69 (s, 1H), 10,00 (a, 1H), 9,49 (a, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,56 (d, J = 8,1, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,29-7,12 (m, 4H), 6,81 (s, 1H), 4,92 (c, 1H), 2,14 (s, 3H); RMN ¹⁹F (282 MHz, DMSO) 8-92,60 (d, J = 6); CLEM: pureza: 96,71 %; EM (m/e): 432,14 (M+H).

50 I-305: N2-(3-metoxicarbonilmetoksi)fenil-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina

55 RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 11,54 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,31 (s, 2H), 7,22 (s, 1H), 7,20 (d, J = 4,8, 1H), 6,99 (t, J = 8,1, 1H), 6,35 (d, J = 8,1, 1H), 4,56 (s, 2H), 3,67 (s, 3H), 2,09 (s, 3H); CLEM: pureza: 90,78 %; EM (m/e): 422,18 (M+H).

I-306: 5-metil-N2-(3-metilaminocarbonilmetoksi)fenil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina

60 RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 10,63 (a, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,33 (d, 2H), 7,24 (d, J = 8,1, 1H), 7,18 (d, J = 9,0, 1H), 7,01 (t, J = 8,1, 1H), 6,38 (d, J = 8,1, 1H), 4,26 (s, 2H), 2,63 (d, J = 4,5, 3H), 2,09 (s, 3H); CLEM: pureza: 95,80 %; EM (m/e): 421,21 (M+H).

I-307: N2-(4-aminocarbonilmetoksi)fenil-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina

65 RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 11,58 (a, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,52 (d, J = 8,7, 2H), 7,45 (s, 1H), 7,35 (d, 2H), 7,31 (s, 1H), 7,20 (d, J = 8,4, 1H), 6,75 (d, J = 8,7, 2H), 4,31 (s, 2H), 2,07 (s, 3H); CLEM: pureza: 90,97 %; EM (m/e): 407,20 (M+H).

ES 2 555 491 T3

I-308:5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-N2-(4-fenilcarbonilamino)fenil-2,4-pirimidindiamina

5 RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 10,06 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,90 (d, J = 7,2, 2H), 7,85 (s, 1H), 7,60 (d, J = 9,0, 2H), 7,51 (m, 6H), 7,36 (d, J = 8,4, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,20 (d, J = 8,1, 1H), 2,09 (s, 3H); CLEM: pureza: 98,33 %; EM (m/e): 453,21 (M+H).

I-309: N2-[4-(N-acetil-N-metil)amino]fenil-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina

10 RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 10,93 (a, 1H), 9,11 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,67 (d, J = 8,4, 2H), 7,29 (d, 2H), 7,22 (d, J = 8,1, 1H), 7,04 (d, J = 8,7, 2H), 3,07 (s, 3H), 2,09 (s, 3H), 1,72 (s, 3H); CLEM: pureza: 95,99 %; EM (m/e): 405,22 (M+H).

I-310: N2-[3-ciano-4-(pirrolidin-1-il)]fenil-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina

15 RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 10,12 (a, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,83 (d, J = 6,0, 2H), 7,52 (d, J = 9,0, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,18 (t, J = 8,4, 2H), 6,64 (d, J = 9,3, 1H), 3,40 (t, 4H), 2,07 (s, 3H), 1,90 (t, 4H); CLEM: pureza: 96,09 %; EM (m/e): 428,20 (M+H).

I-311: N2-(4-difluorometoxi)fenil-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina

20 RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 10,48 (a, 1H), 9,04 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,65 (d, J = 9,3, 2H), 7,28 (d, 2H), 7,20 (d, J = 9,3, 1H), 7,02 (t, J = 7,5, 1H), 6,93 (d, J = 9,0, 2H), 2,08 (s, 3H); RMN ¹⁹F (282 MHz, DMSO) δ - 96,76 (d, J = 73); CLEM: pureza: 97,82 %; EM (m/e): 400,16 (M+H).

25 I-312: N2-(3-difluorometoxi)fenil-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina

30 RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 10,54 (a, 1H), 9,18 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,43 (d, J = 8,1, 1H), 7,27 (d, 2H), 7,18 (d, J = 8,7, 1H), 7,12 (t, J = 8,4, 1H), 6,99 (t, J = 7,5, 1H), 6,58 (d, J = 9,0, 1H), 2,09 (s, 3H); RMN ¹⁹F (282 MHz, DMSO) δ - 96,98 (d, J = 73); CLEM: pureza: 97,94 %; EM (m/e): 400,16 (M+H).

I-313: N2-(4-difluorometoxi-3-etoxi)fenil-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina

35 RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 9,02 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,28 (d, J = 7,2, 2H), 7,21 (s, 1H), 7,16 (d, J = 8,7, 1H), 6,90 (d, J = 9,0, 1H), 6,83 (t, J = 7,5, 1H), 3,65 (c, J = 6,6, 2H), 2,08 (s, 3H), 1,18 (t, J = 6,9, 3H); RMN ¹⁹F (282 MHz, DMSO) δ - 96,43 (d, J = 76); CLEM: pureza: 96,55 %; EM (m/e): 444,16 (M+H).

I-314: N2-(3-cloro-4-difluorometoxi)fenil-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina

40 RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 9,27 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,98 (d, J = 2,4, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,43 (d, J = 9,0, 1H), 7,23 (s, 3H), 7,11 (d, J = 9,0, 1H), 7,03 (t, J = 7,2, 1H), 2,09 (s, 3H); RMN ¹⁹F (282 MHz, DMSO) δ - 97,27 (d, J = 73); CLEM: pureza: 97,47 %; EM (m/e): 434,12 (M+H).

I-315: N2-[3-(ciclopropilaminocarbonilmetoxi)]fenil-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina

45 RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 11,66 (s, 1H), 9,82 (a, 1H), 9,48 (a, 1H), 8,04 (d, J = 4,2, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,25 (s, 3H), 7,09 (d, J = 7,5, 1H), 7,05 (s, 2H), 6,56 (d, J = 9,0, 1H), 4,28 (s, 2H), 2,65 (p, J = 3,0, 1H), 2,14 (s, 3H), 0,62 (c, J = 4,8, 2H), 0,46 (c, J = 2,7, 2H); CLEM: pureza: 91,36 %; EM (m/e): 447,23 (M+H).

50 I-316: N2-[3-aminocarbonil-4-(4-metilpiperazino)]fenil-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina

55 RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 8,97 (s, 2H), 8,25 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,83 (t, J = 6,0, 2H), 7,45 (s, 1H), 7,36 (d, J = 8,4, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,16 (d, J = 8,1, 1H), 7,03 (d, J = 8,4, 1H), 2,84 (t, 4H), 2,22 (s, 3H), 2,08 (s, 3H); CLEM: pureza: 92,35 %; EM (m/e): 475,28 (M+H).

I-317: N2-[4-(isopropoxicarbonilmetoxi)]fenil-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina

60 RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 11,74 (s, 1H), 9,86 (a, 1H), 9,58 (a, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,29-7,21 (m, 5H), 6,83 (d, J = 8,7, 2H), 4,97 (p, J = 6,9, 1H), 4,68 (s, 2H), 2,12 (s, 3H), 1,19 (d, J = 6,0, 6H); CLEM: pureza: 76,08 %; EM (m/e): 450,24 (M+H).

I-318: N2-[4-(etilaminocarbonilamino)]fenil-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina

65 RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 11,71 (s, 1H), 9,78 (a, 1H), 9,54 (a, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,26 (s, 7H), 6,07 (s, 1H), 3,07 (c, J = 6,6, 2H), 2,12 (s, 3H), 1,02 (t, J = 6,9, 3H); CLEM: pureza: 94,25 %; EM (m/e): 420,24 (M+H).

I-319: N2-[3-(aminocarbonilmetoxi)]fenil-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina

RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 11,68 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,27 (s, 3H), 7,10 (m 3H), 6,61 (s, 1H), 4,29 (s, 2H), 2,13 (s, 3H); CLEM: pureza: 91,03 %; EM (m/e): 407,19 (M+H).

5

I-320: 5-metil-N2-[3-(morfolinocarbonilmetoxi)]fenil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina

RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 11,68 (s, 1H), 9,95 (a, 1H), 9,58 (a, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,30 (d, J = 8,7, 1H), 7,23 (d, J = 6,6, 2H), 7,11 (t, J = 7,8, 1H), 6,99 (d, J = 9,6, 2H), 6,61 (d, J = 7,2, 1H), 4,69 (s, 2H), 3,55 (s, 4H), 3,41 (s, 4H), 2,14 (s, 3H); CLEM: pureza: 96,33 %; EM (m/e): 477,25 (M+H).

10

I-321: 5-metil-N2-[3-(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]fenil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina

RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 11,70 (s, 1H), 10,15 (a, 1H), 9,88 (a, 1H), 9,43 (a, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,58 (d, J = 7,8, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,30 - 7,22 (m, 4H), 7,06 (d, J = 7,2, 1H), 3,40 (a, 4H), 3,03 (a, 4H), 2,80 (s, 3H), 2,13 (s, 3H); CLEM: pureza: 95,46 %; EM (m/e): 460,29 (M+H).

15

I-322: 5-metil-N2-[4-(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]fenil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina

20

RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 11,71 (s, 1H), 9,83 (a, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,61 (d, J = 9,0, 2H), 7,30 (m, 5H), 3,39 (m, 2H), 3,23 (m, 2H), 3,06 (m, 2H), 2,81 (s, 3H), 2,13 (s, 3H); CLEM: pureza: 86,87 %; EM (m/e): 460,30 (M+H).

I-323: 5-metil-N2-[3-metilaminocarbonil-4-(4-metilpiperazino)]fenil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina

25

RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 11,73 (s, 1H), 10,02 (a, 1H), 9,64 (a, 2H), 8,45 (d, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,21 (s, 3H), 7,03 (d, J = 8,4, 1H), 3,49 (d, J = 9,3, 2H), 3,17 (t, J = 6,6, 4H), 2,94 (d, 2H), 2,87 (s, 3H), 2,81 (d, J = 4,8, 3H), 2,13 (s, 3H); CLEM: pureza: 93,72 %; EM (m/e): 489,30 (M+H).

30

I-324: N2-[4-(1-aminocarbonil-1-metil)etoxi]fenil-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina

RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 8,83 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,49 (d, J = 9,0, 2H), 7,46 (s, 1H), 7,34 (d, J = 9,6, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,18 (d, J = 8,7, 2H), 6,72 (d, J = 9,0, 2H), 2,06 (s, 3H), 1,32 (s, 6H); CLEM: pureza: 94,37 %; EM (m/e): 435,21 (M+H).

35

I-325: 5-metil-N2-(2-metil-3-metilaminocarbonilmetoxi)fenil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina

40

RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 8,15 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,83 (a, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,39 (d, J = 9,3, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,16 (d, J = 7,5, 1H), 7,04 (d, J = 8,1, 2H), 6,58 (d, J = 8,4, 1H), 4,42 (s, 2H), 2,65 (d, J = 4,5, 3H), 2,07 (s, 3H), 2,04 (s, 3H); CLEM: pureza: 94,87 %; EM (m/e): 435,26 (M+H).

45

I-326: N2-(3-dimetilaminocarbonilmetoxi)fenil-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina

RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 11,30 (a, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,34 (d, J = 6,6, 3H), 7,21 (d, J = 9,0, 2H), 6,99 (t, J = 8,1, 1H), 6,37 (d, J = 8,4, 1H), 4,60 (s, 2H), 2,94 (s, 3H), 2,82 (s, 3H), 2,08 (s, 3H); CLEM: pureza: 93,47 %; EM (m/e): 435,22 (M+H).

50

I-327: N2-(3-ciano-4-morfolin)fenil-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina

RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 11,44 (a, 1H), 9,20 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,12 (d, J = 2,4, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,65 (d, J = 7,5, 1H), 7,24 (d, J = 8,1, 3H), 7,02 (d, J = 9,0, 1H), 3,71 (t, 4H), 2,97 (t, 4H), 2,08 (s, 3H); CLEM: pureza: 93,52 %; EM (m/e): 444,22 (M+H).

55

I-328: N2-(3-metoxi-2-metil)fenil-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina

RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 11,70 (s, 1H), 9,70 (s, 1H), 9,55 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,22 (m, 3H), 7,16 (d, J = 8,1, 1H), 6,92 (t, J = 6,9, 2H), 3,78 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 1,96 (s, 3H); CLEM: pureza: 94,95 %; EM (m/e): 378,22 (M+H).

60

I-329: N2-[3-cloro-4-(piridin-4-il)]fenil-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina

ES 2 555 491 T3

RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 11,72 (s, 1H), 9,55 (d, J = 7,8, 2H), 9,38 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,30 (d, J = 7,2, 2H), 7,51 (d, J = 8,7, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,34 (s, 2H), 6,81 (s, 1H), 6,73 (d, 1H), 6,50 (a, 1H), 2,31 (s, 3H); CLEM: pureza: 68,83 %; EM (m/e): 445,19 (M+H).

5 I-330: 5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-N2-[4-(piridin-4-il)-3-trifluorometil]fenil-2,4-pirimidin- diamina

RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 11,74 (s, 1H), 9,65 (d, J = 7,2, 2H), 9,40 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,13 (d, J = 7,2, 2H), 7,39 (s, 1H), 7,34 (m, 3H), 7,11 (s, 1H), 6,93 (d, J = 8,1, 1H), 6,43 (a, 1H), 2,32 (s, 3H); RMN ¹⁹F (282 MHz, DMSO) δ - 70,12; CLEM: pureza: 86,84 %; EM (m/e): 479,21 (M+H).

10 I-331: N2-[3-hidroximetil-4-(4-metilpiperazino)]fenil-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidin- diamina

15 RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 11,70 (a, 1H), 9,52 (a, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,37 (a, 2H), 7,25 (s, 3H), 6,94 (d, 1H), 4,45 (s, 2H), 3,49 (a, 4H), 3,14 (s, 3H), 2,86 (s, 4H), 2,12 (s, 3H); CLEM: pureza: 73,83 %; EM (m/e): 462,30 (M+H).

I-332: 5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-N2-(4-piperazino)fenil-2,4-pirimidindiamina

20 RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 11,75 (s, 1H), 9,99 (a, 1H), 9,64 (a, 1H), 8,70 (a, 2H), 7,81 (s, 1H), 7,29 - 7,22 (m, 5H), 6,90 (d, J = 8,7, 2H), 3,24 (t, 8H), 2,12 (s, 3H); CLEM: pureza: 94,64 %; EM (m/e): 418,24 (M+H).

I-333: N2-[4-(4-etilaminocarbonil)piperazino]fenil-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidin- diamina

25 RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 11,75 (s, 1H), 9,88 (s, 1H), 9,69 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,30 - 7,16 (m, 5H), 6,89 (d, J = 7,8, 2H), 6,57 (s, 1H), 3,39 (t, 4H), 3,02 (t, 6H), 2,12 (s, 3H), 1,00 (t, J = 7,2, 3H); CLEM: pureza: 73,76 %; EM (m/e): 489,28 (M+H).

30 I-334: N2-[4-(1-ciano-1-metil)etoxi]fenil-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina

RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 11,75 (s, 1H), 10,08 (s, 1H), 9,66 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,38 (d, J = 8,7, 2H), 7,28 (d, J = 8,7, 1H), 7,21 (s, 2H), 7,03 (d, J = 9,0, 2H), 2,13 (s, 3H), 1,63 (s, 6H); CLEM: pureza: 97,92 %; EM (m/e): 417,24 (M+H).

35 I-335: N2-[3-(1-aminocarbonil-1-metil)etoxi]fenil-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidin- diamina

40 RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 11,72 (s, 1H), 9,97 (s, 1H), 9,54 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,30 (d, J = 9,6, 1H), 7,24 (d, J = 8,4, 3H), 7,09 (d, J = 4,5, 2H), 6,98 (s, 1H), 6,53 (s, 1H), 2,13 (s, 3H), 1,35 (s, 6H); CLEM: pureza: 97,33 %; EM (m/e): 435,25 (M+H).

40 I-336: N2-(3-metoxi-4-metoxicarbonil)fenil-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina

45 RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 9,36 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,51 (d, J = 8,4, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,36 (d, J = 6,6, 1H), 7,30 (d, 2H), 7,21 (d, 9,3, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,52 (s, 3H), 2,10 (s, 3H); CLEM: pureza: 85,55 %; EM (m/e): 422,23 (M+H).

I-337: N2-(3-metoxi)fenil-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina

50 RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 11,55 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,31 (t, J = 6,9, 3H), 7,18 (t, J = 8,1, 2H), 7,00 (t, J = 8,1, 1H), 6,38 (d, J = 7,8, 1H), 3,57 (s, 3H), 2,08 (s, 3H); CLEM: pureza: 94,08 %; EM (m/e): 364,22 (M+H).

I-338: 5-metil-N2-(4-morfolin)fenil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina

55 RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 11,74 (s, 1H), 9,68 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,27-7,16 (m, 5H), 6,88 (d, 2H), 3,71 (t, 4H), 3,04 (t, 4H), 2,12 (s, 3H); CLEM: pureza: 73,88 %; EM (m/e): 419,18 (M+H).

I-339: N2-(3-ciano-4-tiomorfolin)fenil-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina

60 RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 11,34 (a, 1H), 9,20 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,65 (d, J = 9,6, 1H), 7,23 (d, J = 6,3, 3H), 7,03 (d, J = 9,0, 1H), 3,20 (t, 4H), 2,74 (t, 4H), 2,08 (s, 3H); CLEM: pureza: 84,84 %; EM (m/e): 460,24 (M+H).

65 I-340: N2-[3-metoxi-4-(4-metilpiperazino)]fenil-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina

ES 2 555 491 T3

- RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 11,73 (s, 1H), 10,12 (s, 1H), 9,66 (s, 2H), 7,83 (s, 1H), 7,26 (d, J = 9,3, 1H), 7,22 (d, 2H), 6,94 (d, J = 9,6, 2H), 6,82 (d, J = 8,4, 1H), 3,50 (s, 3H), 3,45 (a, 4H), 3,18 (c, 2H), 2,85 (t, 5H), 2,13 (s, 3H); CLEM: pureza: 92,71 %; EM (m/e): 462,25 (M+H).
- 5 I-341: N2-[3-ciano-4-(4-metilpiperazino)]fenil-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina
 RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 9,18 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,63 (d, J = 9,3, 1H), 7,23 (d, J = 8,7, 3H), 6,99 (d, J = 9,0, 1H), 2,98 (t, 4H), 2,21 (s, 3H), 2,07 (s, 3H); CLEM: pureza: 91,59 %; EM (m/e): 457,27 (M+H).
- 10 I-342: N2-[3-(1-ciano-1-metil)etoxi]fenil-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina
 RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 11,71 (s, 1H), 9,98 (s, 1H), 9,48 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,31-7,18 (m, 6H), 6,83 (d, J = 7,8, 1H), 2,13 (s, 3H), 1,57 (s, 6H); CLEM: pureza: 97,74 %; EM (m/e): 417,27 (M+H).
- 15 I-343: N2-[4-(4-acetil)piperazino]fenil-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina
 RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 8,73 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,48 (d, J = 8,4, 2H), 7,33 (d, J = 8,1, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,20 (d, J = 8,1, 1H), 6,76 (d, J = 8,7, 2H), 3,54 (s, 4H), 2,99 (t, 2H), 2,92 (t, 2H), 2,05 (s, 3H), 2,01 (s, 3H); CLEM: pureza: 94,65 %; EM (m/e): 460,28 (M+H).
- 20 I-344: N2-[4-(4-etoxicarbonil)piperazino]fenil-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina
 RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 11,01 (a, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,47 (d, J = 8,7, 2H), 7,32 (d, J = 11,1, 2H), 7,19 (d, J = 8,7, 1H), 6,75 (d, J = 8,7, 2H), 4,03 (c, J = 6,9, 2H), 3,46 (t, 4H), 2,94 (t, J = 4,5, 4H), 2,05 (s, 3H), 1,17 (t, J = 7,2, 3H); CLEM: pureza: 91,97 %; EM (m/e): 490,26 (M+H).
- 25 I-345: N2-[3-(4-acetil)piperazino]fenil-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina
 RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 11,74 (s, 1H), 10,04 (s, 1H), 9,71 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,27 (d, J = 9,3, 1H), 7,22 (d, J = 6,6, 2H), 7,11 (t, J = 8,1, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,83 (d, J = 8,1, 1H), 6,74 (d, J = 8,1, 1H), 3,45 (t, 4H), 2,97 (t, 2H), 2,84 (t, 2H), 2,14 (s, 3H), 2,01 (s, 3H); CLEM: pureza: 100 %; EM (m/e): 460,08 (M+H).
- 30 I-346: N2-[3-(4-etoxicarbonil)piperazino]fenil-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina
 RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 11,69 (s, 1H), 9,85 (a, 1H), 9,52 (a, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,24 (s, 3H), 7,09 (t, J = 8,1, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,86 (d, J = 7,5, 1H), 6,69 (d, J = 6,9, 1H), 4,04 (d, J = 7,2, 2H), 3,38 (s, 4H), 2,90 (s, 4H), 2,12 (s, 3H), 1,18 (t, J = 6,9, 3H); CLEM: pureza: 93,55 %; EM (m/e): 490,32 (M+H).
- 35 I-347: N2-(4-difluorometoxi-3-fluoro)fenil-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina
 RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 11,63 (s, 1H), 9,61 (s, 1H), 8,89 (a, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,75 (d, J = 14,4, 1H), 7,29 - 7,10 (m, 5H), 7,05 (t, J = 7,4, 1H), 2,10 (s, 3H); RMN ¹⁹F (282 MHz, DMSO) δ - 97,45 (d, J = 73); CLEM: pureza: 98,63 %; EM (m/e): 418,21 (M+H).
- 40 I-348: N2-(3,5-dicloro-4-difluorometoxi)fenil-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina
 RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 11,57 (s, 1H), 9,48 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,77 (s, 2H), 7,25 (d, J = 8,1, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,16 (d, J = 8,1, 1H), 6,96 (t, J = 7,3, 1H), 2,08 (s, 3H); RMN ¹⁹F (282 MHz, DMSO) δ - 95,79 (d, J = 73); CLEM: pureza: 93,57 %; EM (m/e): 468,13 (M+H).
- 45 I-349: N2-(4-fluoro-3-metoxi)fenil-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina
 RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 11,34 (a, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,46 (d, J = 8,1, 1H), 7,31 (d, J = 5,4, 2H), 7,23 (d, J = 8,7, 1H), 7,20 (d, J = 9,3, 1H), 6,93 (t, J = 9,9, 1H), 3,55 (s, 3H), 2,07 (s, 3H); RMN ¹⁹F (282 MHz, DMSO) δ - 160,84; CLEM: pureza: 100 %; EM (m/e): 382,03 (M+H).
- 50 I-350: N2-(3-fluoro-4-metoxi)fenil-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina
 RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 11,65 (s, 1H), 9,47 (a, 1H), 9,05 (a, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,52 (d, J = 14,7, 1H), 7,24 (s, 3H), 7,10 (d, 1H), 6,99 (t, J = 9,3, 1H), 3,74 (s, 3H), 2,10 (s, 3H); RMN ¹⁹F (282 MHz, DMSO) δ - 149,86; CLEM: pureza: 100 %; EM (m/e): 382,02 (M+H).
- 55 I-351: N2-(3-metoxi-4-metil)fenil-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina
 RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 11,58 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,35 (d, J = 10,5, 2H), 7,25 (s, 1H), 7,20 (t, J = 6,9, 2H), 6,84 (d, J = 8,4, 1H), 3,50 (s, 3H), 2,07 (s, 3H), 2,01 (s, 3H); CLEM: pureza: 90,74 %; EM (m/e): 378,26 (M+H).
- 60
- 65

I-352: N2-(3-fluoro-5-metoxi)fenil-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina

5 RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 11,53 (s, 1H), 9,15 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,20 (d, J = 8,1,3H), 6,99 (s, 1H), 6,22 (d, J = 10,8, 1H), 3,60 (s, 3H), 2,08 (s, 3H); RMN ¹⁹F (282 MHz, DMSO) δ - 127,86; CLEM: pureza: 96,96 %; EM (m/e): 382,20 (M+H).

I-353: N2-(3-difluorometoxi-5-trifluorometil)fenil-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina

10 RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 11,56 (s, 1H), 9,97 (a, 1H), 9,10 (a, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,20 (m, 3H), 7,19 (t, J = 73, 1H), 7,01 (s, 1H), 2,13 (s, 3H); RMN ¹⁹F (282 MHz, DMSO) δ - 8-77,31; CLEM: pureza: 95,73 %; EM (m/e): 468,21 (M+H).

I-354: N2-(3-metoxi-4-trifluorometil)fenil-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina

15 RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 11,67 (s, 1H), 9,88 (a, 1H), 9,06 (a, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,35 (d, J = 9,0, 2H), 7,28 (d, 4H), 3,57 (s, 3H), 2,13 (s, 3H); RMN ¹⁹F (282 MHz, DMSO) δ - 75,24; CLEM: pureza: 86,29 %; EM (m/e): 432,23 (M+H).

I-355: N2-(3,5-di-*tert*-butil)fenil-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina

20 RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 11,68 (s, 1H), 9,86 (s, 1H), 9,50 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,24-7,17 (m, 5H), 7,09 (s, 1H), 2,13 (s, 3H), 1,10 (s, 18H); CLEM: pureza: 98,22 %; EM (m/e): 446,35 (M+H).

I-356: N4-{3-[bis(1,1-dimetiletoxi)]fosfiniloximetil-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il}-N2-(3-metoxi-5-trifluorometil)fenil-5-metil-2,4-pirimidindiamina

25 RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 9,37 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,32 (s, 2H), 6,68 (s, 1H), 5,62 (d, J = 10,8, 2H), 3,71 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 1,30 (s, 18H); RMN ¹⁹F (282 MHz, DMSO) δ - 76,83; ³¹P RMN (121 MHz, DMSO) δ - 10,51; CLEM: pureza: 95,06 %; EM (m/e): 598,30.

I-357: N2-(3-metoxi-5-trifluorometil)fenil-5-metil-N4-[3-(fosfonooxi)metil-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il]-2,4-pirimidindiamina

35 RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 7,95 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,29 (s, 2H), 6,66 (s, 1H), 5,56 (d, 2H), 3,74 (s, 3H), 2,12 (s, 3H); RMN ¹⁹F (282 MHz, DMSO) δ - 76,80; CLEM: pureza: 81,15 %; EM (m/e): 542,16 (M+H).

I-358: sal bis-sódica de N2-(3-metoxi-5-trifluorometil)fenil-5-metil-N4-[3-(fosfonooxi)metil-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il]-2,4-pirimidindiamina

40 RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 7,92 (s, 1H), 7,53 (a, 3H), 7,18 (s, 2H), 6,59 (a, 2H), 5,44 (d, 2H), 3,79 (s, 3H), 2,12 (s, 3H); RMN ¹⁹F (282 MHz, DMSO) δ - 76,53; CLEM: pureza: 93,44 %; EM (m/e): 542,20 (M+H).

I-359: N2-(3,5-difluoro)fenil-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina

45 RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 11,61 (s, 1H), 9,61 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,30 - 7,15 (m, 5H), 6,59 (t, J = 9,0, 1H), 2,10 (s, 3H); RMN ¹⁹F (282 MHz, DMSO) δ - 126,14; CLEM: pureza: 96,57 %; EM (m/e): 370,20 (M+H).

I-360: N2-(3-fluoro-5-trifluorometil)fenil-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina

50 RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 11,55 (s, 1H), 9,61 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,92 (d, J = 11,1,2H), 7,69 (s, 1H), 7,22 (m, 3H), 6,96 (d, J = 8,7, 1H), 2,10 (s, 3H); RMN ¹⁹F (282 MHz, DMSO) δ - 77,18, - 125,92; CLEM: pureza: 94,90 %; EM (m/e): 420,22 (M+H).

I-361: N2-(4-fluoro-3-trifluorometil)fenil-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina

55 RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 11,54 (s, 1H), 9,35 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,08 (d, J = 5,7, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,30 - 7,19 (m, 4H), 2,08 (s, 3H); RMN ¹⁹F (282 MHz, DMSO) δ - 75,89, - 142,78; CLEM: pureza: 97,69 %; EM (m/e): 420,21 (M+H).

I-362: N2-(4-fluoro-3-metil)fenil-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina

60 RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 11,13 (a, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,55 (d, J = 7,2, 1H), 7,35 (dd, J = 9,9, 5,4, 1H), 7,28 (m, 2H), 7,22 (d, J = 9,0, 1H), 6,88 (t, J = 9,3, 1H), 2,07 (s, 3H), 1,99 (s, 3H); RMN ¹⁹F (282 MHz, DMSO) δ - 143,48; CLEM: pureza: 97,37 %; EM (m/e): 366,22 (M+H).

I-363: N2-(3-fluoro-4-metil)fenil-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina

65

ES 2 555 491 T3

- RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 11,58 (s, 1H), 9,11 (s, 1H), 8,39(s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,62 (d, J = 13,5, 1H), 7,28 - 7,15 (m, 4H), 6,98 (t, J = 8,4, 1H), 2,08 (s, 6H); RMN ¹⁹F (282 MHz, DMSO) δ - 132,82; CLEM: pureza: 98,10 %; EM (m/e): 366,22 (M+H).
- 5 I-364: N2-(3-cloro-4-metil)fenil-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina
- RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 11,33 (a, 1H), 9,10 (s, 1H), 8,39(s, 1H), 7,86 (d, J = 5,7, 2H), 7,32 (d, J = 8,1, 1H), 7,23 (d, 3H), 7,05 (d, J = 8,4, 1H), 2,17 (s, 3H), 2,07 (s, 3H); CLEM: pureza: 96,65 %; EM (m/e): 382,20 (M+H).
- 10 I-365: N2-(3,4,5-trimetil)fenil-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina
- RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 11,39 (a, 1H), 8,70(s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,30 (d, J = 6,3, 2H), 7,21 (m, 3H), 2,06 (s, 3H), 1,99 (s, 6H), 1,98 (s, 3H); CLEM: pureza: 96,73 %; EM (m/e): 376,27 (M+H).
- 15 I-366: N2-(3-cloro-4-trifluorometoxi)fenil-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina
- CLEM: pureza: 96,28 %; EM (m/e): 452,19 (M+H).
- I-367: N2-(4-trifluorometiltio)fenil-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina
- 20 CLEM: pureza: 95,52 %; EM (m/e): 434,16 (M+H).
- I-368: N2-(3-fluoro)fenil-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina
- CLEM: pureza: 95,77 %; EM (m/e): 352,20 (M+H).
- 25 I-369: N2-(3,5-dimetil-4-metoxi)fenil-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina
- CLEM: pureza: 97,05 %; EM (m/e): 392,28 (M+H).
- 30 I-370: N2-(3-carboxamida-5-trifluorometil)fenil-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina
- CLEM: pureza: 95,87 %; EM (m/e): 445,24 (M+H).
- 35 I-371: N2-(3,5-diisopropil-4-metoxi)fenil-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina
- CLEM: pureza: 98,88 %; EM (m/e): 448,33 (M+H).
- I-372: N2-(3-isopropoxi-5-trifluorometil)fenil-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina
- 40 CLEM: pureza: 100 %; EM (m/e): 460,14 (M+H).
- I-373: N2-(3-ciano-4-metoxi)fenil-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina
- 45 CLEM: pureza: 94,66 %; EM (m/e): 389,23 (M+H).
- I-374: N2-(3,5-dimetil-4-fluoro)fenil-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina
- RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 11,43 (a, 1H), 8,85(s, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,28 (d, J = 6,6, 4H), 7,21 (d, J = 9,0, 1H), 2,06 (s, 3H), 1,98 (s, 6H); RMN ¹⁹F (282 MHz, DMSO) δ - 147,89; CLEM: pureza: 97,65 %; EM (m/e): 380,24 (M+H).
- 50 I-375: N2-(4-fluoro-3-trifluorometoxi)fenil-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina
- 55 CLEM: pureza: 96,82 %; EM (m/e): 436,21 (M+H).
- I-376: N2-(3-fluoro-4-trifluorometoxi)fenil-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina
- CLEM: pureza: 97,88 %; EM (m/e): 436,21 (M+H).
- 60 I-377: N2-(4-cloro-3-trifluorometoxi)fenil-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina
- CLEM: pureza: 95,28 %; EM (m/e): 452,14 (M+H).
- 65 I-378: N2-(3-cloro-5-trifluorometoxi)fenil-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina

- CLEM: pureza: 95,29 %; EM (m/e): 452,19 (M+H).
- I-379: 5-metil-N2-(3-metil-5-trifluorometoxi)fenil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina
 CLEM: pureza: 97,81 %; EM (m/e): 432,24 (M+H).
- 5 I-380: N2-(4-ciano-3-metoxi)fenil-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina
 CLEM: pureza: 97,08 %; EM (m/e): 389,07 (M+H).
- 10 I-381: N2-(3,5-difluoro-4-metoxi)fenil-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina
 CLEM: pureza: 100 %; EM (m/e): 400,04 (M+H).
- 15 I-382: 5-metil-N2-(4-morfolinometil)fenil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina
 CLEM: pureza: 85,62 %; EM (m/e): 433,28 (M+H).
- I-383: N2-(4-cloro-3-ciano-5-etil)fenil-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina
 20 CLEM: pureza: 90,90 %; EM (m/e): 421,24 (M+H).
- I-384: N2-[3-(2-metoxi)etoxi-5-trifluorometil]fenil-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidin-
 diamina
 25 CLEM: pureza: 86,68 %; EM (m/e): 476,27 (M+H).
- I-385: N2-(4-difluorometoxi-3,5-dimetil)fenil-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina
 CLEM: pureza: 96,79 %; EM (m/e): 428,26 (M+H).
- 30 I-386: N2-[3-(1-aminocarbonil-1-metil)etoxi-4-fluoro]fenil-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-
 2,4-pirimidindiamina
 35 CLEM: pureza: 98,11 %; EM (m/e): 453,04 (M+H).
- I-387: N2-(4-difluorometoxi-3-metil)fenil-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina
 CLEM: pureza: 100 %; EM (m/e): 414,08 (M+H).
- 40 I-388: N2-(3,5-difluoro-4-difluorometoxi)fenil-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina
 CLEM: pureza: 93,98 %; EM (m/e): 436,22 (M+H).
- 45 I-389: N2-[4-(1-aminocarbonil-1-metil)etoxi-3,5-dimetil]fenil-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-
 pirimidindiamina
 CLEM: pureza: 91,03 %; EM (m/e): 463,34 (M+H).
- 50 I-390: N2-(3-difluorometoxi-4-metil)fenil-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina
 CLEM: pureza: 93,39 %; EM (m/e): 414,25 (M+H).
- I-391: N2-[4-(1-aminocarbonil-1-metil)etoxi-3-metil]fenil-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-
 55 pirimidindiamina
 CLEM: pureza: 100 %; EM (m/e): 449,14 (M+H).
- I-392: N2-[3-(1-aminocarbonil-1-metil)etoxi-4-metil]fenil-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-
 60 pirimidindiamina
 CLEM: pureza: 98,47 %; EM (m/e): 449,11 (M+H).
- I-393: sal besilato de N2-(3-metoxi-5-trifluorometil)fenil-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-
 65 pirimidindiamina

- CLEM: pureza: 94,20 %; EM (m/e): 432,23 (M+H).
- I-394: N2-(4-cloro-3,5-dimetil)fenil-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina
 CLEM: pureza: 96,66 %; EM (m/e): 396,14 (M+H).
- 5 I-395: N2-[4-(1-aminocarbonil-1-metil)etoxi-3,5-difluoro]fenil-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina
 CLEM: pureza: 100 %; EM (m/e): 471,08 (M+H).
- 10 I-396: N2-[3-(1-metoxi-2,2,2-trifluoroetil)]fenil-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina
 CLEM: pureza: 100 %; EM (m/e): 446,10 (M+H).
- 15 I-397: N2-[3-(1-ciano-1-metil)etoxi-4-metil]fenil-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina
 CLEM: pureza: 100 %; EM (m/e): 431,15 (M+H).
- I-398: N2-(3,4-difluoro)fenil-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina
 20 CLEM: pureza: 97,76 %; EM (m/e): 370,08 (M+H).
- I-399: N2-(3-cloro-4-fluoro)fenil-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina
 25 CLEM: pureza: 100 %; EM (m/e): 386,04 (M+H).
- I-400: N2-(4-cloro-3-fluoro)fenil-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina
 CLEM: pureza: 98,43 %; EM (m/e): 386,07 (M+H).
- 30 I-401: N2-(3-difluorometoxi-5-fluoro)fenil-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina
 CLEM: pureza: 92,54 %; EM (m/e): 418,18 (M+H).
- 35 I-402: N2-[3-(1-aminocarbonil-1-metil)etoxi-5-fluoro]fenil-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina
 CLEM: pureza: 96,74 %; EM (m/e): 453,23 (M+H).
- 40 I-403: 5-(5-Metil-2-m-tolilamino-pirimidin-4-ilamino)-3H-benzoxazol-2-ona
 RMN ¹H (DMSO, 300 MHz): δ 11,77 (s, 1H), 10,01 (s, 1H), 9,63 (s, 1H), 7,86 (s, 2H), 7,21 (m, 5H), 6,84 (d, J=6,8, 1H), 2,13 (s, 3H), 2,05 (s, 3H) ppm; EM (ES) 348 (M+H);
- 45 I-404: 5-[2-[4-(3-Dimetilamino-propoxi)-3-trifluorometil-fenilamino]-5-metil-pirimidin-4-ilamino]-3H-benzoxazol-2-ona
 RMN ¹H (DMSO, 300 MHz): δ 11,78 (s, 1H), 10,78 (s, 1H), 9,83 (s, 2H), 7,93 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,55 (d, J = 11,1, 1H), 7,19 (m, 3H), 4,11 (t, J = 5,8, 2H), 3,15 (m, 2H), 2,80 (s, 6H), 2,13 (m, 5H) ppm; EM (ES) 503 (M+H);
- 50 I-405: N4-[3-[bis(1,1-dimetiletoxi)]fosfiniloximetil-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il]-N2-(3,4,5-trimetil)fenil-5-metil-2,4-pirimidindiamina
 RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 8,81 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,34 (m, 4H), 5,61 (d, J = 11,4, 2H), 2,09 (s, 9H), 2,01 (s, 3H), 1,32 (s, 18H); ³¹P RMN (121 MHz, DMSO) δ - 10,15; CLEM: pureza: 98,17 %; EM (m/e): 598,43 (M+H).
- 55 I-406: 5-metil-N4-[3-(fosfonooxi)metil-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il]-N2-(3,4,5-trimetil)fenil-2,4-pirimidindiamina
 60 CLEM: pureza: 78,10 %; EM (m/e): 486,12 (M+H).
- I-407: sal bis-sódica de 5-metil-N4-[3-(fosfonooxi)metil-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il]-N2-(3,4,5-trimetil)fenil-2,4-pirimidindiamina
 65 RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 7,84 (s, 1H), 7,62 (s, 2H), 7,18 (a, 4H), 5,41 (d, 2H), 2,14 (s, 6H), 2,09 (s, 3H), 2,02 (s, 3H); CLEM: pureza: 93,88 %; EM (m/e): 486,02 (M+H).

ES 2 555 491 T3

I-408: 5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-N2-(3,4,5-trifluoro)fenil-2,4-pirimidindiamina

5 RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 11,68 (s, 1H), 9,96 (s, 1H), 9,32 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,40 (d, J = 6,6, 1H), 7,36 (d, J = 6,3, 1H), 7,30 (d, J = 8,4, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,14 (d, J = 9,0, 1H), 2,12 (s, 3H); RMN ¹⁹F (282 MHz, DMSO) δ - 151,27; CLEM: pureza: 99,67 %; EM (m/e): 388,15 (MH+).

I-409: sal tosilato de N2-(3-metoxi-5-trifluorometil)fenil-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina

10 RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 11,64 (s, 1H), 10,04 (a, 1H), 9,62 (a, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,45 (d, J = 7,8, 2H), 7,33 (s, 1H), 7,29 - 7,14 (m, 5H), 7,09 (d, J = 8,4, 2H), 6,83 (s, 1H), 3,67 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,14 (s, 3H); RMN ¹⁹F (282 MHz, DMSO) δ - 77,21; CLEM: pureza: 100 %; EM (m/e): 432,09 (MH+).

15 I-410: sal mesilato de N2-(3-metoxi-5-trifluorometil)fenil-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina

20 RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 11,65 (s, 1H), 10,13 (s, 1H), 9,70 (a, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,26 (d, J = 8,1, 2H), 7,17 (s, 1H), 7,12 (d, J = 8,4, 1H), 6,85 (s, 1H), 3,67 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,14 (s, 3H); RMN ¹⁹F (282 MHz, DMSO) δ - 77,23; CLEM: pureza: 95,41 %; EM (m/e): 432,17 (MH+).

I-411: sal sulfato de N2-(3-metoxi-5-trifluorometil)fenil-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il) -2,4-pirimidindiamina

25 RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 11,65 (s, 1H), 10,13 (s, 1H), 9,74 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,30-7,24 (m, 3H), 7,16 (s, 1H), 7,12 (d, J = 8,1, 1H), 6,86 (s, 1H), 3,67 (s, 3H), 2,15 (s, 3H); RMN ¹⁹F (282 MHz, DMSO) δ - 77,24; CLEM: pureza: 98,00 %; EM (m/e): 432,15 (MH+).

I-412: sal hidrogenocloruro de N2-(3-metoxi-5-trifluorometil)fenil-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina

30 RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 11,66 (s, 1H), 10,36 (a, 1H), 9,70 (a, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,31 - 7,24 (m, 3H), 7,17 (s, 1H), 7,12 (d, J = 8,7, 1H), 6,84 (s, 1H), 3,67 (s, 3H), 2,14 (s, 3H); RMN ¹⁹F (282 MHz, DMSO) δ - 77,24; CLEM: pureza: 98,03 %; EM (m/e): 432,17 (MH+).

35 I-413: sal sódica de N2-(3-metoxi-5-trifluorometil)fenil-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)- 2,4-pirimidindiamina

40 RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 9,10 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 6,76 (s, 1H), 6,73 (d, J = 7,5, 1H), 6,64 (d, J = 7,8, 1H), 6,58 (s, 1H), 3,54 (s, 3H), 2,04 (s, 3H); RMN ¹⁹F (282 MHz, DMSO) δ - 76,80; CLEM: pureza: 97,89 %; EM (m/e): 432,18 (MH+).

I-414: sal colina de N2-(3-metoxi-5-trifluorometil)fenil-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il) -2,4-pirimidindiamina

45 RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 9,10 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 6,76 (s, 1H), 6,73 (d, J = 7,8, 1H), 6,64 (d, J = 7,8, 1H), 6,58 (s, 1H), 3,81 (c, J = 4,5, 2H), 3,54 (s, 3H), 3,36 (t, J = 5,1, 2H), 3,07 (s, 9H), 2,04 (s, 3H); RMN ¹⁹F (282 MHz, DMSO) δ - 76,80; CLEM: pureza: 100 %; EM (m/e): 432,28 (MH+).

I-415: N2-(3,5-difluoro-4-trifluorometil)fenil-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina

50 RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 11,64 (s, 1H), 10,03 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,28 (d, J = 8,4, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,16 (d, J = 8,4, 1H), 2,12 (s, 3H); RMN ¹⁹F (282 MHz, DMSO) δ - 69,54, - 128,85; CLEM: pureza: 95,67 %; EM (m/e): 438,15 (MH+).

55 I-416: N2-[3-(1-ciano-1-metil)etoxi-5-fluoro]fenil-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina

60 RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 11,68 (s, 1H), 10,00 (a, 1H), 9,37 (a, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,29 (d, J = 8,7, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,18 (d, J = 8,4, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,57 (d, J = 9,6, 1H), 2,13 (s, 3H), 1,63 (s, 6H); RMN ¹⁹F (282 MHz, DMSO) δ - 126,51; CLEM: pureza: 99,33 %; EM (m/e): 435,21 (MH+).

I-417: N2-[3-(1-ciano-1-metil)etoxi-4-fluoro]fenil-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina

65 RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 11,67 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,56 (a, 1H), 7,32 (a, 1H), 7,23 (m, 4H), 2,12 (s, 3H), 1,58 (s, 6H); CLEM: pureza: 96,32 %; EM (m/e): 435,23 (MH+).

I-418: N2-(4-cloro-3-difluorometoxi)fenil-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina
 RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 11,58 (s, 1H), 9,33 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,59 (d, J = 9,0, 1H),
 7,29 (m, 3H), 7,22 (d, J = 9,3, 1H), 6,93 (t, J = 7,3, 1H), 2,09 (s, 3H); RMN ¹⁹F (282 MHz, DMSO) δ - 96,85 (d, J = 73);
 CLEM: pureza: 97,12 %; EM (m/e): 434,09 (MH⁺).

5

I-419: 5-(2-(4-isopropilfenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona

RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 11,78 (s, 1H), 10,11 (s, 1H), 9,72 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,32-7,01 (m, 7H), 2,80 (dt, J =
 13,6,7,0, 1H), 2,13 (s, 3H), 1,13 (d, J = 6,9, 6H); CLEM (m/z): 376 (MH⁺).

10

I-420: 5-(2-(4-*terc*-butilfenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona

RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 11,81 (s, 1H), 10,21 (s, 1H), 9,82 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,29 (d, J = 8,6, 1H), 7,23 (s a,
 5H), 7,12 (d, J = 8,6, 1H), 2,13 (s, 3H), 1,21 (s, 9H); CLEM (m/z): 390 (MH⁺).

15

I-421: 5-(2-(*p*-toluidino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)benzo[c]oxazol-2(3H)-ona

RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 11,79 (s, 1H), 10,19 (s, 1H), 9,70 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,32-7,13 (m, 5H), 7,03 (d, J =
 8,2, 2H), 2,22 (s, 3H), 2,12 (s, 3H); CLEM (m/z): 348 (MH⁺).

20

I-422: 5-(2-(3-(isopropoximetil)-4-metoxifenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona

RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 11,74 (s, 1H), 10,03 (s, 1H), 9,60 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,39 - 7,11 (m, 5H), 6,88 (d, J =
 9,0, 1H), 4,32 (s, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,61 - 3,50 (m, 2H), 2,12 (s, 3H), 1,07 (d, J = 6,1, 6H); CLEM (m/z): 436 (MH⁺).

25

I-423: 5-(2-(3-(1-hidroxietil)-5-metoxifenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona

C₂₁H₂₁N₅O₄. EM (ESI) m/z 408,12 (M+1)⁺. RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 8,90 (s, 1H, NH), 8,31 (s, 1H, NH), 8,13 (s,
 1H, NH), 7,86 (s, 1H, ArH), 7,30 (m, 2H, ArH), 7,25-7,14 (m, 2H, ArH), 7,07 (s, 1H, ArH), 6,40 (s, 1H, ArH), 4,44
 (c, J = 6,4, 1H, CH₃), 2,07 (s, 3H, OCH₃), 1,17 (d, J = 9,0, 3H, CH₃).

30

I-424: 5-[2-(3-Cloro-4-hidroxi-fenilamino)-5-metil-pirimidin-4-ilamino]-3H-benzooxazol-2-ona

EM (ES) 384 (M+H);

35

I-425: 5-[2-(4-Hidroxi-fenilamino)-5-metil-pirimidin-4-ilamino]-3H-benzooxazol-2-ona

EM (ES) 350 (M+H);

40

I-426: 5-[2-[4-(2-Dimetilamino-etoxi)-fenilamino]-5-metil-pirimidin-4-ilamino]-3H-benzooxazol-2-ona

RMN ¹H (DMSO, 300 MHz): δ 12,03 - 11,73 (s, 1H), 10,42 - 10,23 (s, 1H), 9,64 - 9,42 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,36 (d, J
 = 9,0, 1H), 7,25 (d, J = 12,2, 2H), 6,86 (d, J = 9,0, 1H), 4,23 (m, 2H), 3,48 (m, 2H), 2,84 (s, 6H), 2,11 (s, 3H) ppm; EM
 (ES) 368 (M+H);

45

I-427: 5-(2-(3-metoxi-5-(trifluorometil)fenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)-7-metilbenzo[d]oxazol-2(3H)-ona

RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 11,62 (s, 1H), 10,15 (s, 1H), 9,46 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,40 (s a, 2H), 7,07 (s, 1H), 7,05
 (s, 1H), 6,86 (s, 1H), 3,71 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,18 (s, 3H); LRMS (M+) m/z 446,10.

50

I-428: 5-(2-(3-metoxi-5-metilfenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)-7-metilbenzo[d]oxazol-2(3H)-ona

RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 11,70 (s, 1H), 9,95 (s, 1H), 9,67 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 7,09 (s, 1H), 6,84 (s,
 1H), 6,81 (s, 1H), 6,51 (s, 1H), 3,63 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 2,12 (s, 3H); LRMS (M+) m/z 392,09.

55

I-429: 5-(2-(4-metoxi-3-metilfenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)-7-metilbenzo[d]oxazol-2(3H)-ona

RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 11,75 (s, 1H), 9,98 (s, 1H), 9,64 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,22-7,17 (m, 2H), 7,13 (s, 1H),
 7,12 (s, 1H), 6,90 (d, J = 8,4, 1H), 3,79 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 2,02 (s, 3H); LRMS (M+) m/z 392,13.

60

I-430: 7-fluoro-5-(2-(3-metoxi-5-metilfenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona

RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 12,11 (s, 1H), 9,95 (s, 1H), 9,55 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,43 (d, J = 12,9, 1H), 7,16 (s, 1H),
 6,88 (s a, 2H), 6,52 (s, 1H), 3,67 (s, 3H), 2,18 (s a, 6H); LRMS (M+) m/z 396,05.

65

I-431: 7-fluoro-5-(2-(4-metoxi-3-metilfenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona

ES 2 555 491 T3

- RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 12,14 (s, 1H), 10,02 (s, 1H), 9,59 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,48 (d, J = 12,1, 1H), 7,23 - 7,17 (m, 3H), 6,94 (d, J = 9,4, 1H), 3,81 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 2,08 (s, 3H); LRMS (M+) m/z 396,05.
- 5 I-432: 5-(2-(4-fluoro-3-metoxi-5-metilfenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona
- RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 11,81 (s, 1H), 10,19 (s, 1H), 9,78 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,36- 7,26 (m, 3H), 6,97 (d, J = 6,9, 1H), 6,92 (d, J = 5,3, 1H), 3,64 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 2,05 (s, 3H); LRMS (M+) m/z 396,14.
- 10 I-433: sal formiato de 5-(2-(4-(difluorometoxi)-3-(fluorometil)fenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol - 2(3H)-ona
- RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 11,61 (s a, 1H), 9,18 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,67 (d, J = 9,0, 1H), 7,33 - 7,23 (m, 3H), 7,03 (d, J = 8,7, 1H), 7,00 (t, J = 63,9, 1H), 5,30 (s, 1H), 5,14 (s, 1H), 2,08 (s, 3H); CLEM (m/z): 432 (MH⁺).
- 15 I-434: N2-(4-ciano-3-difluorometoxi)fenil-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina
- RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 11,66 (s, 1H), 9,88 (a, 1H), 9,32 (a, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,35 (a, 1H), 7,28 - 7,19 (m, 4H), 6,99 (t, J = 73, 1H), 2,12 (s, 3H); RMN ¹⁹F (282 MHz, DMSO) δ - 97,46 (d, J = 73); CLEM: pureza: 97,87 %; EM (m/e): 425,19 (MH⁺).
- 20 I-435: N2-(3-difluorometoxi-4-fluoro)fenil-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina
- RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 11,62 (s, 1H), 9,94 (a, 1H), 8,75 (a, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,65 (m, 2H), 7,27 (s, 3H), 7,07 (t, J = 73, 1H), 2,12 (s, 3H); RMN ¹⁹F (282 MHz, DMSO) δ - 97,82 (d, J = 73); CLEM: pureza: 99,34 %; EM (m/e): 418,20 (MH⁺).
- 25 I-436: sal sódica de 5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-N2-(3,4,5-trimetil)fenil-2,4-pirimidindiamina
- RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 8,44 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,24 (s,2H), 6,76 (s, 1H), 6,74 (d, J = 7,5, 1H), 6,66 (d, J = 7,5, 1H), 2,02 (s, 3H), 2,00 (s, 6H), 1,96 (s, 3H); CLEM: pureza: 98,47 %; EM (m/e): 376,27 (MH⁺).
- 30 I-437: sal sódica N2-(3,5-dimetil-4-fluoro)fenil-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina
- RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 8,63 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,28 (d, J = 6,6, 2H), 6,74 (s, 1H), 6,66 (s,2H), 2,02(s, 3H), 1,96 (s,6H); RMN ¹⁹F (282 MHz, DMSO) δ - 148,58; CLEM: pureza: 100 %; EM (m/e): 380,11 (MH⁺).
- 35 I-438: 5-(2-(3-(difluorometil)-4-metilfenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona
- 40 C₂₀H₁₇F₂N₅O₂. EM (ESI) m/z 398,13 (M+1)⁺. RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 11,61 (s, 1H, NH), 9,43 (s, 1H, NH), 8,76 (s, 1H, NH), 7,87 (s, 1H, ArH), 7,73-7,53 (m, 3H, ArH), 7,08-7,05 (m, 2H, ArH, CH), 6,88 (s, 1H, ArH), 2,26 (s, 3H, CH₃), 2,09 (s, 3H, CH₃).
- 45 I-439: 5-(2-(3-(fluorometil)-4-metilfenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona
- C₂₀H₁₈FN₅O₂. EM (ESI) m/z 380,15 (M+1)⁺. RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 11,58 (s, 1H, NH), 9,01 (s, 1H, NH), 8,37 (s, 1H, NH), 8,11 (s, 1H, ArH), 7,85 (s, 1H, ArH), 7,63 (s, 1H, ArH), 7,48 (m, 1H, ArH), 7,29-7,20 (m, 2H, ArH), 6,98 (d, J = 8,2, 1H, ArH), 5,19 (d, J = 53,3, 2H, CH₂), 2,25 (s, 3H, CH₃), 2,07 (s, 3H, CH₃).
- 50 I-440: sal formiato de 5-(2-(3-(difluorometil)-5-metoxifenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona
- [0652] RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 11,55 (s a, 1H), 9,19 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,27 (dd, J = 6,8, 2,0, 2H), 7,19 (dd, J = 9,1, 1,8, 1H), 6,93 - 6,50 (m, 2H), 3,61 (s, 3H), 2,08 (s, 3H); CLEM (m/z): 414 (MH⁺).
- 55 I-441: 5-(2-(4-d₃-metoxi-3-(trifluorometil)fenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona
- 60 C₂₀H₁₃D₃F₃N₅O₃. EM (ESI) m/z 435,13 (M+1)⁺. RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 11,61 (s, 1H, NH), 9,59 (s, 1H, NH), 9,00 (s, 1H, NH), 7,85 (s, 1H, ArH), 7,75-7,68 (m, 2H, ArH), 7,23-7,21 (m, 3H, ArH), 7,10 (d, J = 9,0, 1H, ArH), 2,10 (s, 3H, CH₃).
- I-442: sal formiato de 5-(2-(4-(difluorometoxi)-3-(difluorometil)fenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol - 2(3H)-ona
- 65 RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 11,54 (s, 1H), 9,26 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,92-7,84 (m, 3H), 7,34 - 7,18 (m, 4H), 7,10 (d, J = 9,2, 1H), 6,93 (t, J = 26,9, 1H), 2,09 (s, 3H); CLEM (m/z): 450 (MH⁺).

I-443: 5-(5-metil-2-(4-metil-3-(piridin-4-il)fenilamino)pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona

RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 11,61 (s, 1H), 9,99 (s, 1H), 9,41 (s, 1H), 8,58 (s, 2H), 7,86 (s, 1H), 7,43-7,36 (m, 2H), 7,30 (d, J = 4,9, 2H), 7,21 - 7,13 (m, 3H), 7,02 (d, J = 9,1, 1H), 2,16 (s, 3H), 2,11 (s, 3H); CLEM (m/z): 425 (MH⁺).

5

I-444: 5-(5-metil-2-(4-metil-3-(piridin-3-il)fenilamino)pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona

RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 11,54 (s, 1H), 9,45 (s a, 1H), 8,51 (d, J = 4,8, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,65 (d, J = 8,0, 1H), 7,50-7,45 (m, 2H), 7,40 - 7,35 (m, 1H), 7,22 (d, J = 8,7, 2H), 7,21 (s, 1H), 7,12 (d, J = 8,1, 1H), 6,99 (d, J = 8,0, 1H), 6,52 (s a, 1H), 2,12 (s, 3H), 2,09 (s, 3H); CLEM (m/z): 425 (MH⁺).

10

I-445: 5-(2-(3-acetil-5-(trifluorometil)fenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona

C₂₁H₁₆F₃N₅O₃. EM (ESI) m/z 444,11 (M+1)⁺. RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 11,48 (s, 1H, NH), 9,57 (s, 1H, NH), 8,46 (s, 1H, NH), 8,37 (d, J = 5,9, 2H, ArH), 7,95 (s, 1H, ArH), 7,60 (s, H, ArH), 7,28-7,16 (m, 3H, ArH), 2,45 (s, 3H, CH₃), 2,10 (s, 3H, CH₃).

15

I-446: 5-(2-(3-(1-hidroxietyl)-5-(trifluorometil)fenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona

C₂₁H₁₈F₃N₅O₃. EM (ESI) m/z 446,10 (M+1)⁺. RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 9,31 (s, 1H, NH), 8,39 (s, 1H, NH), 8,14 (s, 1H, NH), 7,97 (s, 1H, ArH), 7,91 (s, 1H, ArH), 7,75 (s, 1H, ArH), 7,30-7,27 (m, 2H, ArH), 7,20-7,17 (m, 1H, ArH), 7,09 (s, 1H, ArH), 4,54 (c, J = 6,4, 1H, CH), 2,01 (s, 3H, CH₃), 1,19 (d, J = 6,4, 3H, CH₃).

20

I-447: 5-[2-(4-d₃-Metoxi-fenilamino)-5-metil-pirimidin-4-ilamino]-3H-benzooxazol-2-ona

RMN ¹H (DMSO, 300 MHz): δ 11,66 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,48 (d, J = 12,2, 1H), 7,33 (s, 2H), 7,23 (s, 2H), 6,72 (d, J = 9,1, 1H), 2,06 (s, 3H) ppm; EM (ES) 367 (M+H);

25

I-448: 5-[2-(3-Cloro-4-d₃-metoxi-fenilamino)-5-metil-pirimidin-4-ilamino]-3H-benzooxazol-2-ona

RMN ¹H (DMSO, 300 MHz): δ 11,76 - 11,48 (m, 1H), 9,11 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,84 (s, 2H), 7,39 (d, J = 11,3, 1H), 7,25 (m, 3H), 6,91 (d, J = 9,0, 1H), 2,07 (s, 3H) ppm; EM (ES) 401 (M+H);

30

I-449: 5-{2-[4-(2-Dietilamino-etoxi)-fenilamino]-5-metil-pirimidin-4-ilamino}-3H-benzooxazol-2-ona

RMN ¹H (DMSO, 300 MHz): δ 11,99 (s, 1H), 10,76(s, 1H),9,87(s, 1H), 9,84-9,67 (m, 1H), 7,91 (s, 1H),7,42 - 7,24 (m, 4H), 7,18 (d, J = 8,6, 1H), 6,87 (d, J = 8,9, 2H), 4,25 (m, 2H), 3,50 (m, 2H), 3,20 (m, 4H), 2,13 (s, 3H), 1,22 (t, J = 7,2, 6H) ppm; EM (ES) 449 (M+H);

35

I-450: N4-{3-[bis(1,1-dimetiletoxi)]fosfiniloximetil-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il}-N2-(3,5-dimetil- 4-fluoro)fenil -5-metil-2,4-pirimidindiamina

RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 8,92 (s, 1H), 8,38 (s, 2H), 7,89 (s, 1H), 7,40 (d, J = 6,6, 2H), 7,34 (s, 2H), 5,64 (d, J = 11,1,2H), 2,09 (s, 3H), 2,08 (s, 6H), 1,32 (s, 18H); RMN ¹⁹F (282 MHz, DMSO) δ - 147,62; ³¹P RMN (121 MHz, DMSO) δ - 10,18; CLEM: pureza: 100 %; EM (m/e): 602,26 (MH⁺).

45

I-451: sal bis-sódica de N2-(3,5-dimetil-4-fluoro)fenil-5-metil-N4-[3-(fosfonooxi)metil-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il]-2,4-pirimidindiamina

RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 7,85 (a, 1H), 7,73 (a, 2H), 7,20 (a, 4H), 5,42 (d, 2H), 2,13 (s, 6H), 2,09 (s, 3H); CLEM: pureza: 89,35 %; EM (m/e): 490,03 (MH⁺).

50

I-452: 5-(2-(3,4-dimetoxi-5-metilfenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona

RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 11,78 (s, 1H), 9,97 (s, 1H), 9,66 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,34 - 7,27 (m, 3H), 6,88 (s a, 2H), 3,67 (s, 3H), 3,62 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 2,03 (s, 3H); LRMS (M+) m/z 408,01.

55

I-453: 5-(2-(3,4-dimetoxi-5-metilfenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)-7-metilbenzo[d]oxazol-2(3H)-ona

RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 11,71 (s, 1H), 9,97 (s, 1H), 9,60 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,86 (s, 1H), 3,67 (s, 3H), 3,60 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 2,03 (s, 3H); LRMS (M+) m/z 422,11.

60

I-454: 5-(2-(3,4-dimetoxi-5-metilfenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)-7-fluorobenzo[d]oxazol-2(3H)-ona

65

ES 2 555 491 T3

- RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 12,12 (s, 1H), 9,97 (s, 1H), 9,50 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,54 (d, J = 13,0, 1H), 7,18 (s, 1H), 6,93 (s a, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,68 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 2,10 (s, 3H); LRMS (M+) m/z 426,08.
- 5 I-455: 5-[2-[3-Cloro-4-(2-dietilamino-etoxi)-fenilamino]-5-metil-pirimidin-4-ilamino]-3H-benzooxazol-2-ona
- RMN ¹H (DMSO, 300 MHz): 811,59 (s, 1H), 9,51 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,19 (m, 2H), 6,73 (d, J = 8,8, 1H), 4,18 (m, 2H), 3,50 (m, 2H), 3,01 (m, 4H), 2,11 (s, 3H), 1,22 (t, J = 7,0, 6H) ppm; EM (ES) 484 (M+H);
- 10 I-456: 5-[2-(2,4-Difluoro-fenilamino)-5-metil-pirimidin-4-ilamino]-3H-benzooxazol-2-ona
- RMN ¹H (DMSO, 300 MHz): δ 11,56 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,65 (dd, J = 9,1, 15,4, 1H), 7,40 - 7,20 (m, 3H), 7,13 (d, J = 8,6, 1H), 6,93 (t, J = 8,7, 1H), 2,06 (s, 3H) ppm; EM (ES) 370 (M+H);
- 15 I-457: 5-(5-metil-2-(3-(1-(metilamino)etil)-5-(trifluorometil)fenilamino)pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona
- C₂₂H₂₁F₃N₆O₂. EM (ESI) m/z 459,14 (M+1)⁺. RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 9,33 (s, 1H, NH), 8,39 (s, 1H, NH), 8,21 (s, 1H, NH), 7,95-7,91 (m, 2H, ArH), 7,75 (s, 1H, ArH), 7,32-7,11 (m, 4H, ArH), 3,57-3,44 (m, 4H, CH, CH₃), 2,10 (s, 3H, CH₃), 1,15 (d, J = 6,5, 3H, CH₃).
- 20 I-458: 5-(2-(3-cloro-4,5-dimetoxifenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona
- RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 11,73 (s, 1H), 9,94 (s, 1H), 9,54 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,34 (d, J = 8,4, 1 H), 7,29 (s, 1H), 7,25 - 7,22 (m, 2H), 7,00 (s, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,68 (s, 3H), 2,19 (s, 3H); LRMS (M+) m/z 428,19.
- 25 I-459: 5-(2-(3,5-dimetil-4-(2-morfolinoetoxi)fenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona
- RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 11,85 (s, 1H), 10,22 (s, 1H), 9,79 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,38 (d, J = 9,1, 1H), 7,27 - 7,23 (m, 2H), 7,11 (s, 2H), 4,07 - 4,03 (m, 4H), 3,84-3,79 (m, 2H), 3,63 - 3,60 (m, 4H), 3,32 - 3,21 (m, 2H), 2,19 (s, 3H), 2,09 (s a, 6H); LRMS (M+) m/z 491,14.
- 30 I-460: 5-(5-metil-2-(3-(1-(metilamino)butil)-5-(trifluorometil)fenilamino)pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona
- C₂₄H₂₅F₃N₆O₂. EM (ESI) m/z 487,15 (M+1)⁺.
- 35 I-461: 5-(2-(3-(1-(ciclopropilamino)etil)-5-(trifluorometil)fenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol- 2(3H)-ona
- C₂₄H₂₃F₃N₆O₂. EM (ESI) m/z 485,14 (M+1)⁺. RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 9,28 (s, 1H, NH), 8,40 (s, 1H, NH), 7,91 (s, 1H, ArH), 1,11 (s, 1H, ArH), 7,26-7,13 (m, 5H, ArH), 4,07 (m, 1H, CH), 2,08 (s, 3H, CH₃), 1,77 (m, 1H, CH), 1,13 (d, J = 6,5, 3H, CH₃), 0,22-016 (m, 4H, 2CH₂).
- 40 I-462: 5-(2-(3-(1-(etilamino)etil)-5-(trifluorometil)fenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol- 2(3H)-ona
- 45 C₂₃H₂₃F₃N₆O₂. EM (ESI) m/z 473,16 (M+1)⁺.
- I-463: 5-(5-metil-2-(3-(1-(pirrolidin-1-il)etil)-5-(trifluorometil)fenilamino)pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona
- 50 C₂₅H₂₅F₃N₆O₂. EM (ESI) m/z 499,16 (M+1)⁺.
- I-464: 5-(2-(3-(1-(azetidid-1-il)etil)-5-(trifluorometil)fenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona
- C₂₄H₂₃F₃N₆O₂. EM (ESI) m/z 485,14 (M+1)⁺.
- 55 I-465: 5-(2-(3-(1-(ciclobutilamino)etil)-5-(trifluorometil)fenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona
- C₂₅H₂₅F₃N₆O₂. EM (ESI) m/z 499,18 (M+1)⁺.
- 60 I-466: 5-[2-(2,5-Difluoro-fenilamino)-5-metil-pirimidin-4-ilamino]-3H-benzooxazol-2-ona
- RMN ¹H (DMSO, 300 MHz): δ 8,47 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,96 - 7,81 (m, 2H), 7,27 (d, J = 5,6, 2H), 7,18 (d, J = 9,2, 2H), 6,77 - 6,62 (m, 1H), 2,09 (s, 3H) ppm; EM (ES) 370 (M+H);
- 65 I-467: 5-[2-(2,3-Difluoro-fenilamino)-5-metil-pirimidin-4-ilamino]-3H-benzooxazol-2-ona

RMN ¹H (DMSO, 300 MHz): δ 8,60 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,35 (d, J = 10,7, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,12 (d, J = 8,6, 1H), 6,99 (t, J = 6,5, 2H), 2,08 (s, 3H) ppm; EM (ES) 370 (M+H);

I-468: 5-[2-(2-Fluoro-fenilamino)-5-metil-pirimidin-4-ilamino]-3H-benzooxazol-2-ona

5 RMN ¹H (DMSO, 300 MHz): δ 8,31 (s a, 2H), 8,16 (s, 1H), 7,90 - 7,76 (m, J = 8,8, 2H), 7,44 - 7,28 (m, J = 9,8, 2H), 7,24 - 7,08 (m, 2H), 7,07 - 6,92 (m, 2H), 2,07 (s, 5H) ppm; EM (ES) 352 (M+H);

I-469: N-Ciclobutil-3-[5-metil-4-(2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-5-ilamino)-pirimidin-2-ilamino]-5-trifluorometilbenzamida

10 RMN ¹H (DMSO, 300 MHz): δ 11,64 (s, 1H), 10,89 (s, 1H), 9,73 (s, 1H), 8,81 (d, J = 7,5, 1H), 8,10-7,90 (m, 3H), 7,82 (s, 1H), 7,15 (s, 3H), 4,38 (dd, J = 8,1, 16,1, 1H), 2,12 (s, 3H), 2,10-1,92 (m, 4H), 1,76- 1,57 (m, 2H) ppm; EM (ES) 499 (M+H);

I-470: 5-[2-(4-Fluoro-fenilamino)-5-metil-pirimidin-4-ilamino]-3H-benzooxazol-2-ona

20 RMN ¹H (DMSO, 300 MHz): δ 11,62 (s, 1H), 9,06 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,71 -7,53 (m, 2H), 7,31 (d, J = 5,3, 1H), 7,23 (d, J = 9,1, 1H), 6,96 (t, J = 8,9, 2H), 6,54 (s, 1H), 2,07 (s, 3H) ppm; EM (ES) 352 (M+H);

I-471: 5-(2-(4-fluoro-3-(piridin-4-il)fenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona

25 RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 11,53 (s, 1H), 9,90 (s a, 1H), 9,29 (s a, 1H), 8,58 (d, J = 6,1,2H), 7,88 (s, 1H), 7,80 (d, J = 5,9, 1H), 7,55 - 7,46 (m, 1H), 7,38 (d, J = 4,7, 2H), 7,31 - 7,22 (m, 1H), 7,18(s, 1H), 7,17 (d, J = 9,7, 1H), 7,02 (d, J = 8,4, 1H), 2,12 (s, 3H); CLEM (m/z): 429 (MH⁺).

I-472: 5-(2-(4-fluoro-3-(piridin-3-il)fenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona

30 RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 11,56 (s, 1H), 9,97 (s a, 1H), 9,35 (s a, 1H), 8,55 (d, J = 4,8, 1H), 8,51 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,75 (t, J = 7,8, 2H), 7,43 (dd, J = 14,9, 9,8, 2H), 7,25 (t, J = 9,8, 1H), 7,17 (s, 1H), 7,16 (d, J = 7,5, 2H), 6,98 (d, J = 8,9, 1H), 2,12 (s, 3H); CLEM (m/z): 429 (MH⁺).

I-473: 5-(2-(3-(1-(isopropilamino)etil)-5-(trifluorometil)fenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona

35 C₂₄H₂₅F₃N₆O₂. EM (ESI) m/z 486,49 (M+1)⁺.

I-474: 5-(2-(3,5-dimetilfenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)-7-metilbenzo[d]oxazol-2(3H)-ona

40 RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 11,74 (s, 1H), 9,89 (s, 1H), 9,65 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,10 (s, 2H), 7,04 (s, 2H), 6,72 (s, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 2,08 (s, 6H); LRMS (M+) m/z 376,24.

I-475: 7-metil-5-(5-metil-2-(3,4,5-trimetilfenilamino)pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona

45 RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 11,75 (s, 1H), 9,98 (s, 1H), 9,67 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,11 (s, 2H), 7,05 (s, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 2,07 (s, 3H), 2,06 (s, 6H); LRMS (M+) m/z 390,28.

I-476: 5-(2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)-7-metilbenzo[d]oxazol-2(3H)-ona

50 RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 11,74 (s, 1H), 9,94 (s, 1H), 9,59(s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,14 (d, J = 6,4, 2H), 7,10 (s a, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 2,05 (s a, 6H); LRMS (M+) m/z 394,25.

I-477: 5-[5-Metil-2-(2,3,4,5-tetrafluoro-fenilamino)-pirimidin-4-ilamino]-3H-benzooxazol-2-ona

55 RMN ¹H (DMSO, 300 MHz): δ 9,02-8,81 (m, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,27(s, 1H), 7,98 - 7,77 (m, 2H), 7,31 (s, 1H), 7,28 - 7,13 (m, J = 9,6, 2H), 2,09 (s, 3H) ppm; EM (ES) 406 (M+H);

I-478: N2-(3-ciano-5-difluorometoxi)fenil-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina

60 RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 11,50 (s, 1H), 9,60 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,22 (m, 3H), 7,15 (t, J = 7,3, 1H), 7,08 (s, 1H), 2,10 (s, 3H); RMN ¹⁹F (282 MHz, DMSO) δ - 98,22 (d, J = 7,3); CLEM: pureza: 98,34 %; EM (m/e): 425,09 (MH⁺).

I-479: 5-metil-N2-(3-metil-5-trifluorometil)fenil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina

- RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 11,54 (s, 1H), 9,30 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,24 (m, 3H), 6,92 (s, 1H), 2,14 (s, 3H), 2,09 (s, 3H); RMN ¹⁹F (282 MHz, DMSO) δ - 76,92; CLEM: pureza: 100 %; EM (m/e): 416,02 (MH⁺).
- 5 I-480: 5-[5-Metil-2-(2,3,5-trifluoro-fenilamino)-pirimidin-4-ilamino]-3H-benzooxazol-2-ona
- RMN ¹H (DMSO, 300 MHz): δ 8,87-8,65 (m, 1H), 8,48 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,82 - 7,67 (m, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,20 (d, J = 8,5, 1H), 7,12 (d, J = 7,5, 1H), 7,01 - 6,84 (m, 1H), 2,09 (s, 3H) ppm; EM (ES) 388 (M+H);
- 10 I-481: 5-[5-Metil-2-(2,4,5-trifluoro-fenilamino)-pirimidin-4-ilamino]-3H-benzooxazol-2-ona
- RMN ¹H (DMSO, 300 MHz): δ 8,45 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,09 - 7,91 (m, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,48 (dd, J = 10,8, 18,5, 1H), 7,17 (m, 2H), 7,07 (d, J = 8,5, 1H), 2,07 (s, 3H) ppm; EM (ES) 388 (M+H);
- 15 I-482: sal formiato de 5-(5-metil-2-(3-metil-4-(piridin-4-il)fenilamino)pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona
- RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 9,45 (d, J = 7,2, 2H), 8,37 (d, J = 9,9, 2H), 8,12 (d, J = 7,2, 2H), 7,48 (s, 1H), 7,40 (d, J = 8,5, 1H), 7,26 (s, 2H), 6,61 - 6,53 (m, 2H), 6,19 (s, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,29 (s, 3H); CLEM (m/z): 425 (MH⁺).
- 20 I-483: sal formiato de 5-(5-metil-2-(3-metil-4-(piridin-3-il)fenilamino)pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona
- RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 11,71 (s, 1H), 9,83 (s, 1H), 9,14 (s, 1H), 8,57-8,48 (m, 2H), 7,91 (s, 1H), 7,74 (d, J = 8,4, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,48 - 7,37 (m, 2H), 7,31-7,24 (m, 3H), 7,07 (d, J = 8,4, 1H), 2,13 (s, 3H), 2,00 (s, 3H); CLEM (m/z): 424 (MH⁺).
- 25 I-484: 5-(2-(3-fluoro-4-(piridin-4-il)fenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona
- RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 9,44 (s, 1H), 9,41 (s, 1H), 9,18 (s, 1H), 8,29 - 8,25 (m, 3H), 7,81 (t, J = 8,8, 1H), 7,09 (s, 1H), 6,97-6,84 (m, 4H), 6,58 (d, J = 8,7, 1H), 6,48 (d, J = 15,7, 1H), 2,27 (s, 3H); CLEM (m/z): 429 (MH⁺).
- 30 I-485: N2-(3,4-dimetoxi-5-trifluorometil)fenil-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina
- RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 11,59 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,40 (a, 2H), 7,20 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 3,61 (s, 3H), 2,12 (s, 3H); RMN ¹⁹F (282 MHz, DMSO) δ - 75,83; CLEM: pureza: 100 %; EM (m/e): 462,24 (MH⁺).
- 35 I-486: sal formiato de 5-(2-(4-metoxi-3-(piridin-4-il)fenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona
- RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 11,49 (s, 1H), 9,09 (s, 1H), 8,47 (d, J = 5,8, 3H), 7,84 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,59 (d, J = 9,0, 1H), 7,32 (s, 2H), 7,26 (d, J = 7,8, 2H), 7,02 (d, J = 9,0, 1H), 6,98 (d, J = 9,0, 1H), 3,72 (s, 3H), 2,07 (s, 3H); CLEM (m/z): 441 (MH⁺).
- 40 I-487: sal formiato de 5-(2-(4-metoxi-3-(piridin-3-il)fenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)benzo[a]loxazol-2(3H)-ona
- RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 8,91 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,43 (d, J = 4,5, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,71 (d, J = 7,9, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,61 (d, J = 9,0, 1H), 7,35 - 7,25 (m, 3H), 6,96 (dd, J = 12,8, 9,1, 2H), 3,69 (s, 3H), 2,06 (s, 3H); CLEM (m/z): 441 (MH⁺).
- 45 I-488: 5-(2-(3,5-dimetilfenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)-7-fluorobenzo[d]oxazol-2(3H)-ona
- RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 12,13 (s, 1H), 9,87 (s, 1H), 9,51 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,48 (d, J = 12,2, 1H), 7,17 (s, 1H), 7,10 (s, 2H), 6,75 (s, 1H), 2,19 (s, 3H), 2,16 (s a, 6H); LRMS (M+) m/z 380,06.
- 50 I-489: 7-fluoro-5-(5-metil-2-(3,4,5-trimetilfenilamino)pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona
- RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 12,12 (s, 1H), 9,85 (s, 1H), 9,52 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,49 (d, J = 12,4, 1H), 7,17 (s, 1H), 7,10 (s, 2H), 2,18 (s, 3H), 2,14 (s, 6H), 2,11 (s, 3H); LRMS (M+) m/z 394,10.
- 55 I-490: 7-fluoro-5-(2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona
- RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 12,13 (s, 1H), 9,93 (s, 1H), 9,50 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,48 (d, J = 12,4, 1H), 7,20 - 7,17 (m, 3H), 2,18 (s, 3H), 2,13 (s a, 6H); LRMS (M+) m/z 398,06.
- 60 I-491: 5-(2-(4-fluoro-3-metoxi-5-metilfenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)-7-metilbenzo[d]oxazol-2(3H)-ona
- RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 11,71 (s, 1H), 9,91 (s, 1H), 9,48 (s a, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,12 (s a, 1H), 7,04 (dd, J = 7,2, 1,4, 1H), 6,95 (d, J = 5,2, 1H), 3,63 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 2,06 (s a, 3H); LRMS (M+) m/z 410,02.
- 65

I-492: 7-fluoro-5-(2-(4-fluoro-3-metoxi-5-metilfenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona

RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 12,10 (s, 1H), 9,88 (s, 1H), 9,38 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,53 (d, J = 13,0, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,07 (d a, J = 6,7, 1H), 7,01 (d a, J = 5,1, 1H), 3,71 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 2,13 (s, 3H); LRMS (M+) m/z 414,05.

5

I-493: N2-(3,4-dimetil-2-fluoro)fenil-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina

RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 11,53 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,49 (t, J = 8,4, 1H), 7,38 (d, J = 8,4, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,09 (d, J = 8,7, 1H), 6,80 (d, J = 8,4, 1H), 2,18 (s, 3H), 2,08 (s, 3H), 2,06 (s, 3H); RMN ¹⁹F (282 MHz, DMSO) 8-145,07; CLEM: pureza: 100 %; EM (m/e): 380,15 (MH+).

10

I-494: sal formiato de 5-(2-(3-metoxi-4-(piridin-4-il)fenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona

RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 9,28 (d, J = 7,4, 2H), 8,46 (s, 1H), 8,32 (d, J = 7,4, 3H), 7,68 (d, J = 8,8, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,19 (s, 2H), 6,70 (s, 2H), 6,36 (d, J = 8,8, 1H), 6,33 (s, 1H), 3,86 (s, 3H), 2,27 (s, 3H); CLEM (m/z): 441 (MH⁺).

15

I-495: N2-(3-cloro-5-difluorometoxi)fenil-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina

RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 11,60 (s, 1H), 9,78 (a, 1H), 9,08 (a, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,25 (d, 2H), 7,19 (d, 2H), 7,12 (t, J = 7,3, 1H), 6,78 (s, 1H), 2,12 (s, 3H); CLEM: pureza: 97,32 %; EM (m/e): 434,02 (MH+).

20

I-496: 5-[2-(3-Cloro-4-metoxi-fenilamino)-5-metil-pirimidin-4-ilamino]-3H-benzooxazol-2-ona

RMN ¹H (DMSO, 300 MHz): δ 11,59 (s, 1H), 9,06 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 7,94-7,77 (m, 2H), 7,38 (d, J = 9,0, 1H), 7,25 (d, J = 10,5, 3H), 6,93 (d, J = 9,1, 1H), 3,74 (s, 3H), 2,07 (s, 3H) ppm; EM (ES) 398 (M+H);

25

I-497: 5-[2-(3-Cloro-5-trifluorometil-fenilamino)-5-metil-pirimidin-4-ilamino]-3H-benzooxazol-2-ona

RMN ¹H (DMSO, 300 MHz): δ 11,55 (s a, 1H), 9,59 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,31 - 7,07 (m, 3H), 2,09 (s, 3H) ppm; EM (ES) 436/438 (M+H);

30

I-498: 5-[2-(2-Metoxi-5-trifluorometil-fenilamino)-5-metil-pirimidin-4-ilamino]-3H-benzooxazol-2-ona

RMN ¹H (DMSO, 300 MHz): δ 11,52 (s, 1H), 8,50 (d, J = 10,0, 2H), 7,92 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,26 - 7,04 (m, 3H), 3,91 (s, 3H), 2,09 (s, 3H) ppm; EM (ES) 432 (M+H);

35

I-499: 5-(2-(o-toluidino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona

C₁₉H₁₇N₅O₂. EM (ESI) m/z 348,23 (M+1)⁺. RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 8,20 (s, 1H, NH), 8,11 (s, 1H, NH), 7,98 (s, 1H, ArH), 7,78 (s, 1H, ArH), 7,53 (d, J = 7,9, 1H, ArH), 7,36-7,28 (m, 1H, ArH), 7,14 (s, 1H, ArH), 7,11-7,04 (m, 3H, ArH), 6,96-6,91 (m, 1H, ArH), 2,16 (s, 3H, CH₃), 2,05 (s, 3H, CH₃).

40

I-500: 5-(2-(2,3-dimetilfenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona

C₂₀H₁₉N₅O₂. EM (ESI) m/z 362,21 (M+1)⁺. RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 8,14 (s, 1H, NH), 8,12 (s, 1H, NH), 8,11 (s, 1H, NH, ArH), 7,74 (s, 1H, ArH), 7,39 (d, J = 8,8, 1H, ArH), 7,26-7,21 (m, 2H, ArH), 7,02-6,97 (m, 2H, ArH), 6,90-6,88 (m, 1H, ArH), 2,18 (s, 3H, CH₃), 2,03 (s, 3H, CH₃), 2,00 (s, 3H, CH₃).

45

I-501: 5-(2-(2,5-dimetilfenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona

C₂₀H₁₉N₅O₂. EM (ESI) m/z 362,21 (M+1)⁺.

50

I-502: 5-(2-(2-etilfenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona

C₂₀H₁₉N₅O₂. EM (ESI) m/z 362,21 (M+1)⁺.

55

I-503: 5-(2-(3-etilfenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona

C₂₀H₁₉N₅O₂. EM (ESI) m/z 362,21 (M+1)⁺.

60

I-504: 5-(2-(4-etilfenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona

C₂₀H₁₉N₅O₂. EM (ESI) m/z 362,21 (M+1)⁺.

65

I-505: sal del ácido 5-(2-(3-fluoro-4-(piridin-3-il)fenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona trifluoroacético

ES 2 555 491 T3

RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 11,77 (s, 1H), 9,78 (s, 1H), 9,63 (d, J = 6,4, 1H), 9,49 (s, 1H), 8,89 (d, J = 8,4, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,27-8,17 (m, 1H), 7,50- 7,25 (m, 5H), 6,57 (dd, J = 8,5, 1,9, 1H), 6,48 (d, J = 14,6, 1H), 2,32 (s, 3H); CLEM (m/z): 429 (MH⁺).

5 I-506: sal formiato de 5-(2-(3-metoxi-4-(piridin-3-il)fenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)benzo[a]oxazol-2(3H)-ona

RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 11,76 (s, 1H), 10,41 (s, 1H), 9,64 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,61 (d, J = 5,1, 1H), 8,14 (d, J = 7,3, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,67 (dd, J = 7,6, 5,4, 1H), 7,28 (d, J = 4,2, 2H), 7,26 (s, 2H), 7,22 (d, J = 5,7, 2H), 3,49 (s, 3H), 2,15 (s, 3H); CLEM (m/z): 441 (MH⁺).

10 I-507: 5-(2-(2,4-difluoro-3-metoxifenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)-7-metilbenzo[d]oxazol-2(3H)-ona

RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 11,70 (s, 1H), 9,91 (s, 1H), 9,62 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,32 (td, J = 8,8, 5,6, 1H), 7,19-7,12 (m, 1H), 7,09 (s, 1H), 7,06 (d, J = 1,7, 1H), 3,88 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,18 (s, 3H); LRMS (M⁺) m/z 414,05.

15 I-508: 5-(2-(2,4-difluoro-3-metoxifenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)-7-fluorobenzo[d]oxazol-2(3H)-ona

RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 12,06 (s, 1H), 9,72 (s, 1H), 9,40 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,42 (d, J = 12,6, 1H), 7,36 - 7,28 (m, 1H), 7,19 (dd, J = 10,9, 1,7, 1H), 7,14 (d, J = 1,7, 1H), 3,91 (s, 3H), 2,18 (s, 3H); LRMS (M⁺) m/z 418,06.

20 I-509: sal trifluoroacetato de 5-(2-(4-(6-cloropiridin-3-il)fenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)benzo [d]oxazol-2(3H)-ona

25 RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 11,80 (s, 1H), 10,53 (s, 1H), 9,67 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,06 (d, J = 8,5, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,57-7,55 (m, 5H), 7,36 (d, J = 8,5, 1H), 7,29-7,21 (m, 2H), 2,15 (s, 3H); CLEM (m/z): 445 (MH⁺).

I-510: sal trifluoroacetato de 5-(2-(4-(6-(3-(dimetilamino)propoxi)piridin-3-il)fenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona

30 RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 11,85 (s, 1H), 10,64 (s, 1H), 9,87 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,88-7,79 (m, 1H), 7,51 -7,43 (m, 4H), 7,36 (d, J = 8,5, 1H), 7,27 (d, J = 1,6, 1H), 7,21 (d, J = 8,6, 1H), 7,04 (d, J = 8,7, 1H), 4,45 (d, J = 12,6, 2H), 3,51 (d, J = 9,2, 2H), 3,14 (dd, J = 24,6, 12,0, 4H), 2,84 (s, 3H), 2,15 (s, 3H); CLEM (m/z): 509 (MH⁺).

35 I-511: sal trifluoroacetato de 5-(2-(4-(6-(3-(dimetilamino)propoxi)piridin-3-il)fenilamino)-5-metilpirimidin -4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona

40 RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 11,85 (s, 1H), 10,67 (s, 1H), 9,84 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,97-7,92 (m, 2H), 7,50 (s, 4H), 7,36 (d, J = 8,5, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,22 (d, J = 8,6, 1H), 6,88 (d, J = 8,6, 1H), 4,36 (t, J = 6,1, 2H), 3,27 - 3,17 (m, 2H), 2,81 (d, J = 4,1, 6H), 2,16 - 2,07 (m, 5H); CLEM (m/z): 512 (MH⁺).

45 I-512: sal trifluoroacetato de 5-(5-metil-2-(4-(6-morfolinopiridin-3-il)fenilamino)pirimidin-4-ilamino)benzo [d]oxazol-2(3H)-ona

RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 11,81 (s, 1H), 10,40 (s, 1H), 9,79 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,87 (d, J = 9,0, 2H), 7,47 (c, J = 8,6, 4H), 7,35 (d, J = 8,4, 1H), 7,28-7,16 (m, 2H), 6,96 (d, J = 9,0, 1H), 3,73 - 3,68 (m, 4H), 3,52 - 3,47 (m, 4H), 2,15 (s, 3H), CLEM (m/z): 496 (MH⁺).

I-513: 5-(2-(2-fluoro-3-metilfenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona

50 C₁₉H₁₆FN₅O₂. EM (ESI) m/z 366,19 (M+1)⁺. RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 8,37 (s, 1H, NH), 8,23 (s, 1H, NH), 8,11 (s, 1H, NH), 7,83 (s, 1H, ArH), 7,68-7,64 (m, 1H, ArH), 7,37-7,29 (m, 2H, ArH), 7,12 (d, J = 8,6, 1H, ArH), 6,92-6,84 (m, 2H, ArH), 2,19 (s, 3H, CH₃), 2,07 (s, 3H, CH₃).

I-514: 5-(2-(2-fluoro-4-metilfenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona

55 C₁₉H₁₆FN₅O₂. EM (ESI) m/z 366,20 (M+1)⁺.

I-515: 5-(2-(2-fluoro-5-metilfenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona

60 C₁₉H₁₆FN₅O₂. EM (ESI) m/z 366,16 (M+1)⁺.

I-516: N2-(3-difluorometoxi-5-metil)fenil-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina

65 RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 11,65 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,26-7,11 (m, 5H), 7,00 (t, J = 7,4, 1H), 6,59 (s, 1H), 2,12 (s, 3H), 2,08 (s, 3H); CLEM: pureza: 94,88 %; EM (m/e): 414,31 (MH⁺).

I-517: sal cálcica de 5-metil-N4-[3-(fosfonooxi)metil-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il]-N2-(3,4,5-trimetil)fenil-2,4-pirimidindiamina

5 RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 8,08 (a, 1H), 7,84 (a, 1H), 7,60 (a, 2H), 7,21 (a, 2H), 5,44 (d, 2H), 2,14 (s, 6H), 2,09 (s, 3H), 2,02 (s, 3H); CLEM: pureza: 100 %; EM (m/e): 486,39 (MH+).

I-518: 5-[5-Metil-2-(2-metil-3-trifluorometil-fenilamino)-pirimidin-4-ilamino]-3H-benzooxazol-2-ona

10 RMN ¹H (DMSO, 300 MHz): δ 8,40 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,73 (d, J = 7,8, 1H), 7,39 (d, J = 7,6, 1H), 7,37 - 7,20 (m, 3H), 7,02 (d, J = 8,7, 1H), 2,23 (s, 3H), 2,05 (s, 3H) ppm; EM (ES) 416 (M+H);

I-519: 5-(2-(5-acetil-2-fluorofenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona

15 C₂₀H₁₆FN₅O₃. EM (ESI) m/z 394,33 (M+1)⁺. RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 11,46 (s, 1H, NH), 8,58 (s, 1H, NH), 8,32-8,28 (m, 2H, NH, ArH), 7,86 (s, 1H, ArH), 7,64-7,60 (m, 1H, ArH), 7,37-7,29 (m, 3H, ArH), 7,06 (d, J = 8,6, 7H, ArH), 2,35 (s, 3H, CH₃), 2,08 (s, 3H, CH₃).

I-520: 5-(2-(2-clorofenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona

20 RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 11,77 (s, 1H), 9,62 (s, 2H), 7,93 (s, 1H), 7,72 (d, J = 7,7, 1H), 7,60 (d, J = 7,7, 1H), 7,37-7,24 (m, 6H), 2,19 (s, 3H); LRMS (M+) m/z 367,98.

I-521: 5-(2-(2-cloro-5-metilfenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona

25 RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 11,77 (s, 1H), 9,63 (s, 1H), 9,44 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,47 (d, J = 8,2, 1H), 7,26-7,25 (m, 3H), 7,07 (d, J = 8,0, 1H), 2,19 (s, 3H), 2,13 (s, 3H); LRMS (M+) m/z 382,01.

I-522: N4-(7-cloro-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-5-metil-N2-(3,4,5-trimetil)fenil-2,4-pirimidindiamina

30 RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 11,92 (a, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,24 (s, 2H), 2,06 (s, 3H), 2,01 (s, 6H), 1,98 (s, 3H); CLEM: pureza: 93,26 %; EM (m/e): 410,39 (MH+).

I-523: 5-(2-(2-fluoro-5-(1-hidroxietil)fenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona

35 C₂₀H₁₈FN₅O₃. EM (ESI) m/z 396,36 (M+1)⁺. RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 8,25-8,21 (m, 3H, 3NH), 7,82 (s, 1H, ArH), 7,63 (d, J = 8,0, 1H, ArH), 7,37-7,30 (m, 2H, ArH), 7,16-7,09 (m, 2H, ArH), 7,00-6,95 (m, 1H, ArH), 2,06 (s, 3H, CH₃), 1,17 (d, J = 5,3, 3H, CH₃).

40 I-524: N4-{3-[bis(1,1-dimetiletoxi)]fosfiniloximetil-7-cloro-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il]-N2-(3,4,5-trimetil)fenil-5-metil-2,4-pirimidindiamina

45 RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 8,88 (s, 1H), 8,45 (a, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,35 (s, 2H), 5,64 (d, J = 10,8, 2H), 2,12 (s, 6H), 2,09 (s, 3H), 2,02 (s, 3H), 1,33 (s, 18H); ³¹P RMN (121 MHz, DMSO) δ - 10,08; CLEM: pureza: 94,23 %; EM (m/e): 632,57 (MH+).

I-525: N4-[7-cloro-3-(fosfonooxi)metil-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il]-5-metil-N2-(3,4,5-trimetil)fenil-2,4-pirimidindiamina

50 RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 5,50 (d, 2H), 2,12 (s, 6H), 2,07 (s, 3H), 2,03 (s, 3H); CLEM: pureza: 100 %; EM (m/e): 520,41 (MH+).

I-526: sal magnesio de 5-metil-N4-[3-(fosfonooxi)metil-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il]-N2-(3,4,5-trimetil)fenil-2,4-pirimidindiamina

55 RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 7,60 (a, 2H), 7,20 (a, 4H), 5,42 (d, 2H), 2,06 (s, 6H), 2,02 (s, 6H); CLEM: pureza: 94,72 %; EM (m/e): 486,41 (MH+).

I-527: 5-[2-(4-iodo-3,5-dimetil-fenilamino)-5-metil-pirimidin-4-ilamino]-3H-benzooxazol-2-ona

60 RMN ¹H (DMSO, 300 MHz): δ 11,77 (s, 1H), 10,27-10,04 (m, 1H), 9,74-9,54 (m, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,20 (s, 3H), 2,14 (s, 6H), 2,12 (s, 3H) ppm; EM (ES) 488 (M+H);

I-528: sal bis-sódica de N4-[7-cloro-3-(fosfonooxi)metil-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il]-5-metil-N2-(3,4,5-trimetil)fenil-2,4-pirimidindiamina

65 CLEM: pureza: 91,57 %; EM (m/e): 520,38 (MH+).

ES 2 555 491 T3

- I-529: 5-(2-(3,5-dimetoxi-4-metilfenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona
- RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 11,77 (s, 1H), 10,04 (s, 1H), 9,54 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,35-7,27 (m, 3H), 6,74 (s, 2H), 3,57 (s, 6H), 2,19 (s, 3H), 1,97 (s, 3H); LRMS (M+) m/z 408,40.
- 5
- I-530: 5-(2-(2-fluoro-4,5-dimetilfenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona
- C₂₀H₁₈FN₅O₂. EM (ESI) m/z 380,21 (M+1)⁺. RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 8,27 (s, 1H, NH), 8,14 (s, 1H, NH), 8,06 (s, 1H, NH), 7,80 (s, 1H, ArH), 7,47 (d, J = 8,4, 1H, ArH), 7,36-7,28 (m, 2H, ArH), 7,11 (d, J = 8,6, 1H, ArH), 6,97 (d, J = 12,2, 1H, ArH), 2,12 (s, 3H, CH₃), 2,05 (s, 3H, CH₃), 1,96 (s, 3H, CH₃).
- 10
- I-531: sal bis-colina de 5-metil-N4-[3-(fosfonooxi)metil-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il]-N2-(3,4,5-trimetil) fenil-2,4-pirimidindiamina
- RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 9,28 (a, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,66 (s, 2H), 7,18 (s, 2H), 5,39 (d, J = 7,2, 2H), 3,77 (s, 4H), 3,41 (t, J = 4,8, 4H), 3,04 (s, 18H), 2,14 (s, 6H), 2,08 (s, 3H), 2,01 (s, 3H); CLEM: pureza: 95,26 %; EM (m/e): 486,39 (MH+).
- 15
- I-532: 5-(2-(2-fluoro-4-metil-3-(trifluorometil)fenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona
- C₂₀H₁₅F₄N₅O₂. EM (ESI) m/z 434,16 (M+1)⁺. RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 11,52 (s, 1H, NH), 8,53 (s, 1H, NH), 8,33 (s, 1H, NH), 7,99-7,92 (m, 1H, ArH), 7,84 (s, 1H, ArH), 7,34-7,31 (m, 1H, ArH), 7,26 (s, 1H, ArH), 7,13-7,10 (m, 1H, Ar/-), 7,05 (d, J = 8,6, 1H, ArH), 2,38 (s, 3H, CH₃), 2,07 (s, 3H, CH₃).
- 20
- I-533: 5-(2-(2-fluoro-5-metoxifenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona
- RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 11,53 (s, 1H), 8,45 (s a, 1H), 8,24 (s a, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,45 (dd, J = 6,7, 3,2, 1H), 7,29 (d, J = 5,9, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,10 (dd, J = 20,6, 9,3, 2H), 6,51 - 6,45 (m, 1H), 3,54 (s, 3H), 2,08 (s, 3H); CLEM (m/z): 382 (MH⁺).
- 30
- I-534: 5-(2-(2-fluoro-3,4,5-trimetilfenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona
- C₂₁H₁₈FN₅O₂. EM (ESI) m/z 394,38 (M+1)⁺.
- 35
- I-535: 5-(2-(3-metoxi-4,5-dimetilfenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona
- RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 11,83 (s, 1H), 10,22 (s, 1H), 9,74 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,35 - 7,26 (m, 3H), 6,91 (s, 1H), 6,80 (s, 1H), 3,57 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 2,02 (s, 6H); LRMS (M+) m/z 392,26.
- 40
- I-536: (5-(2-(3-metoxi-5-metilfenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)-7-metil-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)metilfosfato sódico
- RMN ¹H (300 MHz, D₂O) 8 7,72 (s, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,18 (s, 1H), 6,83 (s, 1H), 6,67 (s, 1H), 6,40 (s, 1H), 5,41 (d, J = 5,9, 2H), 3,60 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 2,04 (s, 3H); LRMS (M-) m/z 500,17.
- 45
- I-537: N2-(3,4-dimetil-5-fluoro)fenil-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina
- RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 11,58 (s, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,39 (d, J = 12,6, 1H), 7,26 - 7,20 (m, 3H), 7,14 (s, 1H), 2,07 (s, 3H), 2,04 (s, 3H), 1,98 (s, 3H); RMN ¹⁹F (282 MHz, DMSO) δ - 133,44; CLEM: pureza: 99,82 %; EM (m/e): 380,40 (MH+).
- 50
- I-538: (5-(2-(4-fluoro-3-metoxi-5-metilfenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)metilfosfato sódico
- RMN ¹H (300 MHz, D₂O) 8 7,67 (s, 1H), 7,40 (dd, J = 8,7, 2,1, 1H), 7,32 (d, J = 1,4, 1H), 7,14 (d, J = 8,7, 1H), 6,80 - 6,74 (m, 2H), 5,41 (d, J = 6,1, 2H), 3,64 (s, 3H), 2,04 (s, 3H), 2,01 (s, 3H); LRMS (M-) m/z 504,10.
- 55
- II-1: N4-(benzo[d]oxazol-2(3H)-on-5-il)-N2-(6-dimetilaminopiridin-3-il)-5-metilpirimidin-2,4-diamina
- EM (ES) 378,06 (M+H), 376,10 (M-H); RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 11,62 (s, 1H), 9,88 (s, 1H), 9,59 (s, 1H), 8,20 - 8,06 (m, 1H), 8,08 - 7,93 (m, 1H), 7,92 - 7,77 (m, 2H), 7,24 (m, 2H), 6,98 - 6,83 (m, 1H), 3,06 (d, J = 4,2, 6H), 2,12 (s, 3H) ppm.
- 60
- II-2: N4-(benzo[d]oxazol-2(3H)-on-5-il)-N2-(6-((1R,4R)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)-piridin-3-il)-5-metilpirimidin-2,4-diamina
- 65

ES 2 555 491 T3

RMN ¹H (DMSO d₆, 300 MHz): δ 8,54 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,14 (d, 1H, J = 1,8 Hz), 7,77 (s, 1H), 7,72 (dd, 1H, J = 2,2 and 8,8 Hz), 7,33 (d, 1H, J = 8A Hz), 7,29 (s, 1H), 7,15 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 6,36 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 4,48 (s, 1H), 3,52 (s, 1H), 3,38 (d, 1H, J = 9,9 Hz), 3,25 (d, 1H, J = 9,6 Hz), 2,82 (d, 1H, J = 9,6 Hz), 2,54 (s, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,06 (s, 3H), 1,89 (d, 1H, J = 9,6 Hz), 1,76 (d, 1H, J = 9,3 Hz).

5 II-3: N4-(benzo[d]oxazol-2(3H)-on-5-il)-N2-(6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-3-il)-5-metilpirimidin-2,4-diamina

EM (ES) 447,11 (M+H), 445,23 (M-H); RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 8,61 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,16 (m, 2H), 7,78 (m, 3H), 7,33 (s, 3H), 7,24 - 7,10 (m, 1H), 6,58-6,43 (m, 1H), 3,75 (m, 2H), 3,50 (m, 2H), 2,86 (m, 4H), 2,48 (m, 6H), 2,01 (m, 2H) ppm.

II-4: N4-(3-n-propilbenzo[d]oxazol-2(3H)-on-5-il)-N2-(6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)-5-metilpirimidin-2,4-diamina

15 [0754] RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 9,82 (s, NH), 9,43 (s, NH), 8,24 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,61 (d, J = 8,0, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,29 (t, J = 11,1, 1H), 6,81 (d, J = 9,3, 1H), 3,39-3,70 (m, 10H), 2,83 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 1,61 (tc, J = 12,9, 17,3, 2H), 0,81 (t, J = 7,4, 3H).

II-5: N4-(benzo[d]oxazol-2(3H)-on-5-il)-N2-(6-(4-*terc*-butiloxicarbonilpiperazin-1-il)piridin-3-il)-5-metilpirimidin-2,4-diamina

20 RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 11,56 (s, NH), 8,84 (s, NH), 8,39 (s, NH), 8,26 (s, H), 8,10 (s, H), 7,80 (s, 1H), 7,18 (d, J = 12,4, H), 7,02 (d, J = 9,0, H), 6,86 (d, J = 5,5, H), 6,70 (d, J = 12,8, H), 3,28-3,44 (m, 8H), 2,06 (s, 3H), 1,40 (s, 9H).

25 II-6: N4-(benzo[d]oxazol-2(3H)-on-5-il)-N2-(6-(4-metilpiperidin-1-il)piridin-3-il)-5-metilpirimidin-2,4-diamina

30 RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 11,68 (s, NH), 9,50 (s, NH), 9,21 (s, NH), 8,07 (s, 1H), 7,81 (d, J = 23,2, 1H), 7,61 (d, J = 9,0, 1H), 7,28 (d, J = 38,7, 3H), 6,81 (d, J = 8,9, 1H), 3,65 - 3,17 (m, 2H), 2,75 (t, J = 12,7, 2H), 2,09 (s, 3H), 1,73 - 1,45 (m, 3H), 1,06 (t, J = 14,0, 2H), 0,89 (d, J = 6,2, 3H).

II-7: N2-(6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)-N4-(3-isopropilbenzo[d]oxazol-2(3H)-on-5-il)-5-metilpirimidin-2,4-diamina

35 RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 12,01 (s, NH), 9,73 (s, NH), 8,12 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,64 (d, J = 11,0, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,31 (s, 2H), 6,84 (d, J = 6,1, 1H), 4,82 (s, 1H), 4,41 (s, 1H), 4,25 (d, J = 9,3, 2H), 3,96 (m, 1H), 3,02 (d, J = 15,6, 4H), 2,83 (s, 2H), 2,13 (s, 3H), 1,37 (d, J = 6,7, 6H).

II-8: N4-(benzo[d]oxazol-2(3H)-on-5-il)-N2-(6-(4-trifluorometoxicarbonilpiperazin-1-il)piridin-3-il)-5-metilpirimidin-2,4-diamina

40 RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 8,80 (s, NH), 8,40 - 8,21 (m, 2NH), 8,11 (s, 1H), 7,96 - 7,74 (m, 2H), 7,30 (s, 2H), 7,19 (d, J = 8,5, 1H), 6,73 (d, J = 9,1, 1H), 3,73 - 3,25 (m, 8H), 2,06 (s, 3H).

II-9: N4-(benzo[d]oxazol-2(3H)-on-5-il)-N2-(6-(4-metoxicarbonilpiperazin-1-il)piridin-3-il)-5-metilpirimidin-2,4-diamina

45 RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 9,03 (s, NH), 8,72 (s, NH), 8,29 (s, NH), 8,15 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,44 - 7,09 (m, 3H), 7,02 (s, 1H), 3,64-3,40 (m, 11H), 2,08 (s, 3H).

II-10: N4-(benzo[d]oxazol-2(3H)-on-5-il)-N2-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)-5-metilpirimidin-2,4-diamina

50 RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 8,89 (s, NH), 8,79 (s, NH), 8,23 (s, NH), 8,18 (s, 1H), 7,82 (d, J = 15,2, 2H), 7,38 (dd, J = 17,9, 48,5, 2H), 7,15 (d, J = 6,1, 1H), 6,64 (d, J = 9,2, 1H), 3,50-3,22 (m, 4H), 2,84-2,74 (m, 4H), 2,05 (s, 3H), 1,05 (s, NH).

II-11: N4-(benzo[d]oxazol-2(3H)-on-5-il)-N2-(6-(3-metil-4-*terc*-butoxicarbonilpiperazin-1-il)piridin-3-il)-5-metilpirimidin-2,4-diamina

55 RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 12,01 (s, NH), 11,55 (s, NH), 8,76 (s, NH), 8,24 (s, 1H), 7,79 (s, 2H), 7,32 (d, J = 11,4, 2H), 7,17 (d, J = 8,4, 1H), 6,68 (d, J = 9,6, 1H), 3,95 (dd, J = 11,5, 21,3, 2H), 3,76 (d, J = 13,1, 1H), 3,67 - 3,41 (m, 1H), 3,09 (t, J = 12,2, 1H), 2,89 (dd, J = 4,0, 13,0, 1H), 2,67 (dd, J = 6,8, 16,2, 1H), 2,06 (s, 3H), 1,40 (s, 9H), 1,09 (d, J = 6,6, 3H).

II-12: N4-(benzo[d]oxazol-2(3H)-on-5-il)-N2-(6-(3-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)-5-metilpirimidin-2,4-diamina

65 RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 8,93 (s, NH), 8,79 (s, NH), 8,40 (s, NH), 8,21 (s, 1H), 7,92 - 7,75 (m, 2H), 7,39 - 7,24 (m, 2H), 7,18 (d, J = 8,6, 1H), 6,75 (d, J = 9,0, 1H), 4,25 - 3,94 (m, 1H), 3,21 (d, J = 9,8, 1H), 3,10 (s, 1H), 2,88 (dd, J = 13,5, 22,1, 3H), 2,64 (dd, J = 13,3, 26,8, 1H), 2,06 (s, 3H), 1,19 (d, J = 6,2, 3H).

II-13: N4-(benzoxazolin-2-on-5-il)-N2-[2-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-5-il]-5-metilpirimidin-2,4-diamina:

RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 11,57 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,30- 8,28 (m, 2H), 7,87- 7,84 (m, 2H), 7,46-7,28 (m, 2H), 7,22 (d, J = 8,5, 1H), 6,71 (d, J = 9,1, 1H), 3,40 - 3,37 (m, 4H, solapado con H₂O), 2,44 - 2,41 (m, 4H), 2,25 (s, 3H), 2,11 (s, 3H); CLEM (M+) m/z 433,52.

II-14: N4-(benzo[d]oxazol-2(3H)-on-5-il)-N2-[2-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-5-il]-5-fluoropirimidin-2,4-diamina

CLEM (M+) m/z 437,54; RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 11,71 (s a, 1H), 9,31 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,28-8,27 (m, 1H), 8,05 (d, J = 3,7, 1H), 7,84 (d a, J = 8,9, 1H), 7,46 (d, J = 8,9, 1H), 7,36 (s a, 1H), 7,21 (d, J = 8,8, 1H), 6,77 (d, J = 8,8, 1H), 3,40 - 3,36 (m, 4H, solapado con H₂O), 2,44 - 2,41 (m, 4H), 2,25 (s, 3H).

II-15: N4-(benzoimidazolin-2-on-5-il)-N2-[2-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-5-il]-5-metilpirimidin-2,4-diamina

CLEM (M+) m/z 432,55; RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 10,55 (s, 1H), 10,50 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,28 (d, J = 2,3, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,86 (dd, J = 2,3, 9,1, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,19 (d, J = 8,3, 1H), 7,12 (s, 1H), 6,87 (d, J = 8,3, 1H), 6,64 (d, J = 9,1, 1H), 3,37-3,34 (m, 4H, solapado con H₂O), 2,44 - 2,41 (m, 4H), 2,24 (s, 3H), 2,09 (s, 3H).

II-16: N4-(benzoimidazolin-2-on-5-il)-N2-[2-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-5-il]-5-fluoropirimidin-2,4-diamina:

RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 10,56 (s, 1H), 10,52 (s, 1H), 9,16 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,27 (d a, J = 2,3, 1H), 8,00 (d a, J = 3,8, 1H), 7,84 (dd, J = 2,3, 9,1, 1H), 7,30 (dd, J = 1,7, 8,2, 1H), 7,17 (d, J = 1,7, 1H), 6,86 (d, J = 8,2, 1H), 6,73 (d, J = 9,1, 1H), 3,40-3,37 (m, 4H, solapado con H₂O), 2,44 - 2,41 (m, 4H), 2,25 (s, 3H); CLEM (M+) m/z 436,50.

II-17: N4-(benzo[d]oxazol-2(3H)-on-5-il)-N2-((2-morfolinil)piridin-5-il)-5-metilpirimidin-2,4-diamina

CLEM (M+)m/z 420,01; RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 11,74 (s, 1H), 9,99 (s, 1H), 9,72 (s a, 1H), 8,08(s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,61 (d, J = 8,8, 1H), 7,31 -7,20 (m, 3H), 6,88 (d, J = 8,8, 1H), 3,74 - 3,71 (m, 4H), 3,46 - 3,43 (m, 4H), 2,18 (s, 3H);.

II-18: N4-(benzo[d]oxazol-2(3H)-on-5-il)-N2-((2-morfolinil)piridin-5-il)-5-fluoropirimidin-2,4-diamina

CLEM (M+) m/z 423,98; RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 11,62 (s, 1H), 9,82 (s, 1H), 9,61 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,19 (d, J = 4,1, 1H), 8,02 (d a, J = 9,0, 1H), 7,41 - 7,39 (m, 3H), 7,29 - 7,22 (m, 3H), 3,79- 3,76 (m, 4H), 3,54-3,51 (m, 4H).

II-19: N4-(benzoimidazolin-2-on-5-il)-N2-((2-morfolinil)piridin-5-il)-5-fluoropirimidin-2,4-diamina

RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 10,61 (s, 2H), 9,79 (s a, 1H), 9,55 (s a, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,13 (d, J = 4,4, 1H), 7,92 (d a, J = 8,8, 1H), 7,22 (d, J = 8,1, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,10 (d a, J = 8,8, 1H), 6,89 (d, J = 8,1, 1H), 3,78 - 3,75 (m, 4H), 3,50 - 3,47 (m, 4H); CLEM (M+) m/z 423,00.

II-20: N4-(1,3-dimetilbenzoimidazolin-2-on-5-il)-N2-[2-(4-metilpiperazino)piridin-5-il]-5-metilpirimidin-2,4-diamina

CLEM (M+)m/z 460,54; RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 8,68 (s, 1H), 8,39 (s a, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,71 (d a, J = 8,4, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,23 (d a, J = 9,0, 1H), 7,09 (d, J = 8,4, 1H), 6,65 (d, J = 9,0, 1H), 3,37 - 3,34 (m, 7H, parcialmente solapado con H₂O), 3,27 (s, 3H), 2,43 - 2,40 (m, 4H), 2,25 (s, 3H), 2,12 (s, 3H).

II-21: N4-(1,3-dimetilbenzoimidazolin-2-on-5-il)-N2-[2-(4-metilpiperazino)piridin-5-il]-5-fluoropirimidin-2,4-diamina

CLEM (M+)m/z 464,49; RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 9,28 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,38 (d, J = 2,1, 1H), 8,03 (d, J = 3,8, 1H), 7,70 (d, J = 8,3, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,27 (d, J = 8,8, 1H), 7,09 (d, J = 8,3, 1H), 6,72 (d, J = 8,8, 1H), 3,37 (m, 7H, solapado con H₂O), 3,27 (s, 3H), 2,48 - 2,36 (m, 4H), 2,25 (s, 3H).

II-22: N2-(6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)-N4-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidrobenzo[*o*]oxazol-5-il)-5-metilpirimidin-2,4 - diamina

RMN ¹H (300 MHz, DMSO) S 10,23 (s, 1H), 9,83 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,52 (d, J = 9,1, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,31 (d, J = 8,7, 1H), 7,14 (d, J = 8,7, 1H), 6,84 (d, J = 9,1, 1H), 4,27-4,24 (m, 2H), 3,51-3,48 (m, 2H), 3,26 (s, 3H), 3,04-3,01 (m, 4H), 2,84 (s, 3H), 2,15 (s, 3H).

II-23: sal trifluoroacetato de N2-(6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)-N4-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidrobenzo[*d*]oxazol-6-il)-5-metilpirimidin-2,4-diamina

RMN ¹H (300 MHz, DMSO) S 10,21 (s, 1H), 9,90 (s, 1H), 9,74 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,61 (d, J = 6,0, 2H), 7,26 (dd, J = 8,8, 18,6, 2H), 6,90 (d, J = 9,0, 1H), 4,33 (d, J = 10,3, 2H), 3,50 (d, J = 8,6, 2H), 3,34 (s, 3H), 3,08 (d, J = 9,0, 4H), 2,85 (s, 3H), 2,14 (s, 3H).

ES 2 555 491 T3

II-24: N2-(6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)-N4-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]oxazol-5-il)-5-fluoropirimidin-2,4-diamina

5 RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 9,38 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,33 (d, J = 2,5, 1H), 8,03 (d, J = 3,7, 1H), 7,68-7,66 (m, 2H), 7,30-7,22 (m, 2H), 6,74 (d, J = 8,9, 1H), 3,37 (m, 4H), 3,24 (s, 3H), 2,55-2,49 (m, 7H).

II-25: Síntesis de 6-(5-metil-2-(6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-ilamino)pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona

10 RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 11,70 (s, 1H), 9,97 (s, 1H), 9,49 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,82(s, 1H), 7,65 (d, J = 11,7, 2H), 7,21 (d, J = 8,8, 1H), 7,05 (d, J = 8,4, 1H), 6,89 (d, J = 8,9, 1H), 4,34-4,31 (m, 4H), 3,09-3,07 (m, 4H), 2,85 (s, 3H), 2,13 (s, 3H).

II-26: N4-(benzoxazolin-2-on-5-il)-N2-[3-metil-2-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-5-il]-5-metilpirimidin-2,4-diamina

15 CLEM (m/z): 447 (M+H); RMN ¹H (DMSO d₆, 300 MHz): δ 11,54 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,17 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 7,86 (d, 1H, J = 1,8 Hz), 7,83 (s, 1H), 7,26(m, 3H), 2,92 (s, 4H), 2,48 (s, 4H), 2,26 (s, 3H), 2,07 (s, 3H), 1,99(s, 3H).

II-27: N4-(benzoimidazolin-2-on-5-il)-N2-[3-metil-2-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-5-il]-5-metilpirimidin-2,4-diamina

20 CLEM (m/z): 446 (M+H); RMN ¹H (DMSO d₆, 300 MHz): δ 10,51 (s, 1H), 10,49 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,91 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 7,78 (s, 1H), 7,06 (d, 2H, J = 9,9 Hz), 6,86 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 4,10 (c, 1H, J = 5,1 Hz), 3,15 (d, 2H, J = 3,9 Hz), 3,02 (s, 3H), 2,88 (s, 3H), 2,51 (d, 2H, J = 12,0 Hz), 2,06 (s, 3H), 1,92 (s, 3H).

25 II-28: N4-(benzoxazolin-2-on-5-il)-N2-[3-metil-2-((1S,4S)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)piridin-5-il]-5-metilpirimidin-2,4-diamina

30 CLEM (m/z): 459 (M+H); RMN ¹H (DMSO d₆, 300 MHz): δ 8,75 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,09(s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,26 (m, 2H), 7,18 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 4,35 (s, 1H), 3,77 (s a, 2H), 3,50 (t, 2H, J = 3,6 Hz), 3,37 (m, 1H), 2,95 (m, 1H), 2,54 (s, 3H), 2,07 (s, 3H), 1,99 (s, 3H), 1,82 (d, 1H, J = 9,6 Hz).

II-29: N4-(benzoxazolin-2-on-5-il)-N2-[3-metil-2-((1S,4S)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)piridin-5-il]-5-fluoropirimidin-2,4-diamina

35 CLEM (m/z): 463 (M+H).

II-30: N4-(benzoxazolin-2-on-5-il)-N2-[3-metil-2-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-5-il]-5-fluoropirimidin-2,4-diamina

40 CLEM (m/z): 451 (M+H); RMN ¹H (DMSO d₆, 300 MHz): δ 11,55 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,17 (d, 1H, J = 3,8 Hz), 7,86 (d, 1H, J = 1,8 Hz), 7,83 (s, 1H), 7,26 (m, 3H), 2,92 (s, 4H), 2,48 (s, 4H), 2,26 (s, 3H), 2,01 (s, 3H).

II-31: N4-(benzoxazolin-2-on-5-il)-N2-[2-((1S,4S)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)piridin-5-il]-5-metilpirimidin-2,4-diamina

45 CLEM (m/z): 445 (M+H); RMN ¹H (DMSO d₆, 300 MHz): δ 8,54 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,14 (d, 1H, J = 1,8 Hz), 7,77 (s, 1H), 7,72 (dd, 1H, J = 2,2 and 8,8 Hz), 7,33 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,29 (s, 1H), 7,15 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 6,36 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 4,48 (s, 1H), 3,52 (s, 1H), 3,38 (d, 1H, J = 9,9 Hz), 3,25(d, 1H, J = 9,6 Hz), 2,82 (d, 1H, J = 9,6 Hz), 2,54 (s, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,06 (s, 3H), 1,89 (d, 1H, J = 9,6 Hz), 1,76 (d, 1H, J = 9,3 Hz).

50 II-32: N4-(benzoxazolin-2-on-5-il)-N2-[2-((1S,4S)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)piridin-5-il]-5-metilpirimidin-2,4-diamina

55 CLEM (m/z): 432 (M+H); RMN ¹H (DMSO d₆, 300 MHz): δ 11,53 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,17 (d, 1H, J = 2,1 Hz), 7,78 (s, 1H), 7,75 (d, 1H, J = 2,4), 7,31 (m, 2H), 7,15 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 6,39 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 4,68 (s, 1H), 3,59 (s, 1H), 3,73 (d, 1H, J = 7,2 Hz), 3,60 (d, 1H, J = 7,2 Hz), 3,38 (m, 1H), 3,14 (d, 1H, J = 9,3 Hz), 2,05 (s, 3H), 1,88 (d, 1H, J = 9,9 Hz), 1,80 (d, 1H, J = 9,9 Hz).

II-33: N4-(benzoxazolin-2-on-5-il)-N2-[2-((1S,4S)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)piridin-5-il]-5-fluoropirimidin-2,4-diamina

60 CLEM (m/z): 448 (M+H); RMN ¹H (DMSO d₆, 300 MHz): δ 9,28 (s, 1H), 8,84(s, 1H), 8,16 (d, 1H, J = 1,8 Hz), 7,99 (d, 1H, J = 3,6 Hz), 7,75 (dd, 1H, J = 2,4 and 8,5 Hz), 7,44 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,33 (s, 1H), 7,17 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 6,48 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 4,60 (s, 1H), 3,86 (s, 1H), 3,48 (d, 1H, J = 9,9 Hz), 3,38 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 2,96 (s, 2H), 2,52 (s, 3H), 2,04 (d, 1H, J = 9,6 Hz), 1,91 (d, 1H, J = 9,9 Hz).

65

II-34: N4-(benzoxazolin-2-on-5-il)-N2-[2-((1S,4S)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)piridin-5-il]-5-fluoropirimi-
din-2,4-diamina

CLEM (m/z): 436 (M+H); RMN ¹H (DMSO d₆, 300 MHz): δ 11,55 (s, 1H), 9,26 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,15 (d, 1H, J = 2,1 Hz), 7,99 (d, 1H, J = 3,9 Hz), 7,75 (dd, 1H, J = 2,4 and 8,7 Hz), 7,44 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,33 (s, 1H), 7,15 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 6,45 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 4,71 (s, 1H), 4,59 (s, 1H), 3,73 (d, 1H, J = 6,9 Hz), 3,60 (d, 1H, J = 7,2 Hz), 3,41 (d, 1H, J = 9,9 Hz), 3,16 (d, 1H, J = 10,2 Hz), 1,88 (d, 1H, J = 9,3 Hz), 1,81 (d, 1H, J = 10,8 Hz).

II-35: N4-(benzo[d]oxazol-2(3H)-on-5-il)-N2-[2-(1-metilpiperidin-4-il)aminopiridin-5-il]-5-metilpirimidin-2,4-diamina

CLEM: pureza: 99,48 %; EM (m/e): 447,31 (M+H); RMN ¹H (300 MHz, DMSO) 811,69 (s, 1H), 9,88 (a, 1H), 9,41 (a, 2H), 7,96 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,53 (a, 1H), 7,21 (m, 3H), 6,60 (a, 1H), 3,77 (a, 1H), 3,47 (d, J = 12,0, 2H), 3,00 (c, 2H), 2,79 (d, J = 3,6, 3H), 2,12 (s, 3H), 2,08 (d, J = 12,3, 2H), 1,60 (c, J = 13,5, 2H).

II-36: N4-(benzo[d]oxazol-2(3H)-on-5-il)-N2-[2-(1H-piperidin-4-il)aminopiridin-5-il]-5-metilpirimidin-2,4-diamina

CLEM: pureza: 99,62 %; EM (m/e): 433,25 (M+H); RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 11,73 (s, 1H), 10,00 (s, 1H), 9,68 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,82 (a, 3H), 7,55 (d, 1H), 7,21 (m, 2H), 7,15 (d, 1H), 6,88 (d, J = 8,7, 1H), 4,24 (d, J = 12,9, 2H), 3,27 (a, 1H), 2,86 (t, J = 13,2, 2H), 2,12 (s, 3H), 1,90 (d, J = 10,8, 2H), 1,40 (c, J = 12,6, 2H).

II-37: N4-(benzo[d]oxazol-2(3H)-on-5-il)-N2-[2-(8-metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)aminopiridin-5-il]-5-metilpiri-
midin-2,4-diamina

CLEM: pureza: 95,17 %; EM (m/e): 473,37 (M+H); RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 11,67 (s, 1H), 9,81 (a, 1H), 9,37 (a, 2H), 7,98 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,50 (a, 1H), 7,20 (s, 3H), 6,65 (d, 1H), 3,82 (a, 2H), 2,67 (d, J = 4,5, 3H), 2,26 (m, 4H), 2,12 (m, 4H), 2,12 (s, 3H).

II-38: N4-(benzo[d]oxazol-2(3H)-on-5-il)-N2-(4-(8-metil-2,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-2-il)fenil)-5-metilpirimidin-2,4-
diamina

EM (ES) 459,06 (M+H); RMN ¹H (CD₃OD, 300 MHz) 8,33 (m, 2H), 8,17 (m, 1H), 7,69-6,61 (m, 7H), 4,52 (m, 1H), 4,13 (m, 2H), 3,52 (m, 6H), 2,40-2,18 (m, 4H), 2,15 (s, 3H).

II-39: N4-(benzo[c]floxazolin-2(3H)-on-5-il)-N2-[3-trifluorometil-2-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-5-il]-5-metilpirimidin-
2,4-diami-na

CLEM (m/z): 501 (M+H); RMN ¹H (DMSO d₆, 300 MHz): δ 11,43 (s, 1H), 9,31 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,39 (d, 1H, J = 2,1 Hz), 7,89 (s, 1H), 7,22 (m, 3H), 2,96 (t, 4H, J = 4,8 Hz), 2,44 (s a, 4H), 2,22 (s, 3H), 2,09 (s, 3H).

II-40: N4-(benzoxazolin-2-on-5-il)-N2-[3-fluoro-2-((1S,4S)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)piridin-5-il]-5-
metilpirimidin-2,4-diamina

CLEM (m/z): 463 (M+H); RMN ¹H (DMSO d₆, 300 MHz): δ 9,03 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,91 (d, 1H, J = 15,9 Hz), 7,83 (s, 1H), 7,24 (m, 3H), 4,56 (s, 1H), 4,00 (s a), 3,57 (m, 2H), 3,06 (s a, 2H), 2,64 (s, 3H), 2,07 (s, 3H), 1,94 (d, 2H, J = 9,0 Hz).

II-41: éster *terc*-butílico del ácido (S)-2-metil-4-{5-[5-metil-4-(2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-5-ilamino)-pirimidin-
2-ilamino]-piridin-2-il)-piperazin-1-carboxílico

RMN ¹H (DMSO, 300 MHz): δ 8,71 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,85-7,76 (m, 2H), 7,34-7,28 (m, 2H), 7,20-7,15 (m, 1H), 6,67 (d, J = 9,1, 1H), 3,89 (d, J = 12,2, 2H), 2,52-2,38 (m, 2H), 2,21 (s, 3H), 2,05 (s, 3H), 1,41 (s, 9H), 1,04 (d, J = 6,0, 3H) ppm; EM (ES) 533 (M+H).

II-42: 5-[5-Metil-2-(piridin-3-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-3H-benzooxazol-2-ona

RMN ¹H (DMSO, 300 MHz): δ 9,01 (s, 1H), 8,82 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,70 - 7,89 (m, 2H), 7,43 (s, 1H), 7,10 - 7,28 (m, 2H), 6,97 (s, 2H), 2,28 (s, 3H) ppm; EM (ES) 335 (M+H).

II-43: 5-[2-(6-Metanosulfonil-piridin-3-ilamino)-5-metil-pirimidin-4-ilamino]-3H-benzooxazol-2-ona

RMN ¹H (DMSO, 300 MHz): δ 9,05 (s, 1H), 8,78 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,61 - 7,83 (m, 2H), 7,47 (s, 1H), 7,11 - 7,23 (m, 2H), 6,91 (s, 1H), 3,15 (s, 3H), 2,22 (s, 3H) ppm; EM (ES) 413 (M+H).

II-44: 5- {5-Metil-2-[6-((S)-3-metil-piperazin-1-il)-piridin-3-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-3H-benzooxazol-2-ona

EM (ES) 433 (M+H)

ES 2 555 491 T3

- II-45: 5-{5-Metil-2-[6-(piperazin-1-carbonil)-piridin-3-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-3H-benzooxazol-2-ona
EM (ES) 447 (M+H)
- 5 II-46: 5-{2-[6-(4-Ciclopropilmetil-piperazin-1-carbonil)-piridin-3-ilamino]-5-metil-pirimidin-4-ilamino}-3H-benzooxazol-2-ona
EM (ES) 501 (M+H)
- 10 II-47: 5-{2-[6-(4-Isobutil-piperazin-1-carbonil)-piridin-3-ilamino]-5-metil-pirimidin-4-ilamino}-3H-benzooxazol-2-ona
EM (ES) 503 (M+H)
- 15 II-48: éster *terc*-butílico del ácido 5-{3-Fluoro-5-[5-metil-4-(2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-5-ilamino)-pirimidin-2-ilamino]-piridin-2-il}-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-carboxílico
RMN ¹H (DMSO, 300 MHz): δ 8,96 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,89 - 7,94 (m, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,14 - 7,33 (m, 3H), 3,14 (dd, J = 11,0, 3,0 Hz, 4H), 2,87 (s a, 4H), 2,48 (s a, 2H), 2,06 (s, 3H), 1,37 (s, 9H) ppm; EM (ES) 563 (M+H).
- 20 II-49: éster *terc*-butílico del ácido 5-{3-Fluoro-5-[5-metil-4-(2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-5-ilamino)-pirimidin-2-ilamino]-piridin-2-il}-2,5-diaza-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico
RMN ¹H (DMSO, 300 MHz): δ 9,03 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,03 (s a, 1H), 7,92 (d, J = 15,7 Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,14-7,36 (m, 3H), 4,59 (s a, 1H), 4,36 (d, J = 17,9 Hz, 1H), 2,40-2,57 (m, 4H), 2,06 (s, 3H), 1,73 - 1,92 (m, 2H), 1,37 (s, 9H) ppm; EM (ES) 549 (M+H).
- 25 II-50: 5-{2-[5-Fluoro-6-(hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il)-piridin-3-ilamino]-5-metil-pirimidin-4-ilamino}-3H-benzooxazol-2-ona
RMN ¹H (DMSO, 300 MHz): δ 8,93 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,90 - 7,98 (m, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,14 - 7,39 (m, 3H), 3,10 (dd, J = 11,0, 3,0 Hz, 4H), 2,82 (s a, 4H), 2,49 (s a, 2H), 2,12 (s, 3H) ppm; EM (ES) 463 (M+H).
- 30 II-51: 5-{2-[6-(2,5-Diaza-biciclo[2.2.1]hept-2-il)-5-fluoro-piridin-3-ilamino]-5-metil-pirimidin-4-ilamino}-3H-benzooxazol-2-ona
EM (ES) 449 (M+H)
- 35 II-52: 5-{2-[6-(5-Ciclopropilmetil-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il)-5-fluoropiridin-3-ilamino]-5-metil-pirimidin-4-ilamino}-3H-benzooxazol-2-ona
RMN ¹H (DMSO, 300 MHz): δ 9,05 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,99 - 7,87 (m, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,20 (s, 2H), 3,33 (s, 4H), 3,16 - 2,98 (m, 2H), 2,94 - 2,74 (m, 2H), 2,70 - 2,54 (m, 2H), 2,50 (d, J = 6,9, 2H), 2,06 (s, 3H), 1,01 - 0,78 (m, 1H), 0,45 (s, 2H), 0,14 (s, 2H) ppm; EM (ES) 517 (M+H).
- 45 II-53: 5-{2-[6-(5-Ciclopropanocarbonil-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il)-5-fluoropiridin-3-ilamino]-5-metil-pirimidin-4-ilamino}-3H-benzooxazol-2-ona
RMN ¹H (DMSO, 300 MHz): δ 1,54 (s, 1H), 9,01 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,82 (s, 2H), 7,23 (d, J = 10,8, 2H), 3,99 - 3,73 (m, 2H), 3,56 (m, 5H), 3,12 - 2,77 (m, 3H), 2,06 (s, 3H), 1,82 - 1,64 (m, 1H), 0,69 (s, 4H) ppm; EM (ES) 531 (M+H).
- 50 II-54: 5-{2-[6-(5-Ciclopropilmetil-2,5-diaza-biciclo[2.2.1]hept-2-il)-5-fluoro-piridin-3-ilamino]-5-metil-pirimidin-4-ilamino}-3H-benzooxazol-2-ona
RMN ¹H (DMSO, 300 MHz): δ 9,11-8,81 (m, 1H), 8,60 - 8,30 (m, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,15 - 7,96 (m, 1H), 7,97- 7,75 (m, 1H), 7,43-6,95 (m, 2H), 3,03-2,84 (m, 1H), 2,91 -2,64 (m, 2H), 2,46-2,32 (m, 2H), 2,06 (s, 3H), 1,95-1,62 (m, 2H), 1,05 - 0,58 (m, 1H), 0,51 - 0,26 (m, 2H), 0,24 - 0,07 (m, 2H); ppm; EM (ES) 503 (M+H).
- 55 II-55: (R)-5-(2-(6-(3,4-dimetilpiperazin-1-il)piridin-3-ilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona
C₂₃H₂₆N₈O₂. EM (ESI) m/z 447,57 (M+1)⁺. RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 8,71 (s, 1H, NH), 8,27 (s, 1H, NH), 8,25 (s, 1H, NH), 8,18 (s, 1H, ArH), 7,85-7,76 (m, 2H, ArH), 7,34-7,28 (m, 2H, ArH), 7,20-7,15 (m, 1H, ArH), 6,67 (d, J = 9,1, 1H, ArH), 3,89 (d, J = 12,2, 2H, CH₂), 2,90-2,74 (m, 3H, CH, CH₂), 2,52-2,38 (m, 2H, CH₂), 2,21 (s, 3H, CH₃), 2,05 (s, 3H, CH₃), 1,04 (d, J = 6,0, 3H, CH₃).
- 65

- II-56: (R)-5-(2-(6-(4-(ciclopropilmetil)-3-metilpiperazin-1-il)piridin-3-ilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona
- 5 $C_{26}H_{30}N_8O_2$. EM (ESI) m/z 487,62 (M+1)⁺. RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 8,69 (s, 1H, NH), 8,26 (s, 1H, NH), 8,23 (s, 1H, NH), 8,19 (s, 1H, ArH), 7,84-7,76 (m, 2H, ArH), 7,34-7,28 (m, 2H, ArH), 7,20-7,14 (m, 1H, ArH), 6,67 (d, J = 9,5, 1H, ArH), 3,79 (d, J = 12,1, 2H, CH₂), 3,52 (d, J = 13,3, 2H, CH₂), 3,06-2,84 (m, 3H, CH, CH₂), 2,62-2,42 (m, 2H, CH₂), 2,21 (s, 3H, CH₃), 2,08 (s, 3H, CH₃), 1,02 (d, J = 5,5, 3H, CH₃), 0,89-0,78 (m, 1H, CH), 0,50-0,37 (m, 2H, CH₂), 0,12-0,02 (m, 2H, CH₂).
- 10 II-57: (R)-5-(5-metil-2-(6-(3-metil-4-(2,2,2-trifluoroacetil)piperazin-1-il)piridin-3-ilamino)pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona
- 15 $C_{24}H_{23}F_3N_8O_3$. EM (ESI) m/z 529,53 (M+1)⁺. RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 8,74 (s, 1H, NH), 8,28 (s, 1H, ArH), 8,12 (s, 1H, NH), 7,85 (s, 1H, NH), 7,84-7,77 (m, 2H, ArH), 7,35-7,28 (m, 2H, ArH), 7,19-7,16 (m, 1H, ArH), 6,74-6,68 (m, 1H, ArH), 4,21-3,54 (m, 7H, CH, 3CH₂), 2,21 (s, 3H, CH₃), 2,05 (s, 3H, CH₃), 1,20 (d, J = 6,8, 3H, CH₃).
- 20 II-58: (R)-2-metil-4-(5-(5-metil-4-(2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]oxazol-5-ilamino)pirimidin-2-ilamino)piridin-2-il)piperazin-1-ilfosfonato de dietilo
- 25 $C_{26}H_{33}N_8O_5P$. EM (ESI) m/z 569,03 (M+1)⁺. RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 12,01 (s, 1H, NH), 11,67 (s, 1H, NH), 8,15 (s, 1H, ArH), 7,79 (s, 1H, ArH), 7,70-7,67 (m, 1H, ArH), 7,28-7,20 (m, 2H, ArH), 6,74-6,71 (m, 1H, ArH), 6,61-6,54 (m, 1H, ArH), 3,96-3,54 (m, 11H, CH, 5CH₂), 2,48 (s, 3H, CH₃), 2,08 (s, 3H, CH₃), 1,24-1,08 (m, 6H, 2CH₃).
- 30 II-59: 5-(2-(6-(4,4-difluoropiperidin-1-il)piridin-3-ilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona
- 35 $C_{22}H_{21}F_2N_7O_2$. EM (ESI) m/z 454,02 (M+1)⁺. RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 8,84 (s, 1H, NH), 8,40 (s, 1H, NH), 8,27 (s, 1H, ArH), 8,11 (s, 1H, ArH), 7,83-7,80 (m, 1H, ArH), 7,29-7,17 (m, 2H, ArH), 6,81 (d, J = 9,1, 1H, ArH), 6,54 (s, 1H, ArH), 3,68-3,48 (m, 4H, 2CH₂), 2,06 (s, 3H, CH₃), 1,98-1,87 (m, 4H, 2CH₂).
- 40 II-60: 5-(2-(6-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)piridin-3-ilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona
- 45 $C_{24}H_{27}N_7O_2$. EM (ESI) m/z 446,54 (M+1)⁺. RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 11,58 (s, 1H, NH), 8,94 (s, 1H, NH), 8,59 (s, 1H, NH), 8,16 (s, 1H, ArH), 8,11 (s, 1H, ArH), 7,78 (s, 1H, ArH), 7,27-7,17 (m, 2H, ArH), 6,71 (d, J = 8,8, 1H, ArH), 6,53 (s, 1H, ArH), 3,68-3,08 (m, 4H, 2CH₂), 2,06 (s, 3H, CH₃), 1,47-1,18 (m, 4H, 2CH₂), 0,93 (s, 6H, 2CH₃).
- 50 II-61: 5-(2-(6-(3,8-diaza-biciclo[3.2.1]octan-3-il)-5-metilpiridin-3-ilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona
- 55 $C_{24}H_{26}N_8O_2$. EM (ESI) m/z 459,09 (M+1)⁺. RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 9,01 (s, 1H, NH), 8,36 (s, 1H, NH), 8,28 (s, 1H, ArH), 8,22 (s, 1H, NH), 7,90 (s, 1H, ArH), 7,84 (s, 1H, ArH), 7,42-7,14 (m, 3H, ArH), 3,08-2,95 (m, 6H, 2CH, 2CH₂), 2,06 (s, 3H, CH₃), 2,03 (s, 3H, CH₃), 1,90-1,86 (m, 4H, 2CH₂).
- 60 II-62: 5-(5-metil-2-(5-metil-6-(8-acetil)-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]octan-3-il)piridin-3-ilamino)pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona
- 65 $C_{26}H_{28}N_8O_4$. EM (ESI) m/z 516,82 (M+1)⁺.
- 70 II-63: 5-(5-metil-2-(5-metil-6-(8-(2,2,2-trifluoroacetil)-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]octan-3-il)piridin-3-ilamino)pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona
- 75 $C_{26}H_{25}F_3N_8O_3$. EM (ESI) m/z 555,25 (M+1)⁺. RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 11,57 (s, 1H, NH), 9,06 (s, 1H, NH), 8,49 (s, 1H, NH), 8,17 (s, 1H, ArH), 7,88 (s, 1H, ArH), 7,84 (s, 1H, ArH), 7,31-7,16 (m, 3H, ArH), 3,65-3,38 (m, 6H, 2CH, 2CH₂), 2,07 (s, 3H, CH₃), 2,05 (s, 3H, CH₃), 2,04-1,95 (m, 4H, 2CH₂).
- 80 II-64: 5-(5-metil-2-(5-metil-6-(8-metil-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]octan-3-il)piridin-3-ilamino)pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona
- 85 $C_{25}H_{28}N_8O_2$. EM (ESI) m/z 473,19 (M+1)⁺.
- 90 II-65: 3-(3-metil-5-(5-metil-4-(2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]oxazol-5-ilamino)pirimidin-2-ilamino)piridin-2-il)-8-azablicclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *tert*-butilo
- 95 $C_{30}H_{35}N_7O_4$. EM (ESI) m/z 558,13 (M+1)⁺. RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 11,57 (s, 1H, NH), 9,02 (s, 1H, NH), 8,37 (s, 1H, ArH), 8,35 (s, 1H, NH), 7,89 (s, 1H, ArH), 7,86 (s, 1H, ArH), 7,35-7,15 (m, 2H, ArH), 6,53 (s, 1H, ArH), 3,66-3,44 (m, 3H, 3CH), 2,07 (s, 3H, CH₃), 2,04 (s, 3H, CH₃), 1,96-1,77 (m, 8H, 4CH₂), 1,40 (s, 9H, 3CH₃).

II-66: 5-(2-(6-(8-aza-biciclo[3.2.1]octan-3-il)-5-metilpiridin-3-ilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona

C₂₅H₂₇N₇O₂. EM (ESI) m/z 457,53 (M+1)⁺.

II-67: 5-(2-(6-(8-(ciclopropilmetil)-8-aza-biciclo[3.2.1]octan-3-il)-5-metilpiridin-3-ilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona

C₂₉H₃₃N₇O₂. EM (ESI) m/z 512,16 (M+1)⁺.

II-68: 3-(3-metil-5-(5-metil-4-(2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]oxazol-5-ilamino)pirimidin-2-ilamino)piridin-2-il)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de metilo

C₂₇H₂₉N₇O₄. EM (ESI) m/z 516,16 (M+1)⁺. RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 9,07 (s, 1H, NH), 8,45 (s, 1H, NH), 8,36 (s, 1H, NH), 8,26 (s, 1H, ArH), 7,91 (s, 1H, ArH), 7,81 (s, 1H, ArH), 7,31-7,18 (m, 3H, ArH), 3,63 (s, 3H, CH₃), 3,45-3,20 (m, 3H, 3CH), 2,07 (s, 3H, CH₃), 2,05 (s, 3H, CH₃), 2,23-1,97 (m, 8H, 4CH₂).

II-69: 5-(5-metil-2-(5-metil-6-(8-(2,2,2-trifluoroacetil)-8-aza-biciclo[3.2.1]octan-3-il)piridin-3-ilamino)pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona

C₂₇H₂₆F₃N₇O₃. EM (ESI) m/z 554,14 (M+1)⁺.

II-70: (R)-5-(2-(6-(4-isopropil-3-metilpiperazin-1-il)piridin-3-ilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona

C₂₅H₃₀N₈O₂. EM (ESI) m/z 475,09 (M+1)⁺. RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 8,68 (s, 1H, NH), 8,26 (s, 1H, NH), 8,23 (s, 1H, NH), 8,17 (s, 1H, ArH), 7,79 (s, a, 2H, ArH), 7,30 (s, a, 2H, ArH), 7,18-7,15 (m, 1H, ArH), 6,65 (d, J = 9,8, 1H, ArH), 3,91-3,80 (m, 1H, CH), 3,58-3,09 (m, 5H, CH, 2CH₂), 2,81-2,70 (m, 2H, CH₂), 2,05 (s, 3H, CH₃), 1,04 (d, J = 6,5, 6H, 2CH₃), 0,83 (d, J = 6,5, 3H, CH₃).

II-71: 5-(5-metil-2-(6-(pirrolidin-1-il)piridin-3-ilamino)pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona

RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 11,68 (s, 1H), 9,97 (s, 1H), 9,51 (s, 1H), 8,05-7,91 (m, 3H), 7,32-7,19 (m, 3H), 6,96 (s, a, 1H), 3,48 (t a, J = 6,1, 4H), 2,18 (s, 3H), 2,05 (t a, J = 6,1, 4H); LRMS (M+) m/z 403,99.

II-72: 7-metil-5-(5-metil-2-(6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-ilamino)pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona

RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 11,52 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,84 - 7,81 (m, 2H), 7,27 (s, 1H), 7,13 (s, 1H), 6,77 (d, J = 9,3, 1H), 3,37 (m, 4H, solapado con H₂O), 2,93 (s, 3H), 2,58 - 2,47 (m, 4H, solapado con DMSO), 2,32 (s, 3H), 2,11 (s, 3H); LRMS (M+) m/z 447,11.

II-73: 7-metil-5-(5-metil-2-(6-morfolinopiridin-3-ilamino)pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona

RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 11,67 (s, 1H), 9,97 (s, 1H), 9,61 (s, 1H), 8,15 (d, J = 2,2, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,59 (d a, J = 8,6, 1H), 7,13 (s, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,86 (d, J = 8,6, 1H), 3,74 - 3,71 (m, 4H), 3,45 - 3,42 (m, 4H), 2,30 (s, 3H), 2,17 (s, 3H); LRMS (M+) m/z 434,07.

II-74: 5-(2-(6-(ciclopropilmetilamino)piridin-3-ilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona

RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 11,68 (s, 1H), 9,86 (s, 1H), 9,32 (s, 1H), 8,33 (s a, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,84 (d, J = 8,4, 1H), 7,32 - 7,29 (m, 3H), 6,94 (d, J = 8,4, 1H), 3,17 (d a, J = 7,0, 2H), 2,17 (s, 3H), 1,19 - 1,10 (m, 1H), 0,60 - 0,54 (m, 2H), 0,33 - 0,29 (m, 2H); LRMS (M+) m/z 404,04.

II-75: 7-fluoro-5-(5-metil-2-(6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-ilamino)pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona

RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 11,93 (s a, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,42-8,37 (m, 2H), 7,94-7,91 (m, 2H), 7,65 (d, J = 13,6, 1H), 7,22 (s, 1H), 6,87 (d, J = 9,3, 1H), 3,20 - 2,94 (m, 8H), 2,72 (s a, 3H), 2,12 (s, 3H); LRMS (M+) m/z 451,00.

II-76: 7-fluoro-5-(5-metil-2-(6-morfolinopiridin-3-ilamino)pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona

RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 12,11 (s, 1H), 10,07 (s, 1H), 9,64 (s, 1H), 8,15 (s a, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,66 (d a, J = 8,2, 1H), 7,43 - 7,40 (m, 1H), 7,16 (s, 1H), 6,94 (d, J = 9,4, 1H), 3,83 - 3,62 (m, 4H), 3,57 - 3,36 (m, 4H), 2,18 (s, 3H); LRMS (M+) m/z 438,07.

II-77: 5-(2-(5-bromopiridin-3-ilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona

ES 2 555 491 T3

RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 11,86 (s a, 1H), 9,50 (s, 1H), 9,12 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,01 (s a, 1H), 7,43 - 7,38 (m, 3H), 7,23 (s a, 1H), 2,37 (s, 3H); LRMS (M+) m/z 414,86.

5 II-79: N-(5-(5-metil-4-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]oxazol-5-ilamino)pirimidin-2-ilamino)piridin-2-il)metan-sulfonamida

RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 9,08 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,91 (d, J = 8,9, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,25 (s, 2H), 6,79 (d, J = 8,9, 1H), 3,28 (s, 3H), 3,17 (s, 3H), 2,10 (s, 3H).

10 II-80: 5-(2-(6-(3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)piridin-3-ilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona

RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 11,56 (s, 1H), 9,79 (s a, 1H), 8,73 (s a, 1H), 8,37 (s a, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,77 (d, J = 8,2, 1H), 7,31 (d, J = 9,3, 2H), 7,29 (s, 1H), 7,17 (d, J = 8,2, 1H), 6,42 (d, J = 9,3, 1H).

15 II-81: N-(1-(5-(5-metil-4-(2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]oxazol-5-ilamino)pirimidin-2-ilamino)piridin-2-il)pirrolidin-3-il)acetamida

20 RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 11,65 (s, 1H), 9,75 (s a, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,02 (s a, 1H), 7,81 (s a, 2H), 7,26-7,22 (m, 4H), 6,84 - 6,62 (m, 1H), 4,35 (dd, J = 8,9, 4,5, 1H), 2,20 - 2,12 (m, 2H), 2,12 (s, 3H), 1,98 - 1,88 (m, 2H), 1,82 - 1,77 (m, 2H), 1,81 (s, 3H).

II-82: 5-(2-(6-(3-(dietilamino)pirrolidin-1-il)piridin-3-ilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona

25 RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 11,67 (s, 1H), 9,61 (s, 1H), 9,15 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,65 (d, J = 8,7, 1H), 7,23 (d, J = 12,1, 2H), 7,21 (s, 1H), 6,50 (d, J = 8,7, 1H), 4,08 (dd, J = 14,8, 7,2, 1H), 3,84 (t, J = 9,1, 1H), 3,60 (t, J = 9,1, 1H), 3,47-3,16 (m, 4H), 2,53 - 2,37 (m, 2H), 2,22 - 2,04 (m, 2H), 2,10 (s, 3H), 1,24 (t, J = 7,0, 6H).

30 II-83: 2,2,2-trifluoro-N-(1-(5-(5-metil-4-(2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]oxazol-5-ilamino)pirimidin-2-ilamino)piridin-2-il)pirrolidin-3-il)acetamida

35 RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 9,68 (s a, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,80 (d, J = 8,9, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,21 (d, J = 8,5, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,03 (d, J = 8,5, 1H), 6,32 (d, J = 8,9, 1H), 4,43 (s a, 1H), 3,62 (dd, J = 10,8, 6,5, 1H), 3,45 (dd, J = 10,8, 6,5, 1H), 2,22 (dd, J = 12,9, 7,0, 2H), 2,05 (s, 3H), 2,06 - 1,93 (m, 2H).

35 II-84: 5-(5-metil-2-(6-(3-morfolinopirrolidin-1-il)piridin-3-ilamino)pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona

II-85: 5-(2-(6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-ilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona

40 RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 11,49 (s, 1H), 9,37 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,67 (d, J = 8,7, 1H), 7,22 (d, J = 8,5, 1H), 7,11 (s, 1H), 7,09 (d, J = 8,5, 2H), 6,71 (d, J = 8,7, 1H), 4,20 (s a, 2H), 3,48 (s a, 2H), 3,05 (s a, 4H), 2,85 (s, 3H).

45 II-86: 1-(5-(5-metil-4-(2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]oxazol-5-ilamino)pirimidin-2-ilamino)piridin-2-il)pirrolidin-3-ilcarbamato de *terc*-butilo

45 RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 8,51 (d, J = 9,2, 1H), 8,14 (s, 2H), 7,75 (s, 2H), 7,26 (s, 2H), 7,09 - 7,03 (m, 1H), 6,27 (d, J = 8,7, 1H), 4,16-3,93 (m, -1H), 2,07 - 1,99 (m, 5H), 1,85 (dd, J = 12,1, 7,1, 2H), 1,38 (s, 9H).

50 II-87: (S)-metil(1-(5-(5-metil-4-(2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]oxazol-5-ilamino)pirimidin-2-ilamino)piridin-2-il)piperidin-3-il)carbamato de *terc*-butilo

55 RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 11,70 (s, 1H), 9,95 (s, 1H), 9,65 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,57 (d, J = 7,8, 1H), 7,21 (d, J = 7,3, 2H), 7,20 (s, 1H), 6,88 (d, J = 7,8, 1H), 4,14 (t, J = 11,2, 2H), 2,88 (t, J = 12,2, 1H), 2,75 (s, 3H), 2,74 (d, J = 12,2, 1H), 2,63 (t, J = 5,6, 1H), 2,13 (s, 3H), 1,74 (t a, J = 10,5, 4H), 1,39 (s, 9H).

55 II-88: (R)-5-(5-metil-2-(6-(3-(metilamino)piperidin-1-il)piridin-3-ilamino)pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona

60 RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 8,55 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,81 (d, J = 8,9, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,14 (s, 1H), 7,10 (d, J = 8,5, 1H), 6,96 (d, J = 8,5, 1H), 6,63 (d, J = 8,9, 1H), 4,09 (d, J = 11,6, 1H), 3,89 (d, J = 11,6, 1H), 2,79-2,69 (m, 1H), 2,54 - 2,47 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,05 (s, 3H), 1,89 (d, J = 13,6, 1H), 1,67 (d, J = 13,6, 1H), 1,42 (d, J = 13,6, 1H), 1,25 - 1,13 (m, 2H).

II-89: (R)-5-(2-(6-(3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)piridin-3-ilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona

65 II-90: (S)-5-(2-(6-(3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)piridin-3-ilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona

II-91: (R)-metil(1-(5-(5-metil-4-(2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]oxazol-5-ilamino)pirimidin-2-ilamino)piridin-2-il)piperidin-3-il) carbamato de *terc*-butilo

5 RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 8,66 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,84 (d, J = 9,1, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,26 (d, J = 8,5, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,09 (d, J = 8,5, 1H), 6,67 (d, J = 9,1, 1H), 4,09-3,99 (m, 2H), 2,73 (s, 3H), 2,61 -2,39 (m, 3H), 2,04 (s, 3H), 1,71 (d, J = 12,4, 3H), 1,38 (ap. s, 10H).

II-92: (R)-5-(5-metil-2-(6-(3-(metilamino)piperidin-1-il)piridin-3-ilamino)pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol- 2(3H)-ona

10 RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 8,73 (s, 1H), 8,28 (ap. s, 2H), 7,84 (d, J = 9,2, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,34 (d, J = 8,6, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,18 (d, J = 8,6, 1H), 6,75 (d, J = 9,2, 1H), 4,02 (d, J = 10,4, 1H), 3,62 (d, J = 10,4, 1H), 3,16-3,02 (m, 3H), 2,58 (s, 3H), 2,05 (s, 3H), 1,97 (d, J = 11,0, 1H), 1,74 (d, J = 11,5, 2H), 1,52 (dd, J = 17,1,8,8, 2H).

15 II-94: 5-(2-(6-(3-(ciclopropilmetilamino)pirrolidin-1-il)piridin-3-ilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol - 2(3H)-ona

II-95: (S)-5-(2-(6-((1-bencilpiperidin-3-il)(metil)amino)piridin-3-ilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol - 2(3H)-ona

20 II-96: 1-etil-3-(1-(5-(5-metil-4-(2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]oxazol-5-ilamino)pirimidin-2-ilamino)piridin-2-il)pirrolidin -3-il)urea

II-97: 1-*terc*-butil-3-(1-(5-(5-metil-4-(2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]oxazol-5-ilamino)pirimidin-2-ilamino)piridin-2-il)pirrolidin -3-il)urea

25 II-98: 1-bencil-3-(1-(5-(5-metil-4-(2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]oxazol-5-ilamino)pirimidin-2-ilamino)piridin-2-il)pirrolidin-3 -il)urea

30 II-99: (S)-5-(2-(6-(1-bencilpiperidin-3-ilamino)piridin-3-ilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona

II-100: (S)-5-(2-(6-((1-bencilpiperidin-3-il)(metil)amino)piridin-3-ilainino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol- 2(3H)-ona

35 II-101: N-(1-(5-(5-metil-4-(2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]oxazol-5-ilamino)pirimidin-2-ilamino)piridin-2-il)pirrolidin-3-il)ciclo- propanocarboxamida

II-102: N-(1-(5-(5-metil-4-(2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]oxazol-5-ilamino)pirimidin-2-ilamino)piridin-2-il)pirrolidin-3-il)piva- lamida

40 II-103: (S)-5-(5-metil-2-(6-(metil(piperidin-3-il)amino)piridin-3-ilamino)pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona

II-104: (S)-5-(5-metil-2-(6-(piperidin-3-ilamino)piridin-3-ilamino)pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona

45 II-105: (S)-5-(2-(6-(1-bencilpiperidin-3-ilamino)piridin-3-ilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona

II-106: (R)-5-(2-(6-((1-bencilpiperidin-3-il)(metil)amino)piridin-3-ilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol - 2(3H)-ona

50 II-107: (R)-5-(5-metil-2-(6-(piperidin-3-ilamino)piridin-3-ilamino)pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona

II-108: (R)-5-(5-metil-2-(6-(metil(piperidin-3-il)amino)piridin-3-ilainino)pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona

55 II-109: N4-(benzo[d]oxazol-2(3H)-ona-5-il)-5-metil-N2-[2-((1S,4S)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)-3-trifluorometilpiridin-5-il]-2,4-pirimidindiamina

RMN ¹H (DMSO d₆, 300 MHz): δ 8,99 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,23 (m, 2H), 7,15 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 4,46 (s, 1H), 3,48 (a, 1H), 3,42 (d, 1H, J = 9,6 Hz), 3,30 (d, 1H, J = 9,3 Hz), 2,79 (s, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,08 (s, 3H), 1,84 (d, 1H, J = 10,2 Hz), 1,68 (d, 1H, J = 8,7 Hz); CLEM (m/z): 513 (M+H).

60 II-110: N4-(benzo[d]oxazol-2(3H)-ona-5-il)-N2-[2-(4-etilpiperazin-1-il)-3-trifluorometilpiridin-5-il]-5-metil-2,4-pirimidin- diamina

RMN ¹H (DMSO d₆, 300 MHz): δ 11,45 (s, 1H), 9,33 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,40 (d, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,19 (m, 2H), 3,00 (t, 4H), 2,10 (s, 3H), 1,05 (t, 3H, J = 6,6 Hz); CLEM (m/z): 515 (M+H).

65

ES 2 555 491 T3

- 5 II-111: N4-(benzo[d]oxazolin-2(3H)-ona-5-il)-N2-[3-fluoro-2-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-5-il]-5-metil-2,4-pirimidin-diamina
- RMN ¹H (DMSO d₆, 300 MHz): δ 11,52 (a, 1H), 9,10 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,96 (d, 1H, J = 15,9 Hz), 7,85 (s, 1H), 7,21 (m, 3H), 3,19 (t, 4H), 2,49 (s, 4H), 2,24 (s, 3H), 2,08 (s, 3H); CLEM (m/z): 451 (M+H).
- 10 II-112: N4-(benzo[d]oxazolin-2(3H)-ona-5-il)-N2-[2-[(8S)-1,4-diazabicyclo[4.3.0]nonano-1-il]-3-fluoropiridin-5-il]-5-metil-2,4-pirimidin-diamina
- RMN ¹H (DMSO d₆, 300 MHz): δ 11,51 (a, 1H), 9,09 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,95 (dd, 1H, J = 15,9 Hz), 7,85 (s, 1H), 7,21 (m, 3H), 3,73 (d, 1H, J = 11,1 Hz), 3,61 (d, 1H, J = 12,6 Hz), 2,99 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 2,84 (t, 1H, J = 11,4 Hz), 2,54 (a, 1H), 2,08 (m, 6H), 1,68 (m, 2H), 1,34 (m, 2H); CLEM (m/z): 477 (M+H).
- 15 II-113: N4-(benzo[d]oxazolin-2(3H)-ona-5-il)-N2-[2-[(8R)-1,4-diazabicyclo[4.3.0]nonano-1-il]-3-fluoropiridin-5-il]-5-metil-2,4-pirimidin-diamina
- CLEM (m/z): 477 (M+H).
- 20 II-114: N4-(benzo[d]oxazolin-2(3H)-ona-5-il)-N2-[2-(4-etilpiperazin-1-il)-3-fluoropiridin-5-il]-5-metil-2,4-pirimidin-diamina
- RMN ¹H (DMSO d₆, 300 MHz): δ 11,67 (s, 1H), 10,18 (a, 1H), 9,50 (a, 2H), 8,04 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,76 (d, 1H, J = 13,2 Hz), 7,26 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,18 (m, 2H), 3,87 (d, 2H, J = 9,6 Hz), 3,54 (d, 2H, J = 8,1 Hz), 3,20-3,09 (m, 6H), 2,13 (s, 3H), 1,24 (t, 3H, J = 7,5 Hz); RMN ¹⁹F (DMSO d₆, 282 MHz): 8-143,33; CLEM (m/z): 465 (M+H).
- 25 II-115: N4-(benzo[d]oxazolin-2(3H)-ona-5-il)-N2-[3-ciano-2-((1S,4S)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)piridin-5-il]-5-metil-2,4-pirimidin-diamina
- RMN ¹H (DMSO d₆, 300 MHz): δ 11,60 (s, 1H), 9,86 (a, 1H), 9,45 (a, 2H), 8,34 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,25 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 7,15 (m, 2H), 4,90 (s, 1H), 4,36 (s, 1H), 3,92 (d, 1H, J = 12,9 Hz), 3,72 (d, 1H, J = 11,1 Hz), 3,70 (m, 1H), 3,15 (d, 1H), 2,87 (d, 3H, J = 4,8 Hz), 2,12 (s, 5H); CLEM (m/z): 470 (M+H).
- 30 II-116: N2-[3-cloro-2-(4-metilpiperazino)piridin-5-il]-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidin-diamina
- RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 9,17 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,25 (d, 1H), 8,21 (m, 2H), 7,86 (s, 1H), 7,20 (m, 3H), 3,05 (a, 4H), 2,42 (s a, 4H), 2,20 (s, 3H), 2,08 (s, 3H); CLEM: pureza: 94,13 %; EM (m/e): 467,23 (M+H).
- 35 II-117: 5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-N2-[2-(1,3,5-trimetil-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-7-il)piridin-5-il]-2,4-pirimidin-diamina
- RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 11,62 (s, 1H), 10,01 (a, 1H), 9,66 (a, 1H), 8,50 (a, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,26 (d, J = 9,0, 2H), 7,09 (d, 1H), 6,97 (d, J = 9,6, 1H), 3,96 (d, J = 12,0, 2H), 3,38 (d, J = 12,9, 2H), 2,83 (t, 2H), 2,66 (d, J = 4,5, 3H), 2,13 (s, 3H), 1,48 (c, J = 14,0, 2H), 1,00 (s, 8H); CLEM: pureza: 91,39 %; EM (m/e): 501,38 (M+H).
- 40 II-118: N2-[3-cloro-2-(3-etil-3,7-diazabicyclo[3.3.0]octan-7-il)piridin-5-il]-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidin-diamina
- RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 11,62 (s, 1H), 9,95 (a, 1H), 9,60 (a, 1H), 9,45 (a, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,86 (m, 2H), 7,24 (d, 1H), 7,14 (m, 2H), 3,88 (a, 2H), 3,58 (d, J = 11,1, 2H), 3,41 (m, 2H), 3,21 (t, 2H), 3,13 (t, 2H), 2,96 (m, 1H), 2,74 (m, 1H), 2,12 (s, 3H), 1,21 (t, J = 6,9, 3H); CLEM: pureza: 94,05 %; EM (m/e): 507,33 (M+H).
- 50 II-119: N2-[2-(3-etil-3,7-diazabicyclo[3.3.0]octan-7-il)-3-trifluorometilpiridin-5-il]-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidin-diamina
- RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 11,58 (s, 1H), 9,98 (a, 1H), 9,72 (a, 1H), 9,53 (a, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,18 (m, 3H), 3,89 (a, 2H), 3,38 - 3,15 (m, 6H), 2,98 (m, 2H), 2,69 (m, 2H), 2,12 (s, 3H), 1,21 (t, J = 7,2, 3H); CLEM: pureza: 88,57 %; EM (m/e): 541,37 (M+H).
- 60 II-120: 5-metil-N2-[2-(3-metil-3,7-diazabicyclo[3.3.0]octan-7-il)piridin-5-il]-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il) - 2,4-pirimidin-diamina
- RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 11,68 (s, 1H), 9,84 (a, 2H), 8,02 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,60 (a, 1H), 7,21 (m, 3H), 6,61 (a, 1H), 3,85 (a, 2H), 3,58 - 3,44 (m, 4H), 3,30 (a, 2H), 3,08 (s, 2H), 2,82 (m, 3H), 2,12 (s, 3H); CLEM: pureza: 95,06 %; EM (m/e): 459,33 (M+H).
- 65

ES 2 555 491 T3

- II-121: 5-metil-N2-[2-(octahidroisindol-1-il)piridin-5-il]-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidin-diamina
- 5 RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 11,59 (s, 1H), 9,71 (a, 1H), 8,05 (a, 1H), 7,83 (s, 2H), 7,26 (s, 1H), 7,22 (m, 2H), 6,84 (a, 1H), 3,44 (m, 2H), 3,31 (m, 2H), 2,36 (s, 2H), 2,12 (s, 3H), 1,59 (m, 2H), 1,39 (m, 6H); CLEM: pureza: 92,74 %; EM (m/e): 458,30 (M+H).
- II-122: N2-[3-cloro-2-(octahidroisindol-1-il)piridin-5-il]-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidin-diamina
- 10 RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 11,49 (a, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,21 (s, 2H), 7,17 (d, J = 9,3, 1H), 3,46 (m, 2H), 3,40 (m, 2H), 2,17 (s, 2H), 2,07 (s, 3H), 1,52 (m, 4H), 1,35 (m, 4H); CLEM: pureza: 84,77 %; EM (m/e): 492,27 (M+H).
- 15 II-123: N2-(2-metoxipiridin-5-il)-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidin-diamina
- RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 11,71 (s, 1H), 9,98 (s, 1H), 9,62 (s, 1H), 8,08 (d, J = 2,7, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,71 (dd, J = 9,0, 2,7, 1H), 7,24 (d, J = 8,4, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,16 (d, J = 8,7, 1H), 6,75 (d, J = 9,0, 1H), 3,79 (s, 3H), 2,13 (s, 3H); CLEM: pureza: 97,58 %; EM (m/e): 365,23 (M+H).
- 20 II-124: N2-[2-(S-1,4-diazabicyclo[4.3.0]nonan-4-il)-3-trifluorometilpiridin-5-il]-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidin-diamina
- 25 RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 11,53 (s, 1H), 10,06 (a, 1H), 9,94 (a, 1H), 9,61 (a, 1H), 9,08 (a, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,19 (m, 3H), 3,82 (m, 1H), 3,65 (m, 2H), 3,44 (m, 2H), 3,24 (m, 2H), 3,10 (m, 2H), 2,12 (s, 3H), 2,03 (m, 4H); RMN ¹⁹F (282 MHz, DMSO) δ -76,17; CLEM: pureza: 97,06 %; EM (m/e): 527,32 (M+H).
- II-125: N2-[2-(1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonan-4-il)-3-fluoropiridin-5-il]-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidin-diamina
- 30 RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 11,66 (s, 1H), 10,14 (s, 2H), 9,61 (a, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,65 (d, J = 14,1, 1H), 7,26 (d, J = 8,4, 1H), 7,17 (s, 1H), 7,13 (d, J = 8,7, 1H), 4,19 (s, 1H), 3,76 (t, J = 5,1, 2H), 3,46 (s, 2H), 3,38 (t, 4H), 2,13 (s, 3H), 2,06 (m, 4H); RMN ¹⁹F (282 MHz, DMSO) δ -144,17; CLEM: pureza: 97,39 %; EM (m/e): 477,30 (M+H).
- 35 II-126: N2-[2-(4R-hidroxi-2-metilideno-pirrolidin-1-il)piridin-5-il]-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidin-diamina
- [0856] RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 9,44 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,95 (d, J = 7,2, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,20 (d, J = 9,0, 1H), 6,83 (s, 1H), 5,24 (m, 1H), 4,40 (m, 3H), 4,22 (m, 1H), 3,56 (m, 1H), 2,06 (s, 3H), 1,95 (m, 1H), 1,79 (m, 1H); CLEM: pureza: 87,05 %; EM (m/e): 432,35 (M+H).
- 40 II-127: 5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-N2-[2-(cis-3,4,5-trimetilpiperazino)piridin-5-il]-2,4-pirimidin-diamina
- 45 RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 11,68 (s, 1H), 10,01 (a, 1H), 9,69 (a, 1H), 9,32 (a, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,60 (d, J = 8,4, 1H), 7,24 (d, J = 8,7, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,14 (d, 1H), 6,95 (d, J = 9,6, 1H), 4,37 (d, J = 12,6, 2H), 3,29 (a, 2H), 2,85 (d, J = 4,8, 3H), 2,13 (s, 3H), 1,37 (d, J = 6,3, 6H); CLEM: pureza: 93,68 %; EM (m/e): 461,33 (M+H).
- II-128: N2-[2-(1,4-diazabicyclo[4.4.0]decan-4-il)piridin-5-il]-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidin-diamina
- 50 RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 11,70 (s, 1H), 10,07 (s, 1H), 9,71 (s, 1H), 9,56 (a, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,61 (d, J = 9,0, 1H), 7,24 (d, J = 8,7, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,14 (d, J = 8,1, 1H), 6,92 (d, J = 9,0, 1H), 4,35 (m, 2H), 3,45 (t, J = 11,7, 2H), 3,05 (m, 4H), 2,81 (t, J = 12,6, 1H), 2,13 (s, 3H), 1,82 (m, 4H), 1,49 (t, 2H); CLEM: pureza: 95,73 %; EM (m/e): 473,33 (M+H).
- 55 II-129: 5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-N2-[2-(trans-2,4,5-trimetilpiperazino)piridin-5-il]-2,4-pirimidin-diamina
- 60 RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 11,71 (s, 1H), 9,93 (a, 1H), 9,74 (a, 2H), 8,03 (s, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,58 (d, J = 7,5, 1H), 7,18 (m, 3H), 6,83 (d, J = 8,4, 1H), 4,66 (m, 1H), 4,19 (d, J = 14,7, 1H), 3,66 (m, 1H), 3,26 (m, 2H), 2,86 (d, 1H), 2,78 (d, 3H), 2,13 (s, 3H), 1,22 (d, J = 6,6, 3H), 1,16 (d, J = 6,6, 3H); CLEM: pureza: 91,43 %; EM (m/e): 461,38 (M+H).
- 65 II-130: N2-[2-(trans-2,5-dimetilpiperazino)piridin-5-il]-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidin-diamina

RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 11,73 (s, 1H), 10,07 (s, 1H), 9,71 (s, 1H), 8,82 (a, 2H), 8,04 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,58 (d, J = 9,9, 1H), 7,22 (d, J = 8,7, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,14 (d, J = 9,0, 1H), 6,82 (d, J = 9,3, 1H), 4,46 (s, 1H), 3,89 (d, J = 13,8, 1H), 3,66 (s, 1H), 3,30 (a, 1H), 3,28 (d, J = 14,1, 1H), 3,08 (d, J = 11,4, 1H), 2,13 (s, 3H), 1,26 (d, J = 6,3, 3H), 1,13 (d, J = 6,6, 3H); CLEM: pureza: 94,96 %; EM (m/e): 447,31 (M+H).

5 II-131: N2-[2-(cis-3,5-dimetilpiperazino)piridin-5-il]-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidin-diamina

10 RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 11,68 (s, 1H), 9,85 (a, 1H), 9,44(a, 1H), 9,00(d, 1H), 8,46 (d, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,64 (d, J = 8,1, 1H), 7,22 (m, 2H), 7,15 (d, J = 8,4, 1H), 6,90 (d, J = 9,6, 1H), 4,33 (d, J = 11,7, 2H), 3,27 (m, 2H), 2,68 (t, J = 12,3, 2H), 2,12 (s, 3H), 1,27 (d, J = 6,6, 6H); CLEM: pureza: 96,91 %; EM (m/e): 447,18 (M+H).

15 II-132: N2-[2-(R-1,4-diazabicyclo[4.3.0]nonan-4-il)piridin-5-il]-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina

RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 11,58 (s, 1H), 9,99(s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,80(s, 2H), 7,24 (m, 3H), 6,87 (m, 1H), 4,56 (m, 1H), 4,40 (m, 1H), 3,80 (m, 5H), 3,01 (m, 2H), 2,10 (s, 3H), 2,00 (m, 4H); CLEM: pureza: 95,82 %; EM (m/e): 459,25 (M+H).

20 II-133: 5-metil-N2-[2-(7-metil-2,7-diazaespiro[4,4]nonan-2-il)piridin-5-il]-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina

RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 11,64 (s, 1H), 9,90 (a, 1H), 8,02 (a, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,21 (s, 3H), 6,47 (a, 1H), 3,56 (m, 4H), 3,15 (m, 4H), 2,87 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 1,99 (m, 4H); CLEM: pureza: 95,44 %; EM (m/e): 473,27 (M+H).

25 II-134: 5-metil-N2-[2-(3S-metilmorfolin)piridin-5-il]-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidin-diamina

30 RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 11,52 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,25 (d, J = 4,5, 2H), 7,80 (d, J = 9,6, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,32 (d, J = 10,5, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,16 (d, J = 8,7, 1H), 6,60 (d, J = 9,0, 1H), 4,16 (d, 1H), 3,88 (d, J = 7,8, 1H), 3,63 (c, J = 10,2, 3H), 3,46 (t, J = 10,2, 1H), 2,94 (t, J = 12,3, 1H), 2,06 (s, 3H), 1,03 (d, J = 6,6, 3H); CLEM: pureza: 95,68 %; EM (m/e): 434,10 (M+H).

II-135: 5-metil-N2-[2-(2R-metilmorfolin)piridin-5-il]-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidin-diamina

35 RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 11,53 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,80 (d, J = 9,6, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,30 (d, J = 9,3, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,17 (d, J = 8,7, 1H), 6,67 (d, J = 8,4, 1H), 3,94 (d, J = 12,3, 1H), 3,85 (t, J = 11,4, 2H), 3,54 (t, J = 10,5, 2H), 2,67 (t, J = 12,3, 1H), 2,34 (t, J = 11,1, 1H), 2,06 (s, 3H), 1,14 (d, J = 5,7, 3H); CLEM: pureza: 80,08 %; EM (m/e): 434,10 (M+H).

40 II-136: N2-[2-(4-isopropilpiperazino)piridin-5-il]-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidin-diamina

45 RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 8,66 (s, 1H), 8,23 (s, 2H), 7,80 (d, J = 10,8, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,29 (d, J = 10,8, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,14 (d, J = 8,4, 1H), 6,64 (d, J = 9,3, 1H), 4,08 (a, 4H), 2,64 (p, J = 6,0, 1H), 2,06 (s, 3H), 0,98 (d, J = 6,6, 6H); CLEM: pureza: 93,75 %; EM (m/e): 461,32 (M+H).

II-137: N2-[2-(3-N,N-dimetilamino-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)piridin-5-il]-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina

50 RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 11,72 (s, 1H), 10,00 (a, 1H), 9,70 (a, 1H), 9,12 (a, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,26 (d, J = 8,4, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,13 (d, J = 9,3, 1H), 6,89 (d, 1H), 4,58 (s, 2H), 3,63 (s, 1H), 2,65 (d, J = 3,9, 6H), 2,13(s,3H), 1,94(m,4H), 1,78(d, J = 7,8,2H), 1,56(t, 2H); CLEM: pureza: 93,35 %; EM (m/e): 487,36(M+H).

55 II-138: 5-metil-N2-[2-(2S-metilmorfolin)piridin-5-il]-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidin-diamina

RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 11,52 (s, 1H), 8,77(s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,79 (m, 2H), 7,28 (m, 2H), 7,17 (d, J = 8,7, 1H), 6,67 (d, J = 9,0, 1H), 3,94 (d, J = 12,0, 1H), 3,86 (t, J = 11,4, 2H), 3,54 (t, J = 10,2, 2H), 2,67 (t, J = 12,0, 1H), 2,35 (t, J = 11,1, 1H), 2,07 (s, 3H), 1,14 (d, J = 6,0, 3H); CLEM: pureza: 94,46 %; EM (m/e): 434,20 (M+H).

60 II-139: 5-metil-N2-{2-[(1R,4R)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il]piridin-5-il}-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina

65 RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 11,56 (s, 1H), 8,96 (a, 1H), 8,65 (a, 1H), 8,12 (d, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,70(d, 1H), 7,27(s, 2H), 7,17 (d, J = 9,0, 1H), 6,48 (d, 1H), 4,72 (s, 1H), 4,61 (s, 1H), 3,74 (d, J = 7,5, 1H), 3,60 (d, J = 7,5, 1H), 3,41 (d, J = 9,6, 1H), 3,17 (d, J = 9,6, 1H), 2,07 (s, 3H), 1,86 (c, J = 9,3, 2H); CLEM: pureza: 96,51 %; EM (m/e): 432,22 (M+H).

- 5 II-140: N2-(2,3-dimetoxipiridin-5-il)-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina
 RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 11,70 (s, 1H), 9,50 (a, 2H), 7,75 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,27 (d, 1H), 7,23 (s, 2H), 6,80 (s, 1H), 3,59 (s, 3H), 3,30 (s, 3H), 2,13 (s, 3H); CLEM: pureza: 87,99 %; EM (m/e): 395,21 (M+H).
- 10 II-141: N2-(2-metoxi-3-metilpiridin-5-il)-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina
 RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 8,55 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,80 (s, 2H), 7,35 (s, 1H), 7,27 (d, J = 9,6, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,18 (d, J = 8,7, 1H), 3,17 (s, 3H), 2,06 (s, 3H), 1,92 (s, 3H); CLEM: pureza: 90,12 %; EM (m/e): 379,18 (M+H).
- 15 II-142: N2-[2-(2-hidroxi)etoxipiridin-5-il]-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina
 RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 11,57 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,96 (d, J = 9,3, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,29 (s, 2H), 7,18 (d, J = 8,4, 1H), 6,62 (d, J = 8,4, 1H), 4,78 (t, 1H), 4,15 (t, J = 5,1, 2H), 3,66 (c, J = 4,8, 2H), 2,07 (s, 3H); CLEM: pureza: 95,34 %; EM (m/e): 395,19 (M+H).
- 20 II-143: N2-[4-metil-2-(4-metilpiperazino)piridin-5-il]-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidin-diamina
 RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 11,68 (a, 1H), 9,63 (a, 2H), 8,00 (s, 1H), 7,73 (a, 1H), 7,16 (a, 2H), 6,89 (s, 1H), 4,36 (d, J = 9,0, 2H), 3,52 (d, 2H), 3,03 (d, 4H), 2,84 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 2,09 (s, 3H); CLEM: pureza: 90,64 %; EM (m/e): 447,27 (M+H).
- 25 II-144: N2-(2-isopropoxipiridin-5-il)-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina
 RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 11,75 (s, 1H), 10,10 (s, 1H), 9,76 (s, 1H), 8,05 (d, J = 2,7, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,66 (dd, J = 9,0, 2,7, 1H), 7,25 (d, J = 8,1, 1H), 7,15 (d, J = 12,0, 2H), 6,69 (d, J = 9,3, 1H), 5,13 (p, J = 6,0, 1H), 2,13 (s, 3H), 1,24 (d, J = 6,3, 6H); CLEM: pureza: 100 %; EM (m/e): 393,04 (M+H).
- 30 II-145: N2-[2-(2-metoxi)etoxipiridin-5-il]-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina
 RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 11,56 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,30 (d, J = 6,9, 2H), 7,96 (d, J = 7,8, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,30 (d, J = 7,5, 2H), 7,19 (d, J = 8,4, 1H), 6,63 (d, J = 8,4, 1H), 4,26 (t, J = 4,2, 2H), 3,60 (t, J = 4,5, 2H), 3,26 (s, 3H), 2,06 (s, 3H); CLEM: pureza: 85,13 %; EM (m/e): 409,26 (M+H).
- 35 II-146: N2-[2-(1-aminocarbonil-1-metil)etoxipiridin-5-il]-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidin-diamina
 CLEM: pureza: 98,61 %; EM (m/e): 436,25 (M+H).
- 40 II-147: N2-(2-metoxi-3-trifluorometilpiridin-5-il)-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidin-diamina
 CLEM: pureza: 96,93 %; EM (m/e): 433,22 (M+H).
- 45 II-148: N2-[2-(3-hidroxi)propoxipiridin-5-il]-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina
 CLEM: pureza: 85,08 %; EM (m/e): 409,29 (M+H).
- 50 II-149: N2-[2-(3-metoxi)propoxipiridin-5-il]-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina
 CLEM: pureza: 98,76 %; EM (m/e): 423,22 (M+H).
- 55 II-150: 5-(2-(6-(1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonan-4-il)-5-cloropiridin-3-ilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona
 II-151: ciclobutilamida del ácido 5-[5-Metil-4-(2-oxo-2,3-dihidro-benzoxazol-5-ilamino)-pirimidin-2-ilamino]-piridin -2-carboxílico
 60 RMN ¹H (DMSO, 300 MHz): δ 9,61 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,57 (d, J = 8,6, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,39 (d, J = 8,6, 1H), 8,33 (d, J = 11,1, 1H), 7,91 (d, J = 9,1, 1H), 7,76 (d, J = 8,7, 1H), 7,66 (d, J = 8,5, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,25 (s, 1H), 6,95 (d, J = 8,5, 1H), 4,39 (dt, J = 8,5, 16,9, 2H), 2,08 (s, 3H), 1,60 (m, 5H) ppm; EM (ES) 432 (M+H);
 65 II-152: N2-(5-metoxipiridin-3-il)-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina

ES 2 555 491 T3

RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 9,38 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,32 (m, 4H), 6,85 (s, 2H), 3,91 (s, 3H), 2,29 (s, 3H); CLEM: pureza: 100 %; EM (m/e): 365,37 (MH+).

5 II- 153: N2-(2,3-dimetilpiridin-5-il)-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina

RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 11,24 (a, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,28 (d, J = 7,5, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,21 (d, J = 9,3, 1H), 2,26 (s, 3H), 2,07 (s, 3H), 1,96 (s, 3H); CLEM: pureza: 97,66 %; EM (m/e): 363,37 (MH+).

10 III- 1: N4-(benzo[d]oxazol-2(3H)-on-5-il)-N2-(isoindolin-5-il)-5-metilpirimidin-2,4-diamina

EM (ES) 375,23 (M+H); RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 9,06 - 8,84 (m, 1H), 8,46 - 8,21 (m, 1H), 7,94 - 7,75 (m, 2H), 7,74 - 7,49 (m, 2H), 7,49 - 7,26 (m, 2H), 7,27 - 6,92 (m, 2H), 3,88 (m, 4H), 2,07 (s, 3H) ppm.

15 III-2: N4-(benzo[d]oxazol-2(3H)-on-5-il)-N2-(2-hidroxiisoindolin-5-il)-5-metilpirimidin-2,4-diamina

EM (ES) 391,38 (M+H), 389,37 (M-H);

20 III-3: N4-(benzo[d]oxazol-2(3H)-on-5-il)-N2-(2-*terc*-butoxocarbonilisoindolin-5-il)-5-metilpirimidin-2,4-diamina

EM (ES) 475,06 (M+H), 473,20 (M-H); RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 9,01-8,81 (m, 1H), 8,37 - 8,21 (m, 1H), 7,75 (m, 2H), 7,54 (m, 2H), 7,29 (m, 2H), 7,18 - 6,98 (m, 2H), 3,78 (m, 4H), 2,11 (s, 3H), 1,51 (s, 9H) ppm.

25 III-4: N4-(benzo[d]oxazol-2(3H)-on-5-il)-N2-(2-metilisoindolin-5-il)-5-metilpirimidin-2,4-diamina

EM (ES) 389,08 (M+H), 3387,18 (M-H).

III-5: N4-(benzo[d]oxazol-2(3H)-on-5-il)-N2-(2-etilisoindolin-5-il)-5-metilpirimidin-2,4-diamina

30 EM (ES) 403,15 (M+H), 401,77 (M-H).

III-6: N4-(benzo[d]oxazol-2(3H)-on-5-il)-N2-(2-*n*-propilisoindolin-5-il)-5-metilpirimidin-2,4-diamina

EM (ES) 417,50 (M+H), 415,45 (M-H).

35 III-7: N4-(benzo[d]oxazol-2(3H)-on-5-il)-N2-(2-ciclopropilmetilisoindolin-5-il)-5-metilpirimidin-2,4-diamina

EM (ES) 429,11 (M+H), 427,23 (M-H).

40 III-8: N4-(benzo[d]oxazol-2(3H)-on-5-il)-N2-(2-isobutilisoindolin-5-il)-5-metilpirimidin-2,4-diamina

EM (ES) 431,15 (M+H), 429,12 (M-H).

III-9: N4-(benzo[d]oxazol-2(3H)-on-5-il)-N2-(2-isopentilisoindolin-5-il)-5-metilpirimidin-2,4-diamina

45 EM (ES) 445,10 (M+H), 443,24 (M-H).

III-10: N4-(benzo[d]oxazol-2(3H)-on-5-il)-N2-(2-ciclopentilmetilisoindolin-5-il)-5-metilpirimidin-2,4-diamina

50 EM (ES) 457,12 (M+H), 455,24 (M-H).

III-11: N4-(benzo[d]oxazol-2(3H)-on-5-il)-N2-(2-(biciclo[2.2.1]heptan-2-ilmetil)isoindolin-5-il)-5-metilpirimidin-2,4-diamina

55 EM (ES) 481,10 (M+H), 479,26 (M-H).

III-12: 5-[2-(2-Acetil-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilamino)-5-metil-pirimidin-4-ilamino]-3H-benzooxazol-2-ona

60 RMN ¹H (DMSO, 300 MHz): δ 8,94 - 9,12 (m, 1H), 8,24 - 8,45 (m, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,87 (s a, 1H), 7,65 - 7,81 (m, 1H), 7,47 - 7,62 (m, 1H), 7,19- 7,37 (m, 3H), 7,09 (t, J = 6,7 Hz, 1H), 4,36 - 4,92 (m, 4H), 1,97-2,13 (m, 6H) ppm; EM (ES) 417 (M+H).

III-13: N-{2-[2-(2,2-Dimetil-propionil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilamino]-5-metil-pirimidin-4-il]-N-[3-(2,2-dimetil propionil)-2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-5-il]-2,2-dimetil-propionamida

65 EM (ES) 627 (M+H)

III-14: 5-[2-(2-Metanosulfonil-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilamino)-5-metil-pirimidin-4-ilamino]-3H-benzooxazol-2-ona

EM (ES) 453 (M+H)

5 IV-1: N4-(benzo[d]oxazol-2(3H)-on-5-il)-N2-(7-(pirrolidin-1-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]annulen-2-il)-5-metil-pirimidin-2,4-diamina

10 EM (ES) 471,16 (M+H), 469,26 (M-H); RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 11,87 (s, 1H), 10,58 (s, 1H), 9,87 - 9,62 (m, 1H), 7,92 (s, 2H), 7,29 (s, 2H), 7,22 (s, 2H), 7,01 (s, 1H), 3,52 - 3,26 (m, 1H), 3,21 - 2,93 (m, 4H), 2,81 - 2,53 (m, 2H), 2,44-2,17 (m, 2H), 2,12 (s, 3H), 2,05- 1,65 (m, 4H), 1,41-1,11 (m, 4H) ppm.

15 IV-2: N4-(benzo[d]oxazol-2(3H)-on-5-il)-N2-(6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]annulen-5-on-3-il)-5-metilpirimidin-2,4-diamina

EM (ES) 416,08 (M+H), 414,16 (M-H); RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 11,70 (s, 1H), 10,57(s, 1H), 9,81 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,45 (d, J = 8,2, 1H), 7,35 - 6,99 (m, 3H), 2,86 (m, 2H), 2,59 (m, 2H), 2,13 (s, 3H), 1,65 (m, 4H) ppm.

20 IV-3: N4-(benzo[d]oxazol-2(3H)-on-5-il)-N2-(6-(4-metilpiperazin-1-il)piridazin-3-il)-5-metilpirimidin-2,4-diamina

RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 9,10 (s, NH), 8,39 (s, NH), 8,26 (d, NH), 8,21 (s, 1H), 7,95 (t, J = 13,8, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,47 - 7,25 (m, 2H), 7,18 (d, J = 10,4, 1H), 3,20-3,60 (m, 8H), 2,26 (s, 3H), 2,18 (s, 3H).

25 IV-4: N4-(benzo[d]oxazol-2(3H)-on-5-il)-N2-(1H-indazol-6-il)-5-metilpirimidin-2,4-diamina

EM (m/e): 374,17 (M+H); RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 9,08 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,47 (d, J = 9,0,1H), 7,42 (s, 1H), 7,19 (d, J = 8,4,2H), 7,09 (d, J = 8,7,1H), 2,11 (s, 3H); CLEM: pureza: 94,20 %.

30 IV-5: N4-(benzo[d]oxazol-2(3H)-on-5-il)-N2-(1,2-benzoisoxazol-6-il)-5-metilpirimidin-2,4-diamina

CLEM: pureza: 88,71 %; EM (m/e): 375,25 (M+H); RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 11,64 (s, 1H), 10,80 (s, 1H), 9,74 (a, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,28 (m, 7H), 2,13 (s, 3H).

35 IV-6: N4-(benzo[d]oxazol-2(3H)-on-5-il)-N2-(1H-indazol-5-il)-5-metilpirimidin-2,4-diamina

CLEM: pureza: 99,84 %; EM (m/e): 374,21 (M+H); RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 11,24 (a, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,43 (d, J = 9,0, 1H), 7,30 (m, 3H), 7,22 (d, J = 8,7, 1H), 2,09 (s, 3H).

40 IV-7: N4-(benzo[d]oxazol-2(3H)-on-5-il)-N2-[2-(piperazino)piridin-4-il]-5-metilpirimidin-2,4-diamina

CLEM: pureza: 96,84 %; EM (m/e): 419,34 (M+H); RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 11,98 (a, 1H), 11,70 (a, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,60 (t, J = 5,7, 1H), 7,43 (m, 2H), 7,27 (m, 2H), 6,28 (d, 1H), 5,97 (s, 1H), 3,74 (a, 4H), 2,11 (s, 3H).

45 IV-8: N4-(benzo[d]oxazol-2(3H)-on-5-il)-N2-[2-(4-metilpiperazino)piridin-4-il]-5-metilpirimidin-2,4-diamina

CLEM: pureza: 94,61 %; EM (m/e): 433,34 (M+H); RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 12,25 (a, 1H), 11,74 (s, 1H), 9,42 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,55 (a, 1H), 7,31-7,25 (m, 3H), 6,31 (d, 1H), 6,00 (s, 1H), 4,32 (d, 2H), 3,90 (t, 4H), 3,39 (s, 3H), 2,26 (s, 3H).

50 IV-9: N4-(benzo[d]oxazol-2(3H)-on-5-il)-N2-(3-metil-1,2-benzoisoxazol-5-il)-5-metilpirimidin-2,4-diamina

CLEM: pureza: 100 %; EM (m/e): 389,26 (M+H); RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 11,48 (a, 1H), 9,22(s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,70 (d, J = 8,7, 1H), 7,49 (d, J = 8,7, 1H), 7,34 (d, 2H), 7,21 (d, J = 9,0, 1H), 2,21 (s, 3H), 2,10 (s, 3H).

55 IV-10: (Z)-2-Metil-9-[5-metil-4-(2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-5-ilamino)-pirimidin-2-ilamino]-3,6-dihidro-2H-benzo[c]azocin-1-ona

60 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 11,55 (s a, 1H), 9,08 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,54 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 7,23 - 7,33 (m, 1H), 7,17 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,89 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 5,92 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 5,64 (s a, 1H), 2,84 - 3,02 (m, 4H), 2,08 (m, 6H) ppm; EM (ES) 443 (M+H);

65 IV-11: 5-[2-(2,2-Difluoro-benzo[1,3]dioxol-4-ilamino)-5-metil-pirimidin-4-ilamino]-3H-benzooxazol-2-ona

RMN ¹H (DMSO, 300 MHz): δ 11,70 (s, 1H), 10,24 (s a, 1H), 9,65 (s a, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,02 - 7,33 (m, 6H), 2,14 (s, 3H) ppm; EM (ES) 414 (M+H).

5 IV-12: 5-[2-(9-Isopropilamino-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamino)-5-metil-pirimidin-4-ilamino]-3H-benzooxazol-2-ona

RMN ¹H (DMSO, 300 MHz): δ 11,83 (s, 1H), 10,62 (s a, 1H), 9,75 (s a, 1H), 8,86 (s a, 1H), 7,93 (s, 1H),

10 7,43 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,26 - 7,33 (m, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,15 (s a, 1H), 7,07 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,25 (s a, 1H), 3,27 (s a, 1H), 2,83 (s a, 2H), 2,43-2,53 (m, 2H), 2,13 (s, 3H), 1,95 (d, J = 9,4 Hz, 2H), 1,57 - 1,77 (m, 2H), 1,20 (d, J = 6,3 Hz, 3H), 1,16 (d, J = 6,3 Hz, 3H) ppm; EM (ES) 459 (M+H).

15 IV-13: 5-{2-[9-(3-Dietilamino-pirrolidin-1-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamino]-5-metil-pirimidin-4-ilamino}-3H-benzooxazol-2-ona

RMN ¹H (DMSO, 300 MHz): δ 10,70 (s, 1H), 10,16 (s, 1H), 9,82 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,18 - 6,79 (m, 3H), 4,15 - 3,77 (m, 4H), 3,82 - 3,52 (m, 1H), 3,57 - 3,31 (m, 4H), 2,70 - 2,43 (m, 2H), 2,45 - 2,27 (m, 1H), 2,11 (s, 3H), 1,94-1,57 (m, 2H), 1,19 (s, 6H) ppm; EM (ES) 542 (M+H).

20 IV-14: 2-Metil-9-[5-metil-4-(2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-5-ilamino)-pirimidin-2-ilamino]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-benzo[c]azocin-1-ona

25 RMN ¹H (DMSO, 300 MHz): δ 11,75 - 11,32 (m, 1H), 9,03 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,57 (d, J = 9,7, 2H), 7,30 (d, J = 3,9, 1H), 7,17 (d, J = 8,5, 1H), 6,95 (d, J = 8,3, 1H), 3,25 - 2,99 (m, 2H), 2,95 (s, 3H), 2,77 - 2,55 (m, 2H), 2,42 - 2,21 (m, 2H), 2,07 (s, 3H), 1,85 - 1,47 (m, 2H), 1,49 - 1,12 (m, 2H) ppm; EM (ES) 445 (M+H).

IV-15: 6-[5-Metil-4-(2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-5-ilamino)-pirimidin-2-ilamino]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona

30 RMN ¹H (DMSO, 300 MHz): δ 11,71 (s, 1H), 10,49 (s, 1H), 9,79 (s, 1H), 7,93 (d, J = 21,2, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,23 (d, J = 6,2, 1H), 7,14 (s, 1H), 2,82 (s, 1H), 2,48 (s, 1H), 2,14 (s, 2H), 1,01 (d, J = 6,1, 1H) ppm; EM (ES) 403 (M+H).

IV-16: 5-[2-(2,2-Dioxo-1H-benzo[e][1,3,4]oxatiazin-7-ilamino)-5-metil-pirimidin-4-ilamino]-3H-benzooxazol-2-ona

35 RMN ¹H (DMSO, 300 MHz): δ 11,96 - 11,53 (m, 1H), 10,61 - 10,24 (m, 1H), 9,99-9,56 (m, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,46-7,12 (m, 2H), 7,11 - 6,86 (m, 1H), 6,71 (s, 1H), 5,04 (s, 2H), 2,12 (s, 3H) ppm; EM (ES) 441 (M+H).

IV-17: 5-[2-(2,2-Dimetil-benzo[1,3]dioxol-5-ilamino)-5-metil-pirimidin-4-ilamino]-3H-benzooxazol-2-ona

40 RMN ¹H (DMSO, 300 MHz): δ 11,74 (s, 1H), 10,37 (s, 1H), 9,91 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,28 (d, J = 8,5, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,11 (d, J = 10,2, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,70 (d, J = 8,5, 1H), 6,59 (d, J = 10,3, 1H), 2,12 (s, 3H), 1,57 (s, 6H) ppm; EM (ES) 406 (M+H).

45 IV-18: (Z)-5-(5-metil-2-(1-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[c]azepin-7-ilamino)pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona

C₂₂H₁₈N₆O₃. EM (ESI) m/z 415,09 (M+1)⁺.

50 IV-19: (Z)-5-(5-metil-2-(2-metil-1-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[c]azepin-7-ilamino)pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona

C₂₃H₂₀N₆O₃. EM (ESI) m/z 429,11 (M+1)⁺.

55 IV-20: (Z)-5-(5-metil-2-(2-metil-1-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[c]azepin-7-ilamino)pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona

C₂₃H₂₀N₆O₃. EM (ESI) m/z 429,11 (M+1)⁺. RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 11,71 (s, 1H, NH), 10,28 (s, 1H, NH), 9,95 (s, 1H, NH), 7,93 (s, 1H, ArH), 7,67 (d, J = 13,0, 1H, ArH), 7,44 (s, 1H, ArH), 7,32 (m, 2H, ArH), 7,23-7,10 (m, 2H, ArH), 6,27 (m, 2H, 2CH), 3,55 (d, J = 5,9, 2H, CH₂), 3,02 (s, 3H, CH₃), 2,14 (s, 3H, CH₃).

60 IV-21: 5-(5-metil-2-(2-metil-1-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepin-7-ilamino)pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona

65 C₂₃H₂₂N₆O₃. EM (ESI) m/z 431,12 (M+1)⁺. RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 11,65 (s, 1H, NH), 9,25 (s, 1H, NH), 8,12 (s, 1H, NH), 7,89 (s, 1H, ArH), 7,54 (m, 1H, ArH), 7,48-7,32 (m, 2H, ArH), 7,25-7,19 (m, 2H, ArH), 7,04 (d, J = 8,7, 1H, ArH), 3,09 (t, J = 5,8, 2H, CH₂), 2,98 (s, 3H, CH₃), 2,34 (t, J = 6,3, 2H, CH₂), 2,08 (s, 3H, CH₃), 1,90-1,76 (m, 2H, CH₂).

IV-22: 5,5'-(5-metilpirimidin-2,4-diil)bis(azanediil)dibenzo[d]oxazol-2(3H)-ona

RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 11,69 (s, 1H), 11,62 (s, 1H), 9,94 (s, 1H), 9,41 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,32 (s a, 3H), 7,25 - 7,15 (m, 3H), 2,19 (s, 3H); LRMS (M+) m/z 390,97.

5 IV-23: 5-(5-metil-2-(2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-8-ilamino)pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H) - ona

10 RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 11,70 (s, 1H), 10,02 (s a, 1H), 9,59 (s a, 1H), 9,49 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,29- 7,24 (m, 4H), 7,11 (d, J = 8,0, 1H), 6,98 (s, 1H), 2,66 (t a, J = 6,2, 2H), 2,19 (s, 3H), 2,16-2,09 (m, 4H); LRMS (M+) m/z 417,06.

IV-24: 5-(5-metil-2-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-ilamino)pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona

15 RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 11,76 (s, 1H), 10,13 (s, 1H), 10,09 (s, 1H), 9,59 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,34-7,27 (m, 3H), 7,10 (d, J = 8,0, 1H), 7,04 (d, J = 8,0, 1H), 6,77 (s, 1H), 2,85 (t, J = 7,4, 2H), 2,46 (t, J = 7,4, 2H), 2,19 (s, 3H); LRMS (M+) m/z 403,00.

IV-25: 6-(5-metil-4-(2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]oxazol-5-ilamino)pirimidin-2-ilamino)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona

20 RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 11,76 (s, 1H), 10,76 (s, 1H), 10,05 (s, 1H), 9,59 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,30-7,28 (m, 3H), 7,07 (dd, J = 8,6, 2,2, 1H), 6,87 (d, J = 8,6, 1H), 6,83 (s a, 1H), 4,58 (s, 2H), 2,18 (s, 3H); LRMS (M+) m/z 405,00.

IV-26: 5-(2-(3,3-dimetil-2-oxoindolin-6-ilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona

25 RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 11,83 (s, 1H), 10,37 (s, 1H), 10,11 (s, 1H), 9,70 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,32 (d, J = 8,4, 1H), 7,27 - 7,25 (m, 3H), 7,21 (dd, J = 8,2, 2,0, 1H), 6,79 (d, J = 8,2, 1H), 2,18 (s, 3H), 1,12 (s, 6H); LRMS (M+) m/z 417,05.

30 IV-27: 5-(5-metil-2-(1-metil-2-oxoindolin-5-ilamino)pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona

RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 11,80 (s, 1H), 10,29 (s, 1H), 9,78 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,40-7,37 (m, 2H), 7,27 - 7,24 (m, 3H), 6,93 (d, J = 8,2, 1H), 3,43 (s, 2H), 3,13 (s, 3H), 2,19 (s, 3H); LRMS (M+) m/z 403,98.

35 IV-28: 5-(5-metil-2-(1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[c]limidazol-5-ilamino)pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona

40 RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 11,73 (s, 1H), 10,92 (s, 1H), 10,13 (s, 1H), 9,63 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,32 - 7,28 (m, 3H), 7,06 - 7,01 (m, 3H), 3,31 (s, 3H), 2,18 (s, 3H); LRMS (M+) m/z 404,00.

IV-29: 5-(5-metil-2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-ilamino)pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona

45 RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 11,78 (s, 1H), 10,68 (s, 2H), 10,14 (s, 1H), 9,66 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,31 - 7,29 (m, 3H), 6,99 (d, J = 8,1, 1H), 6,94 (s, 1H), 6,87 (d, J = 8,1, 1H), 2,18 (s, 3H); LRMS (M+) m/z 389,96.

IV-30: 5-(5-metil-2-(1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-8-ilamino)pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona

50 RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 11,69 (s, 1H), 10,16 (s, 1H), 9,73 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,30-7,23 (m, 3H), 7,17 (s a, 2H), 2,96 (s, 3H), 2,60 (t, J = 6,5, 2H), 2,19 (s, 3H), 2,17 - 2,12 (m, 2H), 2,09 - 2,02 (m, 2H); LRMS (M+) m/z 431,08.

IV-31: 5-(5-metil-2-(2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino)pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona

55 RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 11,57 (s, 1H), 9,20 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,38 (d, J = 8,6, 1H), 7,29 (d, J = 8,6, 2H), 7,21 (d, J = 8,6, 1H), 6,71 (d, J = 8,6, 1H), 2,40 (t, J = 7,1, 2H), 2,11 - 1,90 (m, 7H).

IV-32: 7-(5-metil-4-(2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]oxazol-5-ilamino)pirimidin-2-ilamino)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona

60 RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 11,72 (s, 1H), 10,63 (s, 1H), 10,25 (s, 1H), 9,75 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,29 (d, J = 8,5, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,14 (d, J = 8,5, 1H), 7,11 (s, 1H), 6,85 (d, J = 8,5, 1H), 6,73 (d, J = 8,5, 1H), 4,42 (s, 2H), 2,12 (s, 3H).

65 IV-33: 5-(5-metil-2-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-ilamino)pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona

RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 11,75 (s, 1H), 10,08 (s, 1H), 10,09 (s, 1H), 9,66 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,29 (d, J = 9,0, 1H), 7,22 (ap. s, 2H), 7,21 (d, J = 8,5, 1H), 7,10 (d, J = 8,5, 1H), 6,72 (d, J = 8,5, 1H), 2,60 (t, J = 7,4, 2H), 2,35 (t, J = 7,4, 2H), 2,12 (s, 3H).

5 IV-34: 5-(5-metil-2-(1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino)pirimidin-4-ilamino)benzo[d] oxazol-2(3H)-ona

RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 11,79 (s, 1H), 10,39 (s, 1H), 9,78 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,34-7,15 (m, 6H), 3,14 (s, 3H), 2,31 (t, J = 6,6, 2H), 2,13 (s, 3H), 2,04 (t, J = 6,6, 2H), 1,86 (t, J = 6,6, 2H).

10 IV-35: 5-metil-N2-(3,4-metilenodioxifenil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina

15 RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 10,58 (a, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,25 (s, 2H), 7,17 (d, J = 9,6, 1H), 6,95 (d, J = 8,7, 1H), 6,67 (d, J = 8,4, 1H), 5,86 (s, 2H), 2,07 (s, 3H); CLEM: pureza: 87,13 %; EM (m/e): 378,23 (M+H).

IV-36: N2-(2,2-difluoro-2H-1,3-benzodioxol-5-il)-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina

20 RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 9,21 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,85 (s, 2H), 7,20 (s, 2H), 7,17 (s, 2H), 7,14 (m, 1H), 2,08 (s, 3H); RMN ¹⁹F (282 MHz, DMSO) δ - 65,40; CLEM: pureza: 95,27 %; EM (m/e): 414,22 (M+H).

IV-37: N2-(3,4-etilenodioxifenil-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina

25 RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 8,75 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,28 (t, J = 2,4, 2H), 7,24 (d, J = 8,1, 1H), 7,18 (d, J = 8,4, 1H), 6,92 (d, J = 8,7, 1H), 6,59 (d, J = 9,0, 1H), 4,11 (s, 4H), 2,07 (s, 3H); CLEM: pureza: 89,62 %; EM (m/e): 392,25 (M+H).

30 IV-38: N2-(2,2-dimetil-2H-1,3-benzodioxol-5-il)-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina

35 RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 11,50 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,27 (m, 2H), 7,20 (s, 2H), 6,80 (dd, J = 2,1, 8,4, 1H), 6,56 (d, J = 8,4, 1H), 2,07 (s, 3H), 1,56 (s, 6H); CLEM: pureza: 96,72 %; EM (m/e): 406,26 (M+H).

IV-39: N2-[espiro(2,1'-ciclohexan)-1,3-benzodioxol-5-il]-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina

40 RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 11,51 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,25 (d, J = 8,1, 1H), 7,18 (d, J = 7,5, 1H), 6,82 (d, J = 9,0, 1H), 6,57 (d, J = 9,0, 1H), 2,06 (s, 3H), 1,80 (t, 4H), 1,62 (t, 4H), 1,43 (t, 2H); CLEM: pureza: 90,25 %; EM (m/e): 446,22 (M+H).

IV-40: N2-(1,3-dimetil-1H-pirazol[3,4-b]piridin-5-il)-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina

45 RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 9,16 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,29 (d, J = 7,5, 1H), 7,17 (d, J = 7,8, 1H), 3,89 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 2,10 (s, 3H); CLEM: pureza: 94,01 %; EM (m/e): 403,23 (M+H).

50 IV-41: 5-metil-N2-(1-metilindazol-6-il)-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina

RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 10,87 (a, 1H), 9,20 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,47 (d, J = 8,7, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,34 (d, J = 10,8, 1H), 7,21 (d, J = 8,4, 2H), 3,57 (s, 3H), 2,12 (s, 3H); CLEM: pureza: 96,12 %; EM (m/e): 388,24 (M+H).

55 IV-42: 5-metil-N2-(1-metilindazol-5-il)-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina

60 RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 11,56 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,43 (d, J = 3,3, 2H), 7,33 (d, J = 8,4, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,23 (d, J = 8,4, 1H), 3,96 (s, 3H), 2,10 (s, 3H); CLEM: pureza: 93,96 %; EM (m/e): 388,25 (M+H).

IV-43: 5-metil-N2-(3-metilisoxazol[5,4-b]piridin-5-il)-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina

65 RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 11,58 (s, 1H), 10,06 (a, 1H), 9,27 (a, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,21 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,14 (s, 3H); CLEM: pureza: 93,10 %; EM (m/e): 390,17 (M+H).

IV-44: N2-[4-(2-metoxietil)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona-7-il]-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina

5 RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 11,69 (s, 1H), 9,91 (a, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,30 (d, J = 8,7, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,17 (s, 2H), 7,12 (d, J = 9,3, 1H), 6,98 (d, J = 9,0, 1H), 4,50 (s, 2H), 4,01 (t, 2H), 3,47 (t, J = 5,4, 2H), 3,20 (s, 3H), 2,13 (s, 3H); CLEM: pureza: 93,04 %; EM (m/e): 463,24 (M+H).

10 IV-45: N2-[2,2-dimetil-4-(2-metoxietil)-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3(4H)-ona-7-il]-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3 - benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina

10 RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 11,67 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,28 (d, J = 8,7, 1H), 7,19 (s, 2H), 4,13 (t, 2H), 3,48 (t, 2H), 3,20 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 1,34 (s, 6H); CLEM: pureza: 86,59 %; EM (m/e): 492,25 (M+H).

15 IV-46: 5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-N2-(2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3(4H)-ona-7-il)-2,4-pirimidin-diamina

20 RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 11,64 (s, 1H), 11,15 (s, 1H), 9,81 (a, 1H), 9,38 (a, 1H), 7,85 (s, 2H), 7,55 (s, 1H), 7,27 (d, J = 8,7, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,18 (d, 1H), 4,51 (s, 2H), 2,12 (s, 3H); CLEM: pureza: 92,36 %; EM (m/e): 406,18 (M+H).

25 IV-47: 5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-N2-(2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3(4H)-ona-6-il)-2,4-pirimidin-diamina

25 RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 10,97 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,64 (d, J = 9,3, 1H), 7,41 (d, 2H), 7,21 (d, J = 8,7, 1H), 7,18 (d, J = 10,5, 1H), 6,54 (s, 1H), 4,53 (s, 2H), 2,09 (s, 3H); CLEM: pureza: 85,46 %; EM (m/e): 406,19 (M+H).

30 IV-48: 5-metil-N2-(3-metilindazol-6-il)-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina

30 RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 12,18 (s, 1H), 11,54 (s, 1H), 9,08 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,42 (d, J = 8,7, 3H), 7,21 (d, J = 9,0, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,10 (s, 3H); CLEM: pureza: 95,21 %; EM (m/e): 388,19 (M+H).

35 IV-49: 5-metil-N2-(3-metilindazol-5-il)-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina

35 RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 12,38 (s, 1H), 11,56 (s, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,35 (d, 2H), 7,28 (d, 1H), 7,18 (d, 1H), 2,15 (s, 3H), 2,08 (s, 3H); CLEM: pureza: 98,29 %; EM (m/e): 388,20 (M+H).

40 IV-50: N2-[2,2-dimetil-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona-7-il]-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidin-diamina

CLEM: pureza: 90,73 %; EM (m/e): 433,12 (M+H).

45 IV-51: 5-(5-metil-2-(6-metilpiridin-2-ilamino)pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona

IV-52: 5-(5-metil-2-(5-metilpiridin-2-ilamino)pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona

IV-53: 5-[2-(Isoquinolin-6-ilamino)-5-metil-pirimidin-4-ilamino]-3H-benzooxazol-2-ona

50 RMN ¹H (DMSO, 300 MHz): δ 12,01 (s, 1H), 9,70 (s, 2H), 9,37-9,04 (m, 1H), 8,71 (s, 2H), 8,42 - 7,85 (m, 2H), 7,69 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,44 - 7,05 (m, 1H), 6,84 (s, 1H), 2,22 (s, 3H) ppm; EM (ES) 385 (M+H);

IV-54: 5-[5-Metil-2-(naftalen-2-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-3H-benzooxazol-2-ona

55 RMN ¹H (DMSO, 300 MHz): δ 11,85 (s, 1H), 10,94 (s, 1H), 10,06 (s, 1H), 7,94 (d, J = 14,9, 2H), 7,80 (d, J = 8,7, 1H), 7,39 (dd, J = 8,5, 17,9, 3H), 7,30 - 7,03 (m, 2H), 2,16 (s, 3H) ppm; EM (ES) 384 (M+H);

IV-55: 5-[2-(4-Metoxi-naftalen-2-ilamino)-5-metil-pirimidin-4-ilamino]-3H-benzooxazol-2-ona

60 RMN ¹H (DMSO, 300 MHz): δ 9,15 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,93 (t, J = 9,5, 2H), 7,42 - 7,25 (m, 3H), 7,25 - 7,10 (m, 2H), 3,81 (s, 3H), 2,11 (s, 3H) ppm; EM (ES) 414 (M+H);

IV-56: 5-[2-(4-Hidroxi-naftalen-2-ilamino)-5-metil-pirimidin-4-ilamino]-3H-benzooxazol-2-ona

65 RMN ¹H (DMSO, 300 MHz): δ 8,48 (s, 1H), 8,18-8,08 (m, 1H), 8,09-8,01 (m, 1H), 7,90-7,79 (m, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,46 - 7,35 (m, 2H), 7,24 (m, 3H), 6,82 (d, J = 8,0, 1H), 6,72 (d, J = 8,4, 1H), 2,01 (s, 3H) ppm; EM (ES) 400 (M+H);

IV-57: 5-[2-(Isoquinolin-7-ilamino)-5-metil-pirimidin-4-ilamino]-3H-benzooxazol-2-ona

RMN ¹H (DMSO, 300 MHz): δ 12,08 (s, 1H), 9,64 (s, 2H), 9,12 (m, 1H), 8,78 (s, 2H), 8,40 - 7,79 (m, 2H), 7,61 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,34 (m, 1H), 6,79 (s, 1H), 2,13 (s, 3H) ppm; EM (ES) 385 (M+H);

IV-58: N2-(4-metoxipiridin-2-il)-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina

RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 11,70 (s, 1H), 9,27 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,38 (d, J = 8,1, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,27 (m, 2H), 6,67 (d, 1H), 6,41 (s, 1H), 3,92 (s, 3H), 2,27 (s, 3H); CLEM: pureza: 83,21 %; EM (m/e): 365,36(MH+).

IV-59: 5-[5-Metil-2-(2,4,6-trifluoro-fenilamino)-pirimidin-4-ilamino]-3H-benzooxazol-2-ona

RMN ¹H (DMSO, 300 MHz): δ 11,54 (s, 1H), 8,69-8,49 (m, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,36 - 7,14 (m, 4H), 7,05 (d, J = 8,5, 1H), 2,04 (s, 3H) ppm; EM (ES) 388 (M+H);

IV-60: 5-(2-(2,6-dimetilfenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona

C₂₀H₁₉N₅O₂. EM (ESI) m/z 362,21 (M+1)⁺.

IV-61: 5-[5-Metil-2-(2,4,6-trimetil-fenilamino)-pirimidin-4-ilamino]-3H-benzooxazol-2-ona

RMN ¹H (DMSO, 300 MHz): δ 11,63-11,41 (m, 1H), 9,46 - 9,27 (m, 1H), 8,48-8,34 (m, 1H), 8,20(s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,75 - 7,53 (m, 1H), 6,87 (d, J = 9,7, 1H), 6,58 (s, 2H), 2,21 (s, 3H), 2,08 (s, 3H), 2,05 (s, 3H), 2,03 (s, 3H) ppm; EM (ES) 376 (M+H);

IV-62: 5-(2-(2-fluoro-6-metilfenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona

C₁₉H₁₆FN₅O₂. EM (ESI) m/z 366,23 (M+1)⁺. RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 8,19 (s, 1H, NH), 8,15 (s, 1H, NH),

8,10 (s, 1H, NH), 7,72 (s, 1H, ArH), 7,36-7,33 (m, 1H, ArH), 7,23 (s, 1H, ArH), 7,10-7,03 (m, 3H, ArH), 6,96-6,93 (m, 1H, ArH), 2,15 (s, 3H, CH₃), 2,02 (s, 3H, CH₃).

IV-63: N2-(3-fluoropiridin-4-il)-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina

RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 9,06 (d, 2H), 8,87 (d, J = 8,1, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 7,01 (m, 3H), 2,22 (s, 3H); CLEM: pureza: 96,38 %; EM (m/e): 353,36 (MH+).

IV-64: sal del ácido N2-(3-fluoropiridin-4-il)-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina trifluoroacético

RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 11,72 (s, 1H), 9,24-9,16 (m, 3H), 8,99 (s, 1H), 8,94 (d, J = 7,5, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,32 (s, 2H), 7,13 (t, J = 7,5, 1H), 2,25 (s, 3H); RMN ¹⁹F (282 MHz, DMSO) δ - 161,09; CLEM: pureza: 87,83 %; EM (m/e): 353,35 (MH+).

Ejemplo 2: Ensayo para expresión de cd23 en células b ramos estimuladas mediante il-4

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

La línea de células B Ramos se adquirió de ATCC (N.º de catálogo de ATCC CRL-1596). Se cultivaron las células en RPMI 1640 (Cellgro, MediaTech, Inc., Herndon, VA, n.º de cat. 10-040-CM) con FBS al 10 %, se inactivaron por calor (JRH Biosciences, Inc, Lenexa, Kansas, n.º de cat. 12106-500M) según el protocolo de propagación de ATCC. Se mantuvieron las células a una densidad de 3,5 x 10⁵. El día antes del experimento, se diluyeron las células B Ramos hasta 3,5 x 10⁵ células/ml para garantizar que estaban en una fase de crecimiento logarítmico.

Se centrifugaron las células y se suspendieron en RPMI con suero al 5 %. Se usaron 5 x 10⁴ células por punto en una placa de cultivo tisular de 96 pocillos. Se preincubaron las células con compuesto o control con vehículo de DMSO (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, n.º de cat. D2650) durante 1 hora en un incubador a 37°C. Entonces se estimularon las células con IL-4 (Peprotech Inc., Rocky Hill, NJ, n.º de cat. 200-04) para una concentración final de 50 unidades/ml durante 20-24 horas. Entonces se centrifugaron las células y se tiñeron con anticuerpo anti-CD23-PE (BD Pharmingen, San Diego, CA, n.º de cat. 555711) y se analizaron mediante FACS. Se realizó la detección usando un citómetro de flujo BD LSR I System, adquirido de Becton Dickinson Biosciences de San José, California. El Cl₅₀ calculado basándose en los resultados de este ensayo se proporcionan en la Tabla IX.

Ejemplo 3: Ensayo para proliferación de células T primarias humanas estimulada mediante IL-2

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

Se prepararon células T primarias humanas de la siguiente forma. Se obtuvo sangre completa de un voluntario sano, se mezcló 1:1 con PBS, se estratificó sobre Ficoll Hpaque (Amersham Pharmacia Biotech, Piscataway, NJ, n.º de catálogo 17-1440-03) en una razón 2:1 de sangre/PBS:ficoll y se centrifugó durante 30 min a 4°C a 1750 rpm. Se recuperaron los linfocitos en la superficie de contacto de suero:ficoll y se lavaron dos veces con 5 volúmenes de PBS. Se resuspendieron las células en medio de Yssel (Gemini Bioproducts, Woodland, CA, n.º de catálogo 400-103) que contenía 40 U/ml de IL2 recombinante (R and D Systems, Minneapolis, MN, n.º de catálogo 202-IL (20 µg)) y se sembraron en un matraz recubierto previamente con anticuerpo-anti-CD3 1 µg/ml (BD Pharmingen, San Diego, CA, n.º de catálogo 555336) y anticuerpo anti-CD28 5 µg/ml (Immunotech, Beckman Coulter de Brea California, n.º de catálogo IM1376). Se estimularon las células T primarias durante 3-4 días, entonces se transfirieron a un matraz nuevo y se mantuvieron en RPMI con FBS al 10 % e IL-2 40 U/ml

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

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

Ejemplo 4: Ensayo para la expresión de icam1 en células epiteliales A549 estimuladas mediante IFNγ

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

La línea celular de carcinoma epitelial de pulmón A549 se origina a partir de la Colección Americana de Cultivos Tipo. El cultivo de rutina se realizó con medio F12K (Mediatech Inc., Lenexa, KS, n.º de cat. 10-025-CV) con suero bovino fetal al 10 %, penicilina 100 U.I. y estreptomycin 100 ng/ml (medio F12k completo). Se incubaron las células en una atmósfera humidificada de CO₂ al 5 % a 37°C. Antes de usar en el ensayo, se lavaron las células A549 con PBS y se sometieron a tripsinización (Mediatech Inc., n.º de cat. 25-052-CI) para levantar las células. Se neutralizó la suspensión de células con tripsina con medio F12K completo y se centrifugó para sedimentar las células. Se resuspendió el sedimento de células en medio F12K completo a una concentración de $2,0 \times 10^5$ /ml. Se sembraron las células a 20.000 por pocillo, volumen total de 100 µl, en una placa de cultivo celular de fondo plano y se permitió que se adhirieran durante la noche.

En el día dos, se preincubaron las células A549 con compuesto de prueba o DMSO (control) (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, n.º de catálogo D2650) durante 1 hora. Entonces se estimularon las células con IFNγ (75 ng/ml) (Peprotech Inc., Rocky Hill, NJ, n.º de cat. 300-02) y se permitió que se incubaran durante 24 horas. El intervalo de dosis del compuesto de prueba final fue de 30 µM a 14 µM en 200 µl de medio F12K que contenía FBS al 5 %, DMSO al 0,3 %.

En el día tres, se retiró el medio celular y se lavaron las células con 200 µl de PBS (solución salina tamponada con fosfato). Se sometió a tripsinización cada pocillo para disociar las células, luego se neutralizó mediante la adición de 200 µl de medio F12K completo. Se sedimentaron las células y se tiñeron con un anticuerpo de ratón anti-ICAM-1 humana conjugado con APC (CD54) (BD Pharmingen, San Diego, CA, n.º de catálogo 559771) durante 20 minutos a 4°C. Se lavaron las células con tampón de FACS helado (PBS + FBS al 2 %) y se analizó la expresión de ICAM-1 en superficie mediante citometría de flujo. Se realizó la detección usando un citómetro BD LSR I System, adquirido de

BD Biosciences de San José, California. Se separaron los acontecimientos por dispersión viva y se calculó la media geométrica (software CellQuest versión 3.3 de Becton-Dickinson, Franklin Lakes, NJ). Se representaron gráficamente las medias geométricas frente a la concentración de compuesto para generar una curva de respuesta a la dosis.

5

Ejemplo 5: Ensayo para la expresión de *icam1* en células mieloides u937 estimuladas por *ifn γ*

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

10

Se obtuvo la línea de células monocíticas humanas U937 de la ATCC de Rockville Mariland, número de catálogo CRL-1593.2 y se cultivó en medio RPMI-1640 que contenía FCS al 10 % (v/v). Se hicieron crecer las células U937 en RPMI al 10 %. Entonces se sembraron en placa las células a una concentración de 100.000 células por 160 μ l en placas de fondo plano de 96 pocillos. Entonces se diluyeron los compuestos de prueba tal como sigue: se diluyó el compuesto de prueba 10 mM 1:5 en DMSO (3 μ l de compuesto de prueba 10 mM en 12 μ l de DMSO), seguido por una dilución en serie 1:3 del compuesto de prueba en DMSO (6 μ l de compuesto de prueba diluido en serie en 12 μ l de DMSO para dar diluciones de 3 veces). Entonces se transfirieron 4 μ l de compuesto de prueba a 76 μ l de RPMI al 10 % dando como resultado una disolución 10X (compuesto de prueba 100 μ M, DMSO al 5 %). Para los pocillos control, se diluyeron 4 μ l de DMSO en 76 ml de RPMI al 10 %. Se realizó el ensayo por duplicado con 8 puntos (8 concentraciones de dilución 3 veces desde 10 μ M) y con 4 pocillos de DMSO solo (pocillos control) en condiciones simuladas y 4 pocillos de DMSO solo en condiciones no estimuladas.

15

20

25

Se mezcló la placa con compuesto diluido 2X usando un dispositivo multimek (Beckman Coulter de Brea, California) y entonces se transfirieron 20 μ l de los compuestos diluidos a la placa de 96 pocillos que contenía 160 μ l de células, que se mezclaron entonces de nuevo dos veces a velocidades bajas. Entonces se preincubaron las células y los compuestos durante 30 minutos a 37°C con CO₂ al 5 %.

30

Se realizó la mezcla de estimulación 10X preparando una disolución 100 ng/ml de *IFN γ* humano en RPMI al 10 %. Entonces se estimularon las células y el compuesto con 20 μ l de mezcla de estimulación de *IFN γ* para dar una concentración final de *IFN γ* 10 ng/ml, compuesto de prueba 10 μ M y DMSO al 0,5 %. Se mantuvieron las células en condiciones para la estimulación durante 18-24 horas a 37°C con CO₂ al 5 %.

35

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

40

45

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

50

Ejemplo 6: Ensayos de cinasa por polarización de fluorescencia de JAK1, JAK2 y JAK3

55

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

Reactivos y tampones

60

Kit de tirosina cinasa, Green (Invitrogen, n.º de cat. P2837)

Gamma globulina bovina (BGG) acetilada (Invitrogen, n.º de cat. P2255)

JAK1 activa (Carna Biosciences)

JAK2 activa (Carna Biosciences)

JAK3 activa (Carna Biosciences)

Péptido TK2 (Biotina-EGPWLEEEEEAYGWMDF-CONH₂) (síntesis a medida de SynPep)

65

Métodos

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

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

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

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

Se convirtieron los datos en cantidad de fosfopéptido presente usando una curva de calibración generada por competencia con el competidor de fosfopéptido proporcionado en el kit de ensayo de tirosina cinasa, Green (Invitrogen). Para la determinación de la CI₅₀, se sometieron a prueba los compuestos en once concentraciones por duplicado y se realizó el ajuste de la curva mediante análisis de regresión no lineal usando Matlab versión 6.5 (MathWorks, Inc., Natick, MA, EE.UU.).

Ejemplo 7: Ensayos de proliferación celular dependiente de jak2 constitutivamente activa

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

Reactivos y tampones

Dimetilsulfóxido (DMSO) (Sigma-Aldrich, n.º de cat. D2650) (Control)
 DMEM de Iscove, n.º de catálogo de ATCC 30-2005
 HEPES 1 M, n.º de catálogo de Cellgro 25-060-CI (100 ml)
 Piruvato de sodio 100 mM, n.º de catálogo de Cellgro 25-000-CI (100 ml)
 Penicilina/estreptomina, 10000 U/ml cada uno, n.º de catálogo de Cellgro 30-002-CI (100 ml)
 RPMI 1640 (Cellgro, n.º de cat. 10-040-CM)
 Suero bovino fetal (JRH, n.º de cat. 12106-500M)
 Suero de caballo donante, n.º de catálogo de Hyclone SH30074,02 (100 ml)
 Disolución de hidrocortisona 50 µM, n.º de catálogo de Sigma H6909-10ml (10 ml)

Condiciones de cultivo

Se mantuvieron células BaF3 V617F y se sembraron en placa en RPMI con FBS al 10 %. La densidad de la siembra en placa para estas células fue de 1 X 10⁵ células/ml.

Se mantuvieron UKE-1 y se sembraron en placa en DMEM de Iscove que contenía FBS al 10 %, suero de caballo al 10 %, penicilina/estreptomina al 1 % e hidrocortisona 1 uM. La densidad de la siembra en placa para estas células fue de 0,4 X 10⁶ células/ml.

Métodos

- Se suspendieron las células en un medio correspondiente a una densidad celular requerida (véase anteriormente). Se añadieron 100 μ de suspensión celular a cada pocillo de una placa blanca de fondo plano de 96 pocillos. Se diluyó en serie el compuesto en DMSO desde 5 mM en diluciones de tres veces y luego se diluyó 1:250 en el medio RPMI 1640 que contenía FBS al 5 % y pen/strep. Se añadieron 100 μ l de la disolución de compuesto 2X resultante por pocillo por duplicado y se permitió que las células proliferaran durante 72 horas a 37°C.
- Se midió la proliferación usando Cell Titer-Glo. Se descongeló el sustrato y se permitió que llegara hasta temperatura ambiente. Tras retirar 100 μ l superiores de medio de cada pocillo, se añadieron 100 μ l del reactivo Cell Titer-Glo premezclado a cada pocillo. Se mezclaron las placas en un agitador orbital durante tres minutos para inducir lisis y se incubaron a temperatura ambiente durante cinco minutos adicionales para permitir que se equilibrara la señal. Se leyó la luminiscencia en el lector de placas Wallac.
- Los resultados de la capacidad de los compuestos descritos en el presente documento para inhibir la actividad de JAK3, cuando se sometió a prueba en las condiciones descritas en el ejemplo 3 anteriormente, se muestran en la tabla V a continuación. Las designaciones de compuestos en la tabla V concuerdan con las de las tablas I - IV anteriores. En la tabla V, la actividad se indica mediante los siguientes intervalos: "A" representa compuestos que tienen una $CI_{50} < 0,5 \mu M$; "B" representa compuestos que tienen una $CI_{50} \geq 0,5 \mu M$ y $< 5 \mu M$; "C" representa compuestos que tienen una $CI_{50} \geq 5 \mu M$ y $< 10 \mu M$; y "D" representa compuestos que tienen actividad $\geq 10 \mu M$.
- Los resultados de la capacidad de los compuestos descritos en el presente documento para inhibir la actividad de JAK3, cuando se sometió a prueba en las condiciones descritas en el ejemplo 3 anteriormente, se muestran en la Tabla V a continuación. Las designaciones de compuestos en la Tabla V concuerdan con las de la Tabla I-IV anteriores. En la Tabla V, la actividad se indica mediante los siguientes intervalos: "A" representa compuestos que tienen una $CI_{50} < 0,5 \mu M$; "B" representa compuestos que tienen una $CI_{50} \geq 0,5 \mu M$ y $< 5 \mu M$; "C" representa un compuestos que tienen una $CI_{50} \geq 5 \mu M$ y $< 10 \mu M$; y "D" representa un compuesto que tiene actividad $\geq 10 \mu M$.

Tabla V	
I-1	B
I-2	A
I-3	A
I-4	A
I-5	B
I-6	A
I-7	A
I-9	A
I-16	A
I-17	A
I-20	A
I-21	A
I-22	A
I-23	D
I-26	A
I-27	A
I-28	A
I-29	D
I-33	A
I-36	A

Tabla V	
I-41	B
I-44	A
I-45	A
I-46	A
I-47	A
I-48	A
I-49	A
I-59	A
I-60	D
I-65	A
I-66	A
I-69	A
I-70	A

Tabla V	
I-77	B
I-78	B
I-100	A
I-101	A
I-106	A
I-107	B
I-108	A
I-109	A
I-110	A
I-111	A

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

Tabla V		Tabla V		Tabla V		Tabla V	
I-149	A	I-186	A	I-223	A	I-260	A
I-150	A	I-187	A	I-224	B	I-261	A
I-151	A	I-188	A	I-225	B	I-262	A
I-152	B	I-189	A	I-226	B	I-263	A
I-153	A	I-190	A	I-227	B	I-264	A
I-154	A	I-191	A	I-228	A	I-265	A
I-155	A	I-192	A	I-229	A	I-266	A
I-156	A	I-193	B	I-230	B	I-267	A
I-157	A	I-194	A	I-231	A	I-268	A
I-158	A	I-195	A	I-232	A	I-269	A
I-159	A	I-196	A	I-233	A	I-270	A
I-160	A	I-197	D	I-234	A	I-271	A
I-161	A	I-198	A	I-235	A	I-272	A
I-162	D	I-199	A	I-236	A	I-273	A
I-163	A	I-200	A	I-237	A	I-274	A
I-164	A	I-201	A	I-238	A	I-275	A
I-165	A	I-202	A	I-239	A	I-276	A
I-166	A	I-203	A	I-240	A	I-277	A
I-167	A	I-204	A	I-241	A	I-278	A
I-168	B	I-205	A	I-242	A	I-279	A
I-169	A	I-206	A	I-244	A	I-280	A
I-170	D	I-207	A	I-245	A	I-281	A
I-171	A	I-208	A	I-246	A	I-282	A
I-172	A	I-209	A	I-247	A	I-283	A
I-173	A	I-210	A	I-249	A	I-284	A
I-174	A	I-211	A	I-250	A	I-285	A
I-175	A	I-212	A	I-251	A	I-286	A
I-176	B	I-213	A	I-252	A	I-287	A
I-177	A	I-214	A	I-253	D	I-288	A
I-178	A	I-215	A	I-254	A	I-289	A
I-179	D	I-216	A	I-255	A	I-290	A
I-180	A	I-217	A	I-256	A	I-291	A
I-181	A	I-218	A	I-257	A	I-292	A
I-182	A	I-219	A	I-258	A	I-293	A
I-183	A	I-220	A	I-259	A	I-294	A
I-184	A	I-221	A			I-295	A
I-185	D	I-222	B			I-296	A

Tabla V	
I-297	A
I-298	A
I-299	A
I-300	A
I-301	A
I-302	A
I-303	A
I-304	A
I-305	B
I-306	A
I-307	A
I-308	A
I-309	A
I-310	A
I-311	A
I-312	A
I-313	A
I-314	A
I-315	A
I-316	A
I-317	A
I-318	A
I-319	A
I-320	A
I-321	A
I-322	A
I-323	A
I-324	A
I-325	B
I-326	A
I-327	A
I-328	B
I-329	B
I-330	C
I-331	A
I-332	A
I-333	A

Tabla V	
I-334	A
I-335	A
I-336	A
I-337	A
I-338	A
I-339	A
I-340	A
I-341	A
I-342	A
I-343	A
I-344	A
I-345	A
I-346	A
I-347	A
I-348	A
I-349	A
I-350	A
I-351	A
I-352	A
I-353	A
I-354	A
I-355	B
I-356	C
I-357	B
I-358	B
I-359	A
I-360	A
I-361	A
I-362	A
I-363	A
I-364	A
I-365	A
I-366	A
I-367	A
I-368	A
I-369	A
I-370	A

Tabla V	
I-371	B
I-372	A
I-373	A
I-374	A
I-375	A
I-376	A
I-377	A
I-378	A
I-379	A
I-380	A
I-381	A
I-382	A
I-383	B
I-384	A
I-385	A
I-386	A
I-387	A
I-388	A
I-389	A
I-390	A
I-391	A
I-392	A
I-393	A
I-394	A
I-395	A
I-396	A
I-397	A
I-398	A
I-399	A
I-400	A
I-401	A
I-402	A
I-403	A
I-404	A
I-405	C
I-406	B
I-407	B

Tabla V	
I-408	A
I-409	A
I-410	A
I-411	A
I-412	A
I-413	A
I-414	A
I-415	A
I-416	A
I-417	A
I-418	A
I-419	A
I-420	A
I-421	A
I-422	A
I-423	A
I-424	A
I-425	A
I-426	A
I-427	D
I-428	A
I-429	A
I-430	A
I-431	A
I-432	A
I-433	A
I-434	A
I-435	A
I-436	A
I-437	A
I-438	A
I-439	A
I-440	A
I-441	A
I-442	A
I-443	A
I-444	A

Tabla V		Tabla V		Tabla V		Tabla V	
I-445	A	I-482	A	I-519	A	II-18	A
I-446	A	I-483	A	I-520	B	II-19	A
I-447	A	I-484	B	I-521	A	II-20	A
I-448	A	I-485	A	I-522	A	II-21	B
I-449	A	I-486	A	I-523	A	II-22	A
I-450	D	I-487	A	I-524	D	II-23	A
I-451	B	I-488	A	I-525	B	II-24	B
I-452	A	I-489	A	I-526	B	II-25	A
I-453	A	I-490	A	I-527	A	II-26	A
I-454	A	I-491	A	I-528	B	II-27	A
I-455	A	I-492	A	I-529	A	II-28	A
I-456	A	I-493	A	I-530	A	II-29	A
I-457	A	I-494	B	I-531	B	II-30	A
I-458	A	I-495	A	I-532	A	II-31	A
I-459	A	I-496	A	I-533	A	II-32	A
I-460	A	I-497	D	I-534		II-33	A
I-461	A	I-498	B	I-535	A	II-34	A
I-462	A	I-499	B	I-536	C	II-35	A
I-463	A	I-500	B	I-537	A	II-36	A
I-464	A	I-501	B	I-538	B	II-37	B
I-465	A	I-502	B	II-1	A	II-38	A
I-466	A	I-503	A	II-2	A	II-39	A
I-467	A	I-504	A	II-3	A	II-40	A
I-468	A	I-505	D	II-4	A	II-41	A
I-469	A	I-506	A	II-5	A	II-42	B
I-470	A	I-507	A	II-6	D	II-43	A
I-471	A	I-508	A	II-7	A	II-44	A
I-472	A	I-509	D	II-8	A	II-45	A
I-473	A	I-510	A	II-9	A	II-46	B
I-474	A	I-511	A	II-10	A	II-47	A
I-475	A	I-512	A	II-11	A	II-48	A
I-476	D	I-513	A	II-12	A	II-49	A
I-477	B	I-514	A	II-13	A	II-50	A
I-478	A	I-515	A	II-14	A	II-51	A
I-479	A	I-516	A	II-15	A	II-52	A
I-480	D	I-517	B	II-16	A	II-53	A
I-481	A	I-518	A	II-17	A	II-54	A

Tabla V	
II-55	A
II-56	A
II-57	A
II-58	A
II-59	A
II-60	A
II-61	A
II-62	A
II-63	A
II-64	A
II-65	A
II-66	B
II-67	A
II-68	A
II-69	A
II-70	A
II-71	A
II-72	A
II-73	A
II-74	A
II-75	A
II-76	A
II-77	B
II-79	A
II-80	A
II-81	A
II-82	A
II-83	A
II-84	A
II-85	A
II-86	A
II-87	A
II-88	A
II-89	A
II-90	A
II-91	A

Tabla V	
II-92	A
II-94	A
II-95	A
II-96	A
II-97	A
II-98	A
II-99	A
II-100	A
II-101	A
II-102	A
II-103	A
II-104	A
II-105	A
II-106	A
II-107	A
II-108	A
II-109	A
II-110	A
II-111	A
II-112	A
II-113	A
II-114	A
II-115	A
II-116	A
II-117	A
II-118	A
II-119	A
II-120	A
II-121	A
II-122	A
II-123	A
II-124	A
II-125	A
II-126	B
II-127	A
II-128	A

Tabla V	
II-129	A
II-130	A
II-131	A
II-132	A
II-133	A
II-134	A
II-135	A
II-136	A
II-137	A
II-138	A
II-139	A
II-140	A
II-141	A
II-142	A
II-143	B
II-144	A
II-145	A
II-146	A
II-147	A
II-148	B
II-149	A
II-150	A
II-151	A
II-152	D
II-153	A
III-1	A
III-2	A
III-3	A
III-4	A
III-5	A
III-6	A
III-7	A
III-8	A
III-9	A
III-10	A
III-11	A
III-12	A

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

Tabla V	
IV-36	A
IV-37	A
IV-38	A
IV-39	A
IV-40	A
IV-41	A
IV-42	A
IV-43	A

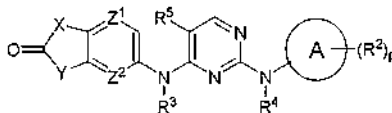
Tabla V	
IV-44	A
IV-45	A
IV-46	A
IV-47	D
IV-48	A
IV-49	A
IV-50	A
IV-51	B

Tabla V	
IV-52	B
IV-53	C
IV-54	A
IV-55	A
IV-56	C
IV-57	D
IV-58	D
IV-59	D

Tabla V	
IV-60	C
IV-61	D
IV-62	B
IV-63	C
IV-64	B

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de formula I:



I

5

o una sal del mismo, en el que:

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

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

cada R⁵⁰ es C(R⁹)₂-O-R¹⁰ o C(R⁹)₂-S-R¹⁰;

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

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

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

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

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

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

40 cada R^d es =O, -OR^a, halo alquilo C₁₋₃, alquilo C₁₋₆, =S, -SR^a, =NR^a, =NOR^a, -N(R^a)₂, halo, -CF₃, -CN, -NC, -OCN, -SCN, -NO, -NO₂, =N₂, -N₃, -S(O)R^a, -S(O)₂R^a, -SO₃R^a, -S(O)N(R^a)₂, -S(O)₂N(R^a)₂, -OS(O)R^a, -OS(O)₂R^a, -OSO₃R^a, -OS(O)₂N(R^a)₂, -C(O)R^a, -CO₂R^a, -C(O)N(R^a)₂, -C(NR^a)N(R^a)₂, -C(NOH)R^a, -C(NOH)N(R^a)₂, -OCO₂R^a, -OC(O)N(R^a)₂, -OC(NR^a)N(R^a)₂, -[N(R^a)C(O)]_nR^a, -[C(R^a)₂]_n-OR^a, -N(R^a)-S(O)₂R^a, -C(O)-haloalquilo C₁₋₆, -S(O)₂-haloalquilo C₁₋₆, -OC(O)R^a, -O-(C(R^a)₂)_m-OR^a, -S-(C(R^a)₂)_m-OR^a, -N(R^a)-haloalquilo C₁₋₆, -P(O)(OR^a)₂, -N(R^a)-(C(R^a)₂)_m-OR^a, -[N(R^a)C(O)]_nOR^a, -[N(R^a)C(O)]_nN(R^a)₂, -[N(R^a)C(NR^a)]_n(R^a)₂ o -N(R^a)C(O)-haloalquilo C₁₋₆; o dos R^d, tomados junto

45 con el átomo o átomos a los que están unidos, se combinan para formar un anillo mono o bicíclico, parcial o totalmente saturado de 3-10 miembros, que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos y está opcionalmente sustituido con uno o más R^a;

cada R^e es independientemente para cada aparición alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, cicloalquilalquilo C₄₋₁₁, arilo C₆₋₁₀,

50 arilalquilo C₇₋₁₆, heteroalquilo de 2-6 miembros, heteroalíclicilo de 3-10 miembros, heteroalíclicilalquilo de 4-11 miembros, heteroarilo de 5-15 miembros o heteroarilalquilo de 6-16 miembros;

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

cada m es 1, 2 o 3;

cada n es 0, 1, 2 o 3;

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

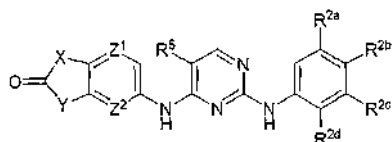
Z¹ y Z² son cada uno independientemente CH, CR² o N;

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

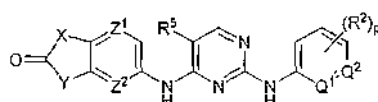
R⁴ es H, alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido o R⁵⁰; y

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

2. El compuesto de la reivindicación 1, de acuerdo con formula IA o IB:



IA



IB

5 en el que, en la formula IA:
 X e Y son cada uno independientemente O o NR¹; cada R¹ es H, alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido o R⁵⁰,
 cada uno de R^{2a}, R^{2b}, R^{2c} y R^{2d} es independientemente para cada aparición como se ha definido para R², y R⁵ es
 10 halo, -CN, alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, nitro, -N(R^a)₂, -C(O)N(R^a)₂, -CO₂R^a o -C(O)R^a.
 preferentemente en el que uno de X e Y es O y el otro es NR¹; y,

en la formula IB:

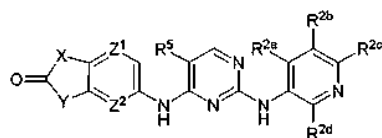
Q¹ y Q² son cada uno independientemente N o CH siempre que al menos uno de Q¹ y Q² sea N;

X e Y son cada uno independientemente O o NR¹;

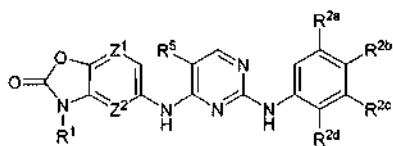
15 cada R¹ es independientemente para cada aparición H, alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido o R⁵⁰;
 p es 0, 1, 2 o 3; y

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

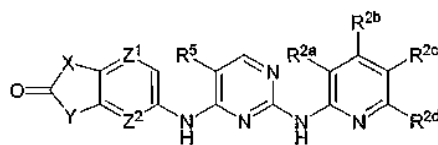
3. El compuesto de la reivindicación 2, de acuerdo con la formula IA1, IA2, IB1, IB2 o IB3:



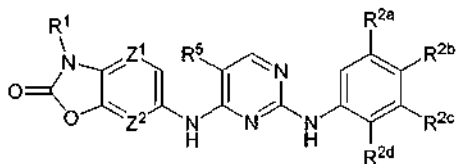
IB1



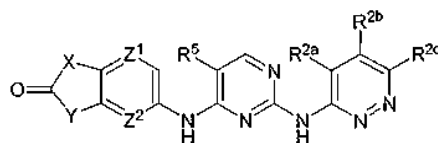
IA1



IB2



IA2



IB3

20 en el que en las formulas IA1 y IA2 R^{2d} es H; R⁵ es halo o alquilo C₁₋₆; Z¹ es CH, C-halo o C-alquilo C₁₋₆
 opcionalmente sustituido; y Z² es CH;
 y en la formula IB 1, IB2, y IB3:

25 cada uno de R^{2a}, R^{2b}, R^{2c} y R^{2d} es independientemente para cada aparición como se ha definido para R².

4. El compuesto de la formula IA1 o IA2 de la reivindicacion 3, en el que: R⁵ es F o CH₃, y cada uno de R^{2a}, R^{2b} y R^{2c} es de manera opcional independientemente para cada aparicion alquilo C₁₋₆, -OR^a, -OCF₃, -SR^a, -N(R^c)₂, halo, -OCH₂F, -OCF₂H, -CF₃, -CN, -S(O)₂R^a, -C(O)R^a, -CO₂R^a, -C(O)N(R^c)₂, -(C(R^a)₂)_m-R^b, o -[N(R^a)C(O)]_nR^a, preferentemente en el que se aplica una de las siguientes opciones (a) a (e):

(a) R^{2a}, R^{2b} y R^{2c} son cada uno independientemente alquilo C₁₋₆, -OR^a, -OCF₃, halo, -CF₃ o -CN;

(b) R^{2a} es CH₃; R^{2b} es halo; y R^{2c} es CH₃.

(c) R^{2a} es CH₃; R^{2b} es CH₃; y R^{2c} es halo.

(d) R^{2a} es CH₃; R^{2b} es CH₃; y R^{2c} es CH₃.

(e) R^{2b} es H; y R⁵ es F o CH₃; y cada uno de R^{2a} y R^{2c} es de manera opcional independientemente para cada aparicion H, alquilo C₁₋₆, -OR^a, -OCF₃, -SR^a, -N(R^c)₂, halo, -OCF₂H, -OCH₂F, -CF₃, -CN, -S(O)₂R^a, -C(O)R^a, -CO₂R^a, -C(O)N(R^c)₂, -C(R^a)₂-N(R^c)₂ o -[N(R^a)C(O)]_nR^a; y uno de R^{2a} y R^{2c} no es H, preferentemente H, alquilo C₁₋₆, -OR^a, -OCF₃, halo, -CF₃, -C(R^a)₂-N(R^c)₂ o -CN, más preferentemente en el que R^{2a} es -CF₃ o -CH₃; y R^{2c} es halo o -CH₃.

5. El compuesto de formula IA1 o IA1 de la reivindicacion 2, en el que:

(a) R^{2a} es H, -CH₃, -CF₃, -OR^a o -OCF₃; y R^{2c} es -C(R^a)₂-N(R^c)₂; o

(b) R^{2c} es H; y R⁵ es F o CH₃; y en el que cada uno de R^{2a} y R^{2b} es preferentemente H, alquilo C₁₋₆, -OR^a, -OCF₂H, -OCF₃, -OCH₂F, -SR^a, -N(R^c)₂, halo, -CF₃, -CN, -S(O)₂R^a, -C(O)R^a, -CO₂R^a, -C(O)N(R^c)₂, -C(R^a)₂-N(R^c)₂ o -[N(R^a)C(O)]_nR^a; y uno de R^{2a} y R^{2b} no es preferentemente H.

6. El compuesto de IA, IA1 o IA2 de acuerdo con la reivindicacion 5 en el que se aplica la opcion (b), o la reivindicacion 2 o 3, en el que cada uno de R^{2a} y R^{2b} es H, alquilo C₁₋₆, -OR^a, -OCF₃, halo, -N(R^c)₂, -CF₃, -C(R^a)₂-N(R^c)₂ o -CN, y en el que se aplica una de las opciones (i), (ii) y (iii):

(i) R^{2b} es -CF₃ o -CH₃; y R^{2a} es halo o -CH₃;

(ii) R^{2a} es H, -CH₃, -CF₃, -OR^a o -OCF₃; y R^{2b} es -N(R^c)₂ o -C(R^a)₂-N(R^c)₂;

(iii) R^{2a} es -N(R^c)₂ o -C(R^a)₂-N(R^c)₂; y R^{2b} es H, -CH₃, -CF₃, -OR^a o -OCF₃.

7. El compuesto de formula IA, IA1 o IA2 de la reivindicacion 5, en el que se aplica la opcion (b), o la reivindicacion 2, en el que R^{2a} y R^{2b} se toman junto con los carbonos a los que están unidos para formar un anillo mono o bicíclico, parcial o totalmente saturado de 4-10 miembros, que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos y opcionalmente sustituido con uno o más R^a y/o R^b; preferentemente un anillo monocíclico parcial o totalmente saturado de 5 miembros, que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos y opcionalmente sustituido con uno o más R^a y/o R^b; más preferentemente un anillo ciclopentano, pirrolidina, imidazolidina, 1,3-dioxolano, oxazolidina o tetrahidrofurano; opcionalmente sustituido con uno o más R^a y/o R^b.

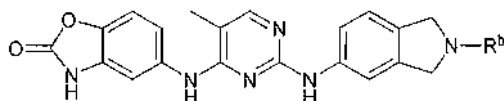
8. El compuesto de la reivindicacion 1 o el compuesto de formula IB 1 o IB2 de la reivindicacion 3, en el que X e Y son cada uno independientemente NR¹, preferentemente NH o Nalquilo C₁₋₆, más preferentemente NH o NCH₃, y opcionalmente también en el que R⁵ es halo o alquilo C₁₋₆; Z¹ es C-H, C-halo o C-alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido; y Z² es C, y preferentemente también en el que R^{2c} y R^{2d} en la formula I o R^{2a} y R^{2d} en las formulas IB1 y IB2 son H; y R⁵ es F o CH₃; y más preferentemente también en el que cada uno de los sustituyentes R^{2a} y R^{2b} en la formula I o los sustituyentes R^{2a} y R^{2c} en las formulas IB 1 y IB2 es independientemente para cada aparicion H, alquilo C₁₋₆, -OR^a, -OCF₃, -SR^a, -N(R^c)₂, halo, -OCF₂H, -OCH₂F, -CF₃, -CN, -S(O)₂R^a, -C(O)R^a, -CO₂R^a, -C(O)N(R^c)₂ o -[N(R^a)C(O)]_nR^a; y uno de dichos sustituyentes no sea H, en el que:

(i) cada uno de dichos sustituyentes es preferentemente de manera independiente para cada aparicion H, -N(R^c)₂, halo, -CF₃, -CN, -S(O)₂R^a, -C(O)R^a, -CO₂R^a o -C(O)N(R^c)₂, más preferentemente

(ii) en el que R_{2a} en formula I es H, halo o ciano; y R_{2b} en formula I es halo, -CF₃, -CN, -S(O)₂R^a, -C(O)R^a, -CO₂R^a o -C(O)N(R^c)₂; aún más preferentemente

(iii) en el que R_{2a} en formula I es halo, -CF₃, -CN, -S(O)₂R^a, -C(O)R^a, -CO₂R^a o -C(O)N(R^c)₂; y R_{2b} en formula I es H, halo o ciano, aún más preferentemente

(iv) en el que el compuesto está de acuerdo con la formula IA3



IA3

en el que R_b es OH, alquilo C₁₋₆, -CO₂alquilo C₁₋₆, -C(O)alquilo C₁₋₆ o -S(O)₂alquilo C₁₋₆; y preferentemente también en el que

(v) R2b en las formulas IB1 y IB2 es H, halo, -CF3, -CN o -CH3; y R2c es -N(Rc)2, -S(O)2Ra, -C(O)N(Rc)2 o -C(Ra)2-N(Rc)2, o

(vi) R2b en la formula IB2 es H, halo, -CF3, -CN o -CH3; y R2c es -N(Rc)2 o -C(Ra)2-N(Rc)2.

5 9. El compuesto de la reivindicacion 8, en el que se aplica la condicion (i) y R^{2a} y R^{2b} en la formula I se toman junto con los carbonos a los que están unidos para formar un anillo monocíclico, parcial o totalmente saturado de 6, 7 o 8 miembros, que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos y opcionalmente sustituido con uno o más R^a y/o R^b, cuyo anillo es preferentemente ciclohexano, morfolina, piperidina, dioxano, oxatiazinano, cicloheptano, ciclohepteno, azepano, tetrahydroazepina, diazepano, ciclooctano, cicloocteno, azocano, hexahidroazocina, diazocano o hexahidroazocina; opcionalmente sustituido con uno o más R^a y/o R^b.

10. El compuesto de formula IB 1, IB2 o IB3 de acuerdo con la reivindicacion 3 en el que X es O e Y es NR¹; y en el que R⁵ es opcionalmente halo o alquilo C₁₋₆; Z¹ is opcionalmente CH, C-Halo o C-alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido; y Z² es opcionalmente CH, y preferentemente también en el que R^{2a} y R^{2d} son H; y R⁵ es F o CH₃ y más preferentemente también en el que

(i) cada uno R2b y R2ces independientemente para cada aparicion H, alquilo C1-6, -ORa, -OCF3, -SRa, -N(Rc)2, halo, -OCF2H, -OCH2F, -CF3, -CN, -S(O)2Ra, -C(O)Ra, -CO2Ra, -C(O)N(Rc)2, -C(Ra)2-N(Rc)2 o -[N(Ra)C(O)]_nRa; y uno de R2b y R2c no sea H,

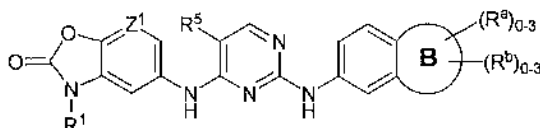
20 (ii) cada uno de R2b y R2c es independientemente para cada aparicion H, alquilo C1-6, -N(Rc)2, halo, -CF3, -CN, -S(O)2Ra, -C(O)Ra, -CO2Ra, -C(O)N(Rc)2 o -C(Ra)2-N(Rc)2, en el que

(a) R2b es preferentemente H, halo, -CF3, -CN o -CH3; y R2c is preferentemente -N(Rc)2, -S(O)2Ra, -C(O)N(Rc)2 o -C(Ra)2-N(Rc)2, o en el que

25 (b) R2b es preferentemente H, halo, -CF3, -CN o -CH3; y R2c es preferentemente -N(Rc)2 o -C(Ra)2-N(Rc)2; o

(iii) R2a y R2b se toman junto con los carbonos a los que están unidos para formar un anillo mono o bicíclico, parcial o totalmente saturado de 4-10 miembros, que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos y opcionalmente sustituido con uno o más Ra y/o Rb, cuyo ring es preferentemente un anillo ciclopentano, pirrolidina, imidazolidina, 1,3-dioxolano, oxazolidina, tetrahydrofurano, ciclohexano, morfolina, piperidina, dioxano, oxatiazinano, piperazina, cicloheptano, ciclohepteno, azepano, tetrahydroazepina, diazepano, ciclooctano, cicloocteno, azocano, hexahidroazocina, diazocano o hexahidroazocina; opcionalmente sustituido con uno o más Ra y/o Rb

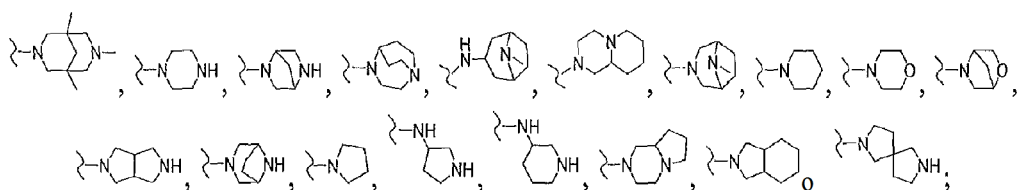
35 11. El compuesto de la reivindicacion 1, en el que el anillo A es indazol, benzoxazol, pirazolopiridina o isoxazolopiridina; X es O; Y es NR¹; R⁵ es halo o alquilo C₁₋₆; Z¹ es CH, C-Halo o C-alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido; Z² es CH; y cada R² es independientemente para cada aparicion H, alquilo C₁₋₆, -OR^a, -OCF₃, -SR^a, -N(R^c)₂, halo, -OCF₂H, -OCH₂F, -CF₃, -CN, -S(O)₂R^a, -C(O)R^a, -CO₂R^a, -C(O)N(R^c)₂, -N(R^a)-S(O)₂R^a o -[N(R^a)C(O)]_nR^a; en el que el compuesto es preferentemente de acuerdo con formula II:



II

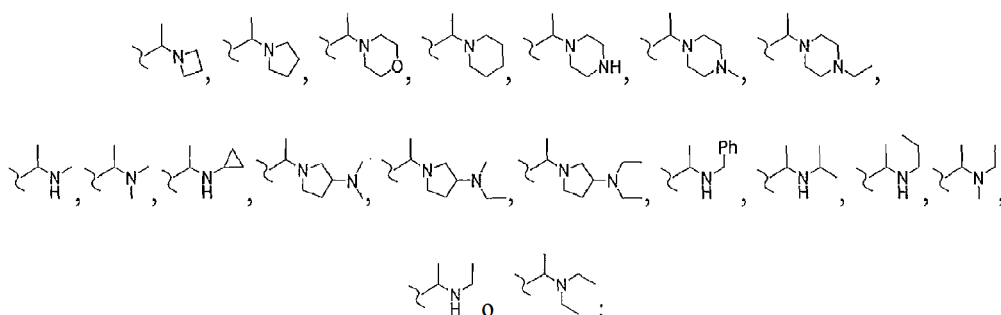
40 en el que el anillo B es ciclopentano, pirrolidina, imidazolidina, 1,3-dioxolano, oxazolidina, tetrahydrofurano, ciclohexano, morfolina, piperidina, dioxano, oxatiazinano, piperazina, cicloheptano, ciclohepteno, azepano, tetrahydroazepina, diazepano, ciclooctano, cicloocteno, azocane, hexahidroazocina, diazocane o hexahidroazocina; R^a es alquilo C₁₋₆; y cada R^b es independientemente para cada aparicion =O, -OR^a, haloalquilo C₁₋₃, -SR^a, -N(R^c)₂, halo, -CF₃, -CN, -S(O)₂R^a, -C(O)R^a, -CO₂R^a, -C(O)N(R^c)₂ o -C(R^a)₂-N(R^c)₂; más preferentemente en el que R¹ es H o R⁵⁰; R⁵⁰ es -CH₂OP(O)(OR¹¹)₂; y cada R¹¹ es independientemente para cada aparicion R^a o un grupo catiónico monovalente; o dos R¹¹, junto con los átomos a los que están unidos, forman un grupo fosfato cíclico de 4-8 miembros, o dos R¹¹ juntos representan un grupo divalente catiónico; más preferentemente en el que cada R¹¹ es independientemente para cada aparicion H, *t*-butilo, HOCH₂CH₂N(CH₃)₃⁺, Na⁺, Li⁺ o K⁺.

12. El compuesto de la reivindicacion 5, en el que se aplica la opcion (a) o bien (i) uno de R^{2a}, R^{2b} y R^{2c} es:



opcionalmente sustituido con uno o más de los mismos o diferentes grupos R^a y/o R^b; o

5 (ii) uno de R^{2a}, R^{2b} y R^{2c} es -C(R^a)₂-N(R^c)₂, en el que -C(R^a)₂-N(R^c)₂ es:



opcionalmente sustituido con uno o más de los mismos o diferentes grupos R^a y/o R^b;

10 preferentemente en el que R¹ es H o R⁵⁰; R⁵⁰ es -CH₂OP(O)(OR¹¹)₂; y cada R¹¹ es independientemente para cada aparición R^a o un grupo catiónico monovalente; o dos R¹¹, junto con los átomos a los que están unidos, forman un grupo fosfato cíclico de 4-8 miembros, o dos R¹¹ juntos representan un grupo catiónico divalente, más preferentemente cada R¹¹ es independientemente para cada aparición H, *t*-butilo, HOCH₂CH₂N(CH₃)₃⁺, Na⁺, Li⁺ o K⁺.

15 13. El compuesto de la reivindicación 1, en el que el compuesto es:

- I-1 N4-(benzo[d]oxazol-2(3H)-on-5-il)-N2-(3-formilfenil)-5-metilpirimidin-2,4-diamina;
- I-2 N4-(benzo[d]oxazol-2(3H)-on-5-il)-N2-(3-aminocarbonilfenil)-5-metilpirimidin-2,4-diamina;
- 20 I-3 N4-(benzo[d]oxazol-2(3H)-on-5-il)-N2-(4-aminocarbonilfenil)-5-metilpirimidin-2,4-diamina;
- I-4 N4-(benzo[d]oxazol-2(3H)-on-5-il)-N2-(4-formilfenil)-5-metilpirimidin-2,4-diamina;
- I-5 N4-(benzo[d]oxazol-2(3H)-on-5-il)-N2-(3-metil-4-(1,5,7-trimetil-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-3-il)fenil)-5-metilpirimidin-2,4-diamina;
- 25 I-6 N4-(benzo[d]oxazol-2(3H)-on-5-il)-N2-(3-fluoro-4-(1,5,7-trimetil-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-3-il)fenil)-5-metilpirimidin-2,4-diamina;
- I-7 N4-(3-*n*-propilbenzo[d]oxazol-2(3H)-on-5-il)-N2-((3-metilsulfonyl)fenil)-5-metilpirimidin-2,4-diamina;
- I-9 N4-(3-isopropilbenzo[d]oxazol-2(3H)-on-5-il)-N2-((3-metilsulfonyl)fenil)-5-metilpirimidin-2,4-diamina;
- I-16 N4-(benzo[d]oxazol-2(3H)-on-5-il)-N2-(3-metilsulfonyl)fenil)-5-metilpirimidin-2,4-diamina;
- 30 I-17 N4-(benzo[d]oxazol-2(3H)-on-5-il)-N2-(4-metilsulfonyl)fenil)-5-metilpirimidin-2,4-diamina;
- I-20 N4-(benzo[d]oxazol-2(3H)-on-5-il)-N2-(3-metilsulfonyl)fenil)-5-fluoropirimidin-2,4-diamina;
- I-21 N4-(benzo[d]oxazol-2(3H)-on-5-il)-N2-(4-metilsulfonyl)fenil)-5-fluoropirimidin-2,4-diamina;
- I-22 N4-(benzoimidazolin-2-on-5-il)-N2-(3-metilsulfonyl)fenil)-5-metilpirimidin-2,4-diamina;
- I-23 N4-(benzoimidazolin-2-on-5-il)-N2-(4-metilsulfonyl)fenil)-5-fluoropirimidin-2,4-diamina;
- 35 I-26 N4-(benzo[d]oxazol-2(3H)-on-5-il)-N2-(3-cianofenil)-5-metilpirimidin-2,4-diamina;
- I-27 N4-(benzo[d]oxazol-2(3H)-on-5-il)-N2-(4-cianofenil)-5-metilpirimidin-2,4-diamina;
- I-28 N4-(benzoimidazolin-2-on-5-il)-N2-(3-cianofenil)-5-metilpirimidin-2,4-diamina;
- I-29 N4-(benzoimidazolin-2-on-5-il)-N2-(4-cianofenil)-5-metilpirimidin-2,4-diamina;
- I-33 N4-(3-fosforilmetilbenzo[d]oxazol-2(3H)-on-5-il)-N2-((3-metilsulfonyl)fenil)-5-metilpirimidin-2,4-diamina;
- 40 I-36 N4-(1,3-dimetilbenzoimidazolin-2-on-5-il)-N2-((3-metilsulfonyl)fenil)-5-metilpirimidin-2,4-diamina;
- I-41 N4-(1,3-dimetilbenzoimidazolin-2-on-5-il)-N2-((3-metilsulfonyl)fenil)-5-fluoropirimidin-2,4-diamina;
- I-44 N4-(benzo[d]oxazol-2(3H)-on-5-il)-N2-(3-cianofenil)-5-fluoropirimidin-2,4-diamina;
- I-45 N4-(benzo[d]oxazol-2(3H)-on-5-il)-N2-(4-cianofenil)-5-fluoropirimidin-2,4-diamina;
- I-46 N4-(benzo[d]oxazol-2(3H)-on-5-il)-N2-((3-morfolinil)fenil)-5-metilpirimidin-2,4-diamina;
- 45 I-47 N4-(benzo[d]oxazol-2(3H)-on-5-il)-N2-((3-morfolinil)fenil)-5-fluoropirimidin-2,4-diamina;
- I-48 N4-(benzo[d]oxazol-2(3H)-on-6-il)-N2-((3-morfolinil)fenil)-5-metilpirimidin-2,4-diamina;
- I-49 N4-(3-metilbenzo[tf]oxazol-2(3H)-on-6-il)-N2-((3-morfolinil)fenil)-5-metilpirimidin-2,4-diamina;
- I-59 N2-((3-metilsulfonyl)fenil)-N4-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]oxazol-6-il)-5-fluoropirimidin-2,4-diamina;
- I-60 N2-(4-metilsulfonyl)fenil)-N4-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]oxazol-6-il)-5-fluoropirimidin-2,4-diamina;

- I-65 N2-((3-metilsulfonyl)fenil)-N4-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidrobencodioxazol-6-il)-5-metilpirimidin-2,4-diamina;
 I-66 N2-((4-metilsulfonyl)fenil)-N4-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidrobencodioxazol-6-il)-5-metilpirimidin-2,4-diamina;
 I-69 N2-((3-metilsulfonyl)fenil)-N4-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidrobencodioxazol-5-il)-5-metilpirimidin-2,4-diamina;
 I-70 N2-((4-metilsulfonyl)fenil)-N4-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidrobencodioxazol-5-il)-5-metilpirimidin-2,4-diamina;
 5 I-77 N2-((3-metilsulfonyl)fenil)-N4-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidrobencodioxazol-5-il)-5-fluoropirimidin-2,4-diamina;
 I-78 N2-((4-metilsulfonyl)fenil)-N4-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidrobencodioxazol-5-il)-5-fluoropirimidin-2,4-diamina;
 I-100 N2-((3-metilsulfonyl)fenil)-N4-(2-oxo-2,3-dihidrobencodioxazol-6-il)-5-metilpirimidin-2,4-diamina;
 I-101 N2-((4-metilsulfonyl)fenil)-N4-(2-oxo-2,3-dihidrobencodioxazol-6-il)-5-metilpirimidin-2,4-diamina;
 I-106 sal trifluoroacetato de N4-(benzoxazolin-2-on-5-il)-N2-(3-trifluorometoxifenil)-5-metilpirimidin-2,4-diamina;
 10 I-107 sal trifluoroacetato de N4-(benzoxazolin-2-on-5-il)-N2-(3-trifluorometoxifenil)-5-fluoropirimidin-2,4-diamina;
 I-108 sal trifluoroacetato de N4-(benzoxazolin-2-on-5-il)-N2-(4-trifluorometoxifenil)-5-metilpirimidin-2,4-diamina;
 I-109 sal trifluoroacetato de N4-(benzoxazolin-2-on-5-il)-N2-(4-trifluorometoxifenil)-5-fluoropirimidin-2,4-diamina;
 I-110 N4-(benzoxazolin-2-on-5-il)-N2-[3-trifluorometil-4-(4-etilpiperazin-1-il)fenil]-5-metilpirimidin-2,4-diamina;
 I-111 N4-(benzoxazolin-2-on-5-il)-N2-[3-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]-5-metilpirimidin-2,4-diamina;
 15 I-115 N4-(benzoxazolin-2-on-5-il)-N2-(3,4,5-trimetoxifenil)-5-fluoropirimidin-2,4-diamina;
 I-116 N2-(3-(difluorometoxi)-4-metoxifenil)-N4-(benzodioxazol-2(3H)-on-5-il)-5-metilpirimidin-2,4-diamina;
 I-117 N4-(benzodioxazol-2(3H)-on-5-il)-N2-(4-trifluorometilsulfonyl)fenil-5-metilpirimidin-2,4-diamina;
 I-118 N4-(benzodioxazol-2(3H)-on-5-il)-N2-(3-trifluorometilsulfonyl)fenil-5-metilpirimidin-2,4-diamina;
 I-119 N4-(benzodioxazol-2(3H)-on-5-il)-N2-(3,4,5-trimetoxi)fenil-5-metilpirimidin-2,4-diamina;
 20 I-120 N4-(benzodioxazol-2(3H)-on-5-il)-N2-((4-(1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonan-4-il)-3-metil)fenil)-5-metilpirimidin-2,4-diamina;
 I-121 N4-(benzodioxazol-2(3H)-on-5-il)-N2-(4-(8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ilamino)fenil)-5-metilpirimidin-2,4-diamina;
 I-122 N4-(benzodioxazol-2(3H)-on-5-il)-N2-((4-(dihidro-1H-pirido[1,2-a]pirazin-2(6H,7H,8H,9H,9aH)-il)-3-metil)fenil)-5-metilpirimidin-2,4-diamina;
 25 I-123 N4-(benzodioxazol-2(3H)-on-5-il)-N2-(4-(8-metil-2,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-2-il)fenil)-5-metilpirimidin-2,4-diamina;
 I-124 N4-(benzotfioxazoNn-2(3H)-ona-5-il)-5-metil-N2-[3-(morfoNn-4-il)-4-trifluorometoxifenil]-2,4-pirimidindiamina;
 I-125 N4-(benzodioxazolm-2(3H)-on-5-il)-N2-[3-trifluorometil-2-(4-metilpiperazm-1-il)piridin-5-il]-5-metilpirimidin-2,4-diamina;
 30 I-126 ácido 4-[5-Metil-4-(2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-5-ilamino)-pirimidin-2-ilamino]-benzoico;
 I-127 N-(2-Dietilamino-etil)-4-[5-metil-4-(2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-5-ilamino)-pirimidin-2-ilamino]-benzamida;
 I-128 5-[2-[4-(3-Dietilamino-pirrolidin-1-carbonil)-fenilamino]-5-metil-pirimidin-4-ilamino]-3H-benzooxazol-2-ona;
 I-129 5-[2-(4-Acetil-fenilamino)-5-metil-pirimidin-4-ilamino]-3H-benzooxazol-2-ona;
 35 I-130 5-[2-(3-Acetil-fenilamino)-5-metil-pirimidin-4-ilamino]-3H-benzooxazol-2-ona;
 I-131 2-Metil-5-[5-metil-4-(2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-5-ilamino)-pirimidin-2-ilamino]-benzonitrilo;
 I-132 N,N-Dimetil-4-[5-metil-4-(2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-5-ilamino)-pirimidin-2-ilamino]-benzamida;
 I-133 N-Metil-4-[5-metil-4-(2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-5-ilamino)-pirimidin-2-ilamino]-benzamida;
 I-134 sal formiato de N-ciclopropil-4-[5-metil-4-(2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-5-ilamino)-pirimidin-2-ilamino]-benzamida;
 40 I-135 4-[5-Metil-4-(2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-5-ilamino)-pirimidin-2-ilamino]-N-fenil-benzamida;
 I-136 4-[5-Metil-4-(2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-5-ilamino)-pirimidin-2-ilamino]-2-pirrolidin-1-il-benzamida;
 I-137 N-Etil-4-[5-metil-4-(2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-5-ilamino)-pirimidin-2-ilamino]-benzamida;
 I-138 sal del ácido N-Ciclobutil-4-[5-metil-4-(2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-5-ilamino)-pirimidin-2-ilamino]-benzamida formico;
 45 I-139 N-Isopropil-4-[5-metil-4-(2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-5-ilamino)-pirimidin-2-ilamino]-benzamida;
 I-140 sal formiato de N-ciclopropil-4-[5-metil-4-(2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-5-ilamino)-pirimidin-2-ilamino]-benzamida;
 I-141 2-Cloro-4-[5-metil-4-(2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-5-ilamino)-pirimidin-2-ilamino]-benzamida;
 50 I-142 sal del ácido N-ciclopropil-4-[5-metil-4-(2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-5-ilamino)-pirimidin-2-ilamino]-benzamida trifluoroacético;
 I-143 N-Ciclopropil-4-[5-metil-4-(2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-5-ilamino)-pirimidin-2-ilamino]-benzamida;
 I-144 N-Ciclobutil-4-[5-metil-4-(2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-5-ilamino)-pirimidin-2-ilamino]-benzamida;
 I-145 4-[5-Metil-4-(2-oxo-3-propionil-2,3-dihidro-benzooxazol-5-ilamino)-pirimidin-2-ilamino]-benzamida;
 55 I-146 (5-(2-(4-carbamoilfenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)-2-oxobenzodioxazol-3(2H)-il)metilfosfato de di-*terc*-butilo;
 I-147 dihidrogenofosfato de (5-(2-(4-carbamoilfenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)-2-oxobenzodioxazol-3(2H)-il)metilo;
 I-148 (5-(2-(4-carbamoilfenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)-2-oxobenzodioxazol-3(2H)-il)metilfosfato sódico;
 60 I-150 dihidrogenofosfato de (5-(2-(4-(ciclobutilcarbamoil)fenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)-2-oxobenzodioxazol-3(2H)-il)metilo;
 I-151 (5-(2-(4-(ciclobutilcarbamoil)fenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)-2-oxobenzodioxazol-3(2H)-il)metilfosfato de metilo;
 I-152 (5-(2-(4-(ciclobutilcarbamoil)fenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)-2-oxobenzodioxazol-3(2H)-il)metilfosfato de di-*terc*-butilo;
 65 I-153 5-[2-(4-Cloro-3-trifluorometil-fenilamino)-5-metil-pirimidin-4-ilamino]-3H-benzooxazol-2-ona;

- I-154 5-[5-Metil-2-(4-metil-3-trifluorometil-fenilamino)-pirimidin-4-ilamino]-3H-benzooxazol-2-ona;
 I-155 5-[5-Metil-2-(4-metilsulfanil-3-trifluorometil-fenilamino)-pirimidin-4-ilamino]-3H-benzooxazol-2-ona;
 I-156 4-[5-Metil-4-(2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-5-ilamino)-pirimidin-2-ilamino]-2-(4-metil-piperidin-1-il)-benzamida;
 I-157 5-[2-(3-Ciclopentanosulfonil-fenilamino)-5-metil-pirimidin-4-ilamino]-3H-benzooxazol-2-ona;
 5 I-158 5-[5-Metil-2-(3-trifluorometil-fenilamino)-pirimidin-4-ilamino]-3H-benzooxazol-2-ona;
 I-159 éster metílico del ácido 2-metil-4-[5-metil-4-(2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-5-ilamino)-pirimidin -2-ilamino]-benzoico;
 I-160 5-[5-Metil-2-(4-trifluorometil-fenilamino)-pirimidin-4-ilamino]-3H-benzooxazol-2-ona;
 1- 161 5-[5-Metil-2-(4-trifluorometoxi-3-trifluorometil-fenilamino)-pirimidin-4-ilamino]-3H-benzooxazol-2-ona;
 10 I-162 sal trifluoroacetato de 5-[2-(3-Fluoro-5-trifluorometil-fenilamino)-5-metil-pirimidin-4-ilamino]-3H-benzooxazol-2-ona;
 I-163 5-[2-(4-Fluoro-3-trifluorometoxi-fenilamino)-5-metil-pirimidin-4-ilamino]-3H-benzooxazol-2-ona;
 I-164 sal del ácido 5-[5-metil-2-(4-metil-3-trifluorometil-fenilamino)-pirimidin-4-ilamino]-3H-benzooxazol-2-ona trifluoroacético;
 15 I-165 5-[2-(4-(2-Metoxi-etoxi)-3-trifluorometil-fenilamino)-5-metil-pirimidin-4-ilamino]-3H-benzooxazol-2-ona;
 I-166 5-[2-(4-Isopropil-3-metil-fenilamino)-5-metil-pirimidin-4-ilamino]-3H-benzooxazol-2-ona;
 I-167 5-[2-(3-Cloro-4-trifluorometil-fenilamino)-5-metil-pirimidin-4-ilamino]-3H-benzooxazol-2-ona;
 I-168 5-[2-(4-Etoxi-3-trifluorometil-fenilamino)-5-metil-pirimidin-4-ilamino]-3H-benzooxazol-2-ona;
 I-169 5-[2-(3,5-Bis-trifluorometil-fenilamino)-5-metil-pirimidin-4-ilamino]-3H-benzooxazol-2-ona;
 20 I-170 ácido 2-metil-4-[5-metil-4-(2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-5-ilamino)-pirimidin-2-ilamino]-benzoico;
 I-171 N-Etil-2-metil-4-[5-metil-4-(2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-5-ilamino)-pirimidin-2-ilamino]-benzamida;
 I-172 5-[2-(4-Cloro-fenilamino)-5-metil-pirimidin-4-ilamino]-3H-benzooxazol-2-ona;
 I-173 5-[2-(3-Cloro-fenilamino)-5-metil-pirimidin-4-ilamino]-3H-benzooxazol-2-ona;
 I-174 5-(5-Metil-2-fenilamino-pirimidin-4-ilamino)-3H-benzooxazol-2-ona;
 25 I-175 5-[2-(3-Bromo-fenilamino)-5-metil-pirimidin-4-ilamino]-3H-benzooxazol-2-ona;
 I-176 5-[2-(4-Cloro-2,5-dimetil-fenilamino)-5-metil-pirimidin-4-ilamino]-3H-benzooxazol-2-ona;
 I-177 N-[4-[5-Metil-4-(2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-5-ilamino)-pirimidin-2-ilamino]-2-trifluorometil-fenil]-acetamida;
 I-178 5-[2-(3,4-Dimetil-fenilamino)-5-metil-pirimidin-4-ilamino]-3H-benzooxazol-2-ona;
 I-179 5-[2-(4-Ciclohexilmetoxi-3-trifluorometil-fenilamino)-5-metil-pirimidin-4-ilamino]-3H-benzooxazol-2-ona;
 30 I-180 5-[2-(4-Cloro-3-trifluorometoxi-fenilamino)-5-metil-pirimidin-4-ilamino]-3H-benzooxazol-2-ona;
 I-181 5-[2-(4-Cloro-3-metoxi-fenilamino)-5-metil-pirimidin-4-ilamino]-3H-benzooxazol-2-ona;
 I-182 5-[2-(4-Cloro-3-etoxi-fenilamino)-5-metil-pirimidin-4-ilamino]-3H-benzooxazol-2-ona;
 I-183 5-[2-(4-Fluoro-3-metoxi-fenilamino)-5-metil-pirimidin-4-ilamino]-3H-benzooxazol-2-ona;
 I-184 5-[2-(3,5-Dicloro-fenilamino)-5-metil-pirimidin-4-ilamino]-3H-benzooxazol-2-ona;
 35 I-185 5-[2-(3-Bromo-5-cloro-fenilamino)-5-metil-pirimidin-4-ilamino]-3H-benzooxazol-2-ona;
 I-186 5-[2-(3-Cloro-5-fluoro-fenilamino)-5-metil-pirimidin-4-ilamino]-3H-benzooxazol-2-ona;
 I-187 3-Cloro-5-[5-metil-4-(2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-5-ilamino)-pirimidin-2-ilamino]-benzonitrilo;
 I-188 5-[2-(4-Bromo-3-trifluorometil-fenilamino)-5-metil-pirimidin-4-ilamino]-3H-benzooxazol-2-ona;
 I-189 5-[2-(3-Bromo-5-trifluorometil-fenilamino)-5-metil-pirimidin-4-ilamino]-3H-benzooxazol-2-ona;
 40 I-190 N-Ciclobutil-2-metil-4-[5-metil-4-(2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-5-ilamino)-pirimidin-2-ilamino]-benzamida;
 I-191 5-[2-(3-Cloro-4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenilamino)-5-metil-pirimidin-4-ilamino]-3H-benzooxazol-2-ona;
 I-192 5-[5-Metil-2-(4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenilamino)-pirimidin-4-ilamino]-3H-benzooxazol-2-ona;
 I-193 5-[2-(2,4-Difluoro-5-metoxi-fenilamino)-5-metil-pirimidin-4-ilamino]-3H-benzooxazol-2-ona;
 I-194 5-[2-(3-Cloro-4-etoxi-fenilamino)-5-metil-pirimidin-4-ilamino]-3H-benzooxazol-2-ona;
 45 I-195 5-[2-(4-Ciclobutilmetoxi-fenilamino)-5-metil-pirimidin-4-ilamino]-3H-benzooxazol-2-ona;
 I-196 5-[2-(4-Isobutoxi-fenilamino)-5-metil-pirimidin-4-ilamino]-3H-benzooxazol-2-ona;
 I-197 5-[5-Metil-2-[4-(3-metil-butoxi)-fenilamino]-pirimidin-4-ilamino]-3H-benzooxazol-2-ona;
 I-198 sal del ácido 5-[2-(3-cloro-4-trifluorometil-fenilamino)-5-metil-pirimidin-4-ilamino]-3H-benzooxazol-2-ona trifluoroacético;
 50 I-199 5-[2-(3-Fluoro-5-metil-fenilamino)-5-metil-pirimidin-4-ilamino]-3H-benzooxazol-2-ona;
 I-200 5-[2-(2,4-Difluoro-3-metoxi-fenilamino)-5-metil-pirimidin-4-ilamino]-3H-benzooxazol-2-ona;
 I-201 5-(2-(4-(1-(azetidín-1-il)etil)fenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
 I-202 5-(2-(4-(1-(ciclopropilamino)etil)fenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
 I-203 5-(5-metil-2-(4-(1-(pirrolidin-1-il)etil)fenilamino)pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
 55 I-204 5-(5-metil-2-(4-(1-(morfolinoetil)fenilamino)pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
 I-205 5-(2-(4-(1-(3-(diethylamino)pirrolidin-1-il)etil)fenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
 I-206 5-(2-(4-(1-(bencilamino)etil)fenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
 I-207 5-(2-(4-(1-(isopropilamino)etil)fenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
 I-208 5-(5-metil-2-(3-(1-(propilamino)etil)fenilamino)pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
 60 I-209 5-(2-(3-(1-(isopropilamino)etil)fenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
 I-210 5-(2-(3-(1-(isopropilamino)etil)fenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
 I-211 5-(2-(3-(1-(azetidín-1-il)etil)fenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
 I-212 5-(5-metil-2-(3-(1-(pirrolidin-1-il)etil)fenilamino)pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
 I-213 5-(2-(3-(1-(bencilamino)etil)fenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
 65 I-214 5-(2-(3-(1-(3-(diethylamino)pirrolidin-1-il)etil)fenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
 I-215 5-(5-metil-2-(3-(1-(piperidin-1-il)etil)fenilamino)pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;

- I-216 5-(2-(3-(1-(dietilamino)etil)fenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
 I-217 5-(5-metil-2-(3-(1-morfolinoetil)fenilamino)pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
 I-218 N-ciclobutil-4-(5-metil-4-(2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]oxazol-5-ilamino)pirimidin-2-ilamino)-2-(trifluorometil)benzamida;
 5 I-219 4-(5-metil-4-(2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]oxazol-5-ilamino)pirimidin-2-ilamino)-N-fenil-2-(trifluorometil)benzamida;
 I-220 N-ciclopropil-2-metoxi-4-(5-metil-4-(2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]oxazol-5-ilamino)pirimidin-2-ilamino)benzamida;
 I-221 2-metoxi-4-(5-metil-4-(2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]oxazol-5-ilamino)pirimidin-2-ilamino)-N-fenil-benzamida;
 I-222 ácido 4-(5-metil-4-(2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]oxazol-5-ilamino)pirimidin-2-ilamino)-2-(trifluorometil)benzoico;
 I-223 N-ciclopropil-4-(5-metil-4-(2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]oxazol-5-ilamino)pirimidin-2-ilamino)-2-
 10 (trifluorometil)benzamida;
 I-224 -(2-(3-isobutoxi-5-(trifluorometil)fenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
 I-225 5-(2-(3-(ciclopropilmetoxi)-5-(trifluorometil)fenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
 I-226 5-(2-(3-ciclobutoxi-5-(trifluorometil)fenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
 I-227 5-(2-(3-(ciclobutilmetoxi)-5-(trifluorometil)fenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
 15 I-228 5-(2-(3-(1-(azetidina-1-il)etil)-5-metoxifenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
 I-229 5-(2-(3-acetil-5-metoxifenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
 I-230 5-(2-(3-cloro-4-fluoro-5-(trifluorometil)fenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
 I-231 5-(2-(3-(1-(isopropilamino)etil)-5-metoxifenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
 I-232 5-(2-(3-metoxi-5-(1-(propilamino)etil)fenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
 20 I-233 5-(2-(3-(1-(ciclopropilamino)etil)-5-metoxifenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
 I-234 5-(2-(3-metoxi-5-(1-(pirrolidina-1-il)etil)fenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
 I-235 5-(2-(3-(1-(azetidina-1-il)etil)-5-metoxifenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
 I-236 5-(2-(3-metoxi-5-(1-(metilamino)etil)fenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
 I-237 5-(2-(3-(difluorometil)-5-metilfenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
 25 I-238 5-(2-(3-(fluorometil)-5-metilfenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
 I-239 5-(5-metil-2-(4-metil-3-(metilsulfonil)fenilamino)pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
 I-240 5-(2-(3-fluoro-5-morfolinofenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
 I-241 5-(2-(3-fluoro-5-(4-metilpiperazin-1-il)fenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
 I-242 5-(2-(4-fluoro-3-(metilsulfonil)fenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
 30 I-244 7-metil-5-(5-metil-2-(3-(metilsulfonil)fenilamino)pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
 I-245 5-(2-(4-fluoro-3-(metilsulfonil)fenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)-7-metilbenzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
 I-246 5-(5-metil-2-(3-(pirrolidina-1-carbonil)fenilamino)pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
 I-247 5-(5-metil-2-(4-(pirrolidina-1-carbonil)fenilamino)pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
 I-249 7-fluoro-5-(5-metil-2-(3-(metilsulfonil)fenilamino)pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
 35 I-250 7-fluoro-5-(2-(4-fluoro-3-(metilsulfonil)fenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
 I-251 7-fluoro-5-(2-(3-metoxi-5-(trifluorometil)fenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
 I-252 3-metoxi-N,N-dimetil-5-(5-metil-4-(2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]oxazol-5-ilamino)pirimidin-2-ilamino)benzamida;
 I-253 5-(2-(3-metoxi-5-(pirrolidina-1-carbonil)fenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
 I-254 5-(2-(3-metoxi-5-(morfolina-4-carbonil)fenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
 40 I-255 5-(2-(3-metoxi-5-(4-metilpiperazin-1-carbonil)fenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
 I-256 5-(5-metil-2-(3-(morfolina-4-carbonil)fenilamino)pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
 I-257 5-(5-metil-2-(4-(morfolina-4-carbonil)fenilamino)pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
 I-258 5-(2-(4-metoxi-3-metilfenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
 I-259 5-(2-(3-metoxi-5-metilfenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
 45 I-260 2-metoxi-N,N-dimetil-5-(5-metil-4-(2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]oxazol-5-ilamino)pirimidin-2-ilamino)benzamida;
 I-261 5-(2-(4-metoxi-3-(pirrolidina-1-carbonil)fenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
 I-262 5-(2-(4-metoxi-3-(morfolina-4-carbonil)fenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
 I-263 5-(2-(4-metoxi-3-(4-metilpiperazin-1-carbonil)fenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
 I-264 5-(2-(3-metil-4-trideuterometoxifenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
 50 I-265 5-(2-(3-cloro-4-metoxi-5-metilfenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
 I-266 5-(2-(3-metil-5-trideuterometoxifenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
 I-267 2-metoxi-N,N-dimetil-4-(5-metil-4-(2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]oxazol-5-ilamino)pirimidin-2-ilamino)benzamida;
 I-268 5-(2-(3-metoxi-4-(pirrolidina-1-carbonil)fenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
 I-269 5-(2-(3-metoxi-4-(morfolina-4-carbonil)fenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
 55 I-270 5-(2-(3-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-carbonil)fenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
 I-271 5-(2-(3-(difluorometil)-4-metoxifenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
 I-272 5-(2-(4-metoxifenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
 I-273 5-(2-(3-(difluorometil)-5-metoxifenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
 I-274 5-(2-(3-(fluorometil)-5-metoxifenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
 60 I-275 N2-[4-(4,4-difluoropiperidinil)-3-fluoro]fenil-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina;
 I-276 N2-[4-(4,4-difluoropiperidinil)-3-trifluorometil]fenil-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina;
 I-277 N2-[3-cloro-4-(4,4-difluoropiperidinil)]fenil-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina;
 65 I-278 N2-[3-cloro-4-(4-etilpiperazin)]fenil-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina;

- I-279 N2-[4-(4,4-difluoropiperidinil)]fenil-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina;
 I-280 N2-(3,5-dimetoxi)fenil-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina;
 I-281 N2-[3-fluoro-4-(4-metilpiperazin)]fenil-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina;
 I-282 N2-[3,5-difluoro-4-(4-metilpiperazin)]fenil-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidin-
 5 diamina;
 I-283 N2-[4-cloro-3-(4-etilpiperazin)]fenil-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina;
 I-284 N2-[4-cloro-3-(3,4,5-trimetilpiperazin)]fenil-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidin-
 diamina;
 I-285 5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-N2-[3-(4-propilpiperazin)-4-trifluorometil]fenil-2,4-pirimidin-
 10 diamina;
 I-286 5-metil-N2-[3-(1,3-oxazol-5-il)]fenil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina;
 I-287 N2-(3-bromo)fenil-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina;
 I-288 N2-(4-bromo)fenil-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina;
 I-289 5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-N2-[3-(piridin-4-il)]fenil-2,4-pirimidindiamina;
 15 I-290 5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-N2-[3-(piridin-3-il)]fenil-2,4-pirimidindiamina;
 I-291 5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-N2-[4-(piridin-3-il)]fenil-2,4-pirimidindiamina;
 I-292 N2-[4-metoxi-3-(2-metoxietoxi)]fenil-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina;
 I-293 N2-[3-(ciclopropilaminocarbonilmetoxi)-4-metoxi]fenil-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-
 pirimidindiamina;
 20 I-294 N2-(3-ciano-4-fluoro)fenil-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina;
 I-295 N2-[3-ciano-4-(1H-pirrol-1-il)]fenil-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina;
 I-296 N2-(3-metoxi-5-trifluorometil)fenil-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina;
 I-297 N2-(4-metoxi-3-trifluorometil)fenil-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina;
 I-298 N2-[4-metoxi-3-[(piridin-4-il)metoxi]]fenil-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidin-
 25 diamina;
 I-299 N2-[4-metoxi-3-[(piridin-3-il)metoxi]]fenil-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidin-
 diamina;
 I-300 N2-[4-metoxi-3-[2-(dimetilamino)etoxi]]fenil-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidin-
 diamina;
 30 I-301 N2-[3,5-bis(trifluorometil)]fenil-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina;
 I-302 N2-(3,5-dimetil)fenil-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina;
 I-303 N2-(4-ciano-3-trifluorometil)fenil-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina;
 I-304 N2-[3-(1-idroxi-2,2,2-trifluoroetil)]fenil-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina;
 I-305 N2-(3-metoxicarbonilmetoxi)fenil-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina;
 35 I-306 5-metil-N2-(3-metilaminocarbonilmetoxi)fenil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina;
 I-307 N2-(4-aminocarbonilmetoxi)fenil-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina;
 I-308 5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-N2-(4-fenilcarbonilamino)fenil-2,4-pirimidindiamina;
 I-309 N2-[4-(N-acetil-N-metil)amino]fenil-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina;
 I-310 N2-[3-ciano-4-(pirrolidin-1-il)]fenil-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina;
 40 I-311 N2-(4-difluorometoxi)fenil-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina;
 I-312 N2-(3-difluorometoxi)fenil-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina;
 I-313 N2-(4-difluorometoxi-3-etoxi)fenil-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina;
 I-314 N2-(3-cloro-4-difluorometoxi)fenil-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina;
 I-315 N2-[3-(ciclopropilaminocarbonilmetoxi)]fenil-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidin-
 45 diamina;
 I-316 N2-[3-aminocarbonil-4-(4-metilpiperazin)]fenil-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidin-
 diamina;
 I-317 N2-[4-(isopropoxicarbonilmetoxi)]fenil-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina;
 I-318 N2-[4-(etilaminocarbonilamino)]fenil-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina;
 50 I-319 N2-[3-(aminocarbonilmetoxi)]fenil-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina;
 I-320 5-metil-N2-[3-(morfolinocarbonilmetoxi)]fenil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina;
 I-321 5-metil-N2-[3-(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]fenil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidin-
 diamina;
 I-322 5-metil-N2-[4-(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]fenil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidin-
 55 diamina;
 I-323 5-metil-N2-[3-metilaminocarbonil-4-(4-metilpiperazin)]fenil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-
 pirimidindiamina;
 I-324 N2-[4-(1-aminocarbonil-1-metil)etoxi]fenil-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidin-
 diamina;
 60 I-325 5-metil-N2-(2-metil-3-metilaminocarbonilmetoxi)fenil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidin-
 diamina;
 I-326 N2-(3-dimetilaminocarbonilmetoxi)fenil-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina;
 I-327 N2-(3-ciano-4-morfolin)fenil-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina;
 I-328 N2-(3-metoxi-2-metil)fenil-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina;
 65 I-329 N2-[3-cloro-4-(piridin-4-il)]fenilo 5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina;
 I-330 5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-N2-[4-(piridin-4-il)-3-trifluorometil]fenil-2,4-pirimidindiamina;

- I-331 N2-[3-hidroximetil-4-(4-metilpiperazin)]fenil-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidin-
diamina;
- I-332 5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-N2-(4-piperazin)fenil-2,4-pirimidindiamina;
- 5 I-333 N2-[4-(4-etilaminocarbonil)piperazino]fenil-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidin-
diamina;
- I-334 N2-[4-(1-ciano-1-metil)etoxi]fenil-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina;
- I-335 N2-[3-(1-aminocarbonil-1-metil)etoxi]fenil-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidin-
diamina;
- I-336 N2-(3-metoxi-4-metoxicarbonil)fenil-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina;
- 10 I-337 N2-(3-metoxi)fenil-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina;
- I-338 5-metil-N2-(4-morfolin)fenil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina;
- I-339 N2-(3-ciano-4-tiomorfolin)fenil-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina;
- I-340 N2-[3-metoxi-4-(4-metilpiperazin)]fenil-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina;
- I-341 N2-[3-ciano-4-(4-metilpiperazin)]fenil-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina;
- 15 I-342 N2-[3-(1-ciano-1-metil)etoxi]fenil-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina;
- I-343 N2-[4-(4-acetil)piperazino]fenil-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina;
- I-344 N2-[4-(4-etoxicarbonil)piperazino]fenil-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina;
- I-345 N2-[3-(4-acetil)piperazino]fenil-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina;
- I-346 N2-[3-(4-etoxicarbonil)piperazino]fenil-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina;
- 20 I-347 N2-(4-difluorometoxi-3-fluoro)fenil-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina;
- I-348 N2-(3,5-dicloro-4-difluorometoxi)fenil-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina;
- I-349 N2-(4-fluoro-3-metoxi)fenil-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina;
- I-350 N2-(3-fluoro-4-metoxi)fenil-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina;
- I-351 N2-(3-metoxi-4-metil)fenil-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina;
- 25 I-352 N2-(3-fluoro-5-metoxi)fenil-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina;
- I-353 N2-(3-difluorometoxi-5-trifluorometil)fenil-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidin-
diamina;
- I-354 N2-(3-metoxi-4-trifluorometil)fenil-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina;
- I-355 N2-(3,5-di-*terc*-butil)fenil-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina;
- 30 I-356 N4-[3-{bis(1,1-dimetiletoxi)fosfiniloximetil-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il}-N2-(3-metoxi-5-trifluorometil)
fenil-5-metil-2,4-pirimidindiamina;
- I-357 N2-(3-metoxi-5-trifluorometil)fenil-5-metil-N4-[3-(fosfonooxi)metil-2-oxo-2,3-dihidro-1,3- benzoxazol-5-il]-2,4-
pirimidindiamina;
- I-358 sal bis-sódica de N2-(3-metoxi-5-trifluorometil)fenil-5-metil-N4-[3-(fosfonooxi)metil-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-
benzoxazol-5-il]-2,4-pirimidindiamina;
- 35 I-359 N2-(3,5-difluoro)fenil-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina;
- I-360 N2-(3-fluoro-5-trifluorometil)fenil-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina;
- I-361 N2-(4-fluoro-3-trifluorometil)fenil-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina;
- I-362 N2-(4-fluoro-3-metil)fenil-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina;
- 40 I-363 N2-(3-fluoro-4-metil)fenil-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina;
- I-364 N2-(3-cloro-4-metil)fenil-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina;
- I-366 N2-(3-cloro-4-trifluorometoxi)fenil-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina;
- I-367 N2-(4-trifluorometiltio)fenil-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina;
- I-368 N2-(3-fluoro)fenil-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina;
- 45 I-369 N2-(3,5-dimetil-4-metoxi)fenil-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina;
- I-370 N2-(3-carboxamida-5-trifluorometil)fenil-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina;
- I-371 N2-(3,5-diisopropil-4-metoxi)fenil-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina;
- I-372 N2-(3-isopropoxi-5-trifluorometil)fenil-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina;
- I-373 N2-(3-ciano-4-metoxi)fenil-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina;
- 50 I-374 N2-(3,5-dimetil-4-fluoro)fenil-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina;
- I-375 N2-(4-fluoro-3-trifluorometoxi)fenil-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina;
- I-376 N2-(3-fluoro-4-trifluorometoxi)fenil-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina;
- I-377 N2-(4-cloro-3-trifluorometoxi)fenil-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina;
- I-378 N2-(3-cloro-5-trifluorometoxi)fenil-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina;
- 55 I-379 5-metil-N2-(3-metil-5-trifluorometoxi)fenil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina;
- I-380 N2-(4-ciano-3-metoxi)fenil-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina;
- I-381 N2-(3,5-difluoro-4-metoxi)fenil-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina;
- I-382 5-metil-N2-(4-morfolinometil)fenil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina;
- I-383 N2-(4-cloro-3-ciano-5-etil)fenil-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina;
- 60 I-384 N2-[3-(2-metoxi)etoxi-5-trifluorometil]fenil-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidin-
diamina;
- I-385 N2-(4-difluorometoxi-3,5-dimetil)fenil-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina;
- I-386 N2-[3-(1-aminocarbonil-1-metil)etoxi-4-fluoro]fenil-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-
pirimidindiamina;
- 65 I-387 N2-(4-difluorometoxi-3-metil)fenil-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina;
- I-388 N2-(3,5-difluoro-4-difluorometoxi)fenil-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina;

- I-389 N2-[4-(1-aminocarbonil-1-metil)etoxi-3,5-dimetil]fenil-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina;
- I-390 N2-(3-difluorometoxi-4-metil)fenil-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina;
- 5 I-391 N2-[4-(1-aminocarbonil-1-metil)etoxi-3-metil]fenil-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina;
- I-392 N2-[3-(1-aminocarbonil-1-metil)etoxi-4-metil]fenil-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina;
- I-393 sal besilato N2-(3-metoxi-5-trifluorometil)fenil-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina;
- 10 I-394 N2-(4-cloro-3,5-dimetil)fenil-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina;
- I-395 N2-[4-(1-aminocarbonil-1-metil)etoxi-3,5-difluoro]fenil-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina;
- I-396 N2-[3-(1-metoxi-2,2,2-trifluoroetil)]fenil-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina;
- 15 I-397 N2-[3-(1-ciano-1-metil)etoxi-4-metil]fenil-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina;
- I-398 N2-(3,4-difluoro)fenil-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina; I-399 N2-(3-cloro-4-fluoro)fenil-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina;
- I-400 N2-(4-cloro-3-fluoro)fenil-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina;
- 20 I-401 N2-(3-difluorometoxi-5-fluoro)fenil-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina;
- I-402 N2-[3-(1-aminocarbonil-1-metil)etoxi-5-fluoro]fenil-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina;
- I-403 5-(5-Metil-2-m-tolilamino-pirimidin-4-ilamino)-3H-benzoxazol-2-ona;
- I-404 5-{2-[4-(3-Dimetilamino-propoxi)-3-trifluorometil-fenilamino]-5-metil-pirimidin-4-ilamino}-3H-benzoxazol-2-ona;
- 25 I-405 N4-{3-[bis(1,1-dimetiletoxi)]fosfiniloximetil-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il}-N2-(3,4,5-trimetil)fenil-5-metil-2,4-pirimidindiamina;
- I-406 5-metil-N4-[3-(fosfonooxi)metil-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il]-N2-(3,4,5-trimetil)fenil-2,4-pirimidindiamina;
- I-407 sal bis-sódica de 5-metil-N4-[3-(fosfonooxi)metil-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il]-N2-(3,4,5-trimetil)fenil-2,4-pirimidindiamina;
- 30 I-408 5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-N2-(3,4,5-trifluoro)fenil-2,4-pirimidindiamina;
- I-409 sal tosilato de N2-(3-metoxi-5-trifluorometil)fenil-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina;
- I-410 sal mesilato de N2-(3-metoxi-5-trifluorometil)fenil-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina;
- 35 I-411 sal sulfato de N2-(3-metoxi-5-trifluorometil)fenil-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina;
- I-412 sal clorurohidrogeno de N2-(3-metoxi-5-trifluorometil)fenil-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina;
- I-413 sal sódica de N2-(3-metoxi-5-trifluorometil)fenil-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina;
- 40 I-414 sal colina de N2-(3-metoxi-5-trifluorometil)fenil-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina;
- I-415 N2-(3,5-difluoro-4-trifluorometil)fenil-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina;
- 45 I-416 N2-[3-(1-ciano-1-metil)etoxi-5-fluoro]fenil-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina;
- I-417 N2-[3-(1-ciano-1-metil)etoxi-4-fluoro]fenil-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina;
- I-418 N2-(4-cloro-3-difluorometoxi)fenil-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina;
- 50 I-419 5-(2-(4-isopropilfenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
- I-420 5-(2-(4-*terc*-butilfenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
- I-421 5-(2-(*p*-toluidino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
- I-422 5-(2-(3-(isopropoximetil)-4-metoxifenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
- I-423 5-(2-(3-(1-hidroxietil)-5-metoxifenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
- 55 I-424 5-[2-(3-Cloro-4-hidroxi-fenilamino)-5-metil-pirimidin-4-ilamino]-3H-benzoxazol-2-ona;
- I-425 5-[2-(4-Hidroxi-fenilamino)-5-metil-pirimidin-4-ilamino]-3H-benzoxazol-2-ona;
- I-426 5-{2-[4-(2-Dimetilamino-etoxi)-fenilamino]-5-metil-pirimidin-4-ilamino}-3H-benzoxazol-2-ona;
- I-427 5-(2-(3-metoxi-5-(trifluorometil)fenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)-7-metilbenzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
- I-428 5-(2-(3-metoxi-5-metilfenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)-7-metilbenzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
- I-429 5-(2-(4-metoxi-3-metilfenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)-7-metilbenzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
- 60 I-430 7-fluoro-5-(2-(3-metoxi-5-metilfenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
- I-431 7-fluoro-5-(2-(4-metoxi-3-metilfenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
- I-432 5-(2-(4-fluoro-3-metoxi-5-metilfenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
- I-433 sal formiato de 5-(2-(4-(difluorometoxi)-3-(fluorometil)fenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
- 65 I-434 N2-(4-ciano-3-difluorometoxi)fenil-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina;
- I-435 N2-(3-difluorometoxi-4-fluoro)fenil-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina;

- I-436 sal sódica de 5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-N2-(3,4,5-trimetil)fenil-2,4-pirimidindiamina;
 I-437 sal sódica N2-(3,5-dimetil-4-fluoro)fenil-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidinediamina;
 I-438 5-(2-(3-(difluorometil)-4-metilfenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
 5 I-439 5-(2-(3-(fluorometil)-4-metilfenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
 I-440 sal formiato de 5-(2-(3-(difluorometil)-5-metoxifenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
 I-441 5-(2-(4-d₃-metoxi-3-(trifluorometil)fenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
 I-442 sal formiato de 5-(2-(4-(difluorometoxi)-3-(difluorometil)fenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
 10 I-443 5-(5-metil-2-(4-metil-3-(piridin-4-il)fenilamino)pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
 I-444 5-(5-metil-2-(4-metil-3-(piridin-3-il)fenilamino)pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
 I-445 5-(2-(3-acetil-5-(trifluorometil)fenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
 I-446 5-(2-(3-(1-hidroxietil)-5-(trifluorometil)fenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
 I-447 5-[2-(4-d₃-Metoxi-fenilamino)-5-metil-pirimidin-4-ilamino]-3H-benzooxazol-2-ona;
 15 I-448 5-[2-(3-Cloro-4-d₃-metoxi-fenilamino)-5-metil-pirimidin-4-ilamino]-3H-benzooxazol-2-ona;
 I-449 5-{2-[4-(2-Dietilamino-etoxi)-fenilamino]-5-metil-pirimidin-4-ilamino}-3H-benzooxazol-2-ona;
 I-450 N4-{3-[bis(1,1-dimetiletoxi)]fosfiniloximetil-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il}-N2-(3,5-dimetil-4-fluoro)fenil-5-metil-2,4-pirimidindiamina;
 I-451 sal bis-sódica de N2-(3,5-dimetil-4-fluoro)fenil-5-metil-N4-[3-(fosfonooxi)metil-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il]-2,4-pirimidindiamina;
 20 I-452 5-(2-(3,4-dimetoxi-5-metilfenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
 I-453 5-(2-(3,4-dimetoxi-5-metilfenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)-7-metilbenzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
 I-454 5-(2-(3,4-dimetoxi-5-metilfenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)-7-fluorobenzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
 1- 455 5-[2-[3-Cloro-4-(2-dietilamino-etoxi)-fenilamino]-5-metil-pirimidin-4-ilamino]-3H-benzooxazol-2-ona;
 25 I-456 5-[2-(2,4-Difluoro-fenilamino)-5-metil-pirimidin-4-ilamino]-3H-benzooxazol-2-ona;
 I-457 5-(5-metil-2-(3-(1-(metilamino)etil)-5-(trifluorometil)fenilamino)pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
 I-458 5-(2-(3-cloro-4,5-dimetoxifenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
 I-459 5-(2-(3,5-dimetil-4-(2-morfolinoetoxi)fenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
 I-460 5-(5-metil-2-(3-(1-(metilamino)butil)-5-(trifluorometil)fenilamino)pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
 30 I-461 5-(2-(3-(1-(ciclopropilamino)etil)-5-(trifluorometil)fenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
 I-462 5-(2-(3-(1-(etilamino)etil)-5-(trifluorometil)fenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
 I-463 5-(5-metil-2-(3-(1-(pirrolidin-1-il)etil)-5-(trifluorometil)fenilamino)pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
 I-464 5-(2-(3-(1-(azetidín-1-il)etil)-5-(trifluorometil)fenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
 35 I-465 5-(2-(3-(1-(ciclobutilamino)etil)-5-(trifluorometil)fenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
 I-466 5-[2-(2,5-Difluoro-fenilamino)-5-metil-pirimidin-4-ilamino]-3H-benzooxazol-2-ona;
 I-467 5-[2-(2,3-Difluoro-fenilamino)-5-metil-pirimidin-4-ilamino]-3H-benzooxazol-2-ona;
 I-468 5-[2-(2-Fluoro-fenilamino)-5-metil-pirimidin-4-ilamino]-3H-benzooxazol-2-ona;
 I-469 N-Ciclobutil-3-[5-metil-4-(2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-5-ilamino)-pirimidin-2-ilamino]-5-trifluorometil-
 40 benzamida;
 I-470 5-[2-(4-Fluoro-fenilamino)-5-metil-pirimidin-4-ilamino]-3H-benzooxazol-2-ona;
 I-471 5-(2-(4-fluoro-3-(piridin-4-il)fenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
 I-472 5-(2-(4-fluoro-3-(piridin-3-il)fenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
 I-473 5-(2-(3-(1-(isopropilamino)etil)-5-(trifluorometil)fenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
 45 I-474 5-(2-(3,5-dimetilfenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)-7-metilbenzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
 I-475 7-metil-5-(5-metil-2-(3,4,5-trimetilfenilamino)pirimidin-4-ilamino)benzo[tf]oxazol-2(3H)-ona;
 I-476 5-(2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)-7-metilbenzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
 I-477 5-[5-Metil-2-(2,3,4,5-tetrafluoro-fenilamino)-pirimidin-4-ilamino]-3H-benzooxazol-2-ona;
 I-478 N2-(3-ciano-5-difluorometoxi)fenil-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina;
 50 I-479 5-metil-N2-(3-metil-5-trifluorometil)fenil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina;
 I-480 5-[5-Metil-2-(2,3,5-trifluoro-fenilamino)-pirimidin-4-ilamino]-3H-benzooxazol-2-ona;
 I-481 5-[5-Metil-2-(2,4,5-trifluoro-fenilamino)-pirimidin-4-ilamino]-3H-benzooxazol-2-ona;
 I-482 sal formiato de 5-(5-metil-2-(3-metil-4-(piridin-4-il)fenilamino)pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
 I-483 sal formiato de 5-(5-metil-2-(3-metil-4-(piridin-3-il)fenilamino)pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
 55 I-484 5-(2-(3-fluoro-4-(piridin-4-il)fenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
 I-485 N2-(3,4-dimetoxi-5-trifluorometil)fenil-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina;
 I-486 sal formiato de 5-(2-(4-metoxi-3-(piridin-4-il)fenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
 I-487 sal formiato de 5-(2-(4-metoxi-3-(piridin-3-il)fenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
 I-488 5-(2-(3,5-dimetilfenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)-7-fluorobenzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
 60 I-489 7-fluoro-5-(5-metil-2-(3,4,5-trimetilfenilamino)pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
 I-490 7-fluoro-5-(2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
 I-491 5-(2-(4-fluoro-3-metoxi-5-metilfenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)-7-metilbenzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
 I-492 7-fluoro-5-(2-(4-fluoro-3-metoxi-5-metilfenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
 I-493 N2-(3,4-dimetil-2-fluoro)fenil-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina;
 65 I-494 sal formiato de 5-(2-(3-metoxi-4-(piridin-4-il)fenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
 I-495 N2-(3-cloro-5-difluorometoxi)fenil-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina;

- I-496 5-[2-(3-Cloro-4-metoxi-fenilamino)-5-metil-pirimidin-4-ilamino]-3H-benzooxazol-2-ona;
 I-497 5-[2-(3-Cloro-5-trifluorometil-fenilamino)-5-metil-pirimidin-4-ilamino]-3H-benzooxazol-2-ona;
 I-498 5-[2-(2-Metoxi-5-trifluorometil-fenilamino)-5-metil-pirimidin-4-ilamino]-3H-benzooxazol-2-ona;
 I-499 5-(2-(o-toluidino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
 5 I-500 5-(2-(2,3-dimetilfenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
 I-501 5-(2-(2,5-dimetilfenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
 I-502 5-(2-(2-etilfenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
 I-503 5-(2-(3-etilfenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
 I-504 5-(2-(4-etilfenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
 10 I-505 sal del ácido 5-(2-(3-fluoro-4-(piridin-3-il)fenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona
 trifluoroacético;
 I-506 sal formiato de 5-(2-(3-metoxi-4-(piridin-3-il)fenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
 I-507 5-(2-(2,4-difluoro-3-metoxifenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)-7-metilbenzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
 I-508 5-(2-(2,4-difluoro-3-metoxifenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)-7-fluorobenzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
 15 I-509 sal trifluoroacetato de 5-(2-(4-(6-chloropiridin-3-il)fenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol -2(3H)-
 ona;
 I-510 sal trifluoroacetato de 5-(2-(4-(6-(3-(dimetilamino)propoxy)piridin-3-il)fenilamino)-5-metilpirimidin-4-
 ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
 I-511 sal trifluoroacetato de 5-(2-(4-(6-(3-(dimetilamino)propoxi)piridin-3-il)fenilamino)-5-metilpirimidin-4-
 20 ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
 I-512 sl trifluoroacetato de 5-(5-metil-2-(4-(6-morfolinopiridin-3-il)fenilamino)pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-
 ona;
 I-513 5-(2-(2-fluoro-3-metilfenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
 I-514 5-(2-(2-fluoro-4-metilfenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
 25 I-515 5-(2-(2-fluoro-5-metilfenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
 I-516 N2-(3-difluorometoxi-5-metil)fenil-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina;
 I-517 al cálcica de 5-metil-N4-[3-(fosfonooxi)metil-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il]-N2-(3,4,5-trimetil) fenil-2,4-
 pirimidindiamina;
 I-518 5-[5-Metil-2-(2-metil-3-trifluorometil-fenilamino)-pirimidin-4-ilamino]-3H-benzooxazol-2-ona;
 30 I-519 5-(2-(5-acetil-2-fluorofenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
 I-520 5-(2-(2-clorofenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)benzo[tf]oxazol-2(3H)-ona;
 I-521 5-(2-(2-cloro-5-metilfenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
 I-522 N4-(7-cloro-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-5-metil-N2-(3,4,5-trimetil)fenil-2,4-pirimidindiamina;
 I-523 5-(2-(2-fluoro-5-(1-hidroxietil)fenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
 35 I-524 N4-[3-[bis(1,1-dimetiletoxi)]fosfiniloximetil-7-cloro-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il]-N2-(3,4,5-trimetil) fenil-
 5-metil-2,4-pirimidindiamina;
 I-525 N4-[7-cloro-3-(fosfonooxi)metil-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il]-5-metil-N2-(3,4,5-tri-
 metil)fenil-2,4-piri-
 midindiamina;
 I-526 sal magnesio de 5-metil-N4-[3-(fosfonooxi)metil-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il]-N2-(3,4,5-trimetil) fenil-
 40 2,4-pirimidindiamina;
 I-527 5-[2-(4-Yodo-3,5-dimetil-fenilamino)-5-metil-pirimidin-4-ilamino]-3H-benzooxazol-2-ona;
 I-528 sal bis-sódica de N4-[7-cloro-3-(fosfonooxi)metil-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il]-5-metil-N2-(3,4,5-tri-
 metil)fenil-2,4-pirimidindiamina;
 I-529 5-(2-(3,5-dimetoxi-4-metilfenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
 45 I-530 5-(2-(2-fluoro-4,5-dimetilfenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
 I-531 sal bis-colina de 5-metil-N4-[3-(fosfonooxi)metil-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il]-N2-(3,4,5-trimetil)fenil -
 2,4-pirimidindiamina;
 I-532 5-(2-(2-fluoro-4-metil-3-(trifluorometil)fenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
 I-533 5-(2-(2-fluoro-5-metoxifenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
 50 I-534 5-(2-(2-fluoro-3,4,5-trimetilfenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
 I-535 5-(2-(3-metoxi-4,5-dimetilfenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
 I-536 (5-(2-(3-metoxi-5-metilfenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)-7-metil-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)metilfosfato
 sódico;
 I-537 N2-(3,4-dimetil-5-fluoro)fenil-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina;
 55 I-538 (5-(2-(4-fluoro-3-metoxi-5-metilfenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)metilfosfato
 sódico;
 II-1 N4-(benzo[d]oxazol-2(3H)-on-5-il)-N2-(6-dimetilaminopiridin-3-il)-5-metilpirimidin-2,4-diamina;
 II-2 N4-(benzo[d]oxazol-2(3H)-on-5-il)-N2-(6-((1S,4R)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)-piridin-3-il)-5-metil-
 pirimidin-2,4-diamina;
 60 II-3 N4-(benzo[d]oxazol-2(3H)-on-5-il)-N2-(6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-3-il)-5-metilpirimidin-2,4-diamina;
 II-4 N4-(3-n-propilbenzo[d]oxazol-2(3H)-on-5-il)-N2-(6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)-5-metilpirimidin-2,4-diamina;
 II-5 N4-(benzo[d]oxazol-2(3H)-on-5-il)-N2-(6-(4-*terc*-butiloxicarbonilpiperazin-1-il)piridin-3-il)-5-metilpirimidin-2,4-
 diamina;
 II-6 N4-(benzo[d]oxazol-2(3H)-on-5-il)-N2-(6-(4-metilpiperidin-1-il)piridin-3-il)-5-metilpirimidin-2,4-diamina;
 65 II-7 N2-(6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)-N4-(3-isopropilbenzo[d]oxazol-2(3H)-on-5-il)-5-metilpirimidin-2,4-diamina;

- II-8 N4-(benzo[d]oxazol-2(3H)-on-5-il)-N2-(6-(4-trifluorometoxicarbonilpiperazin-1-il)piridin-3-il)-5-metil- pirimidin-2,4-diamina;
- II-9 N4-(benzo[d]oxazol-2(3H)-on-5-il) N2-(6-(4-metoxicarbonilpiperazin-1-il)piridin-3-il)-5-metilpirimidin-2,4-diamina;
- II-10 N4-(benzo[d]oxazol-2(3H)-on-5-il)-N2-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)-5-metilpirimidin-2,4-diamina;
- 5 II-11 N4-(benzo[d]oxazol-2(3H)-on-5-il)-N2-(6-(3-metil-4-*terc*-butoxicarbonilpiperazm-1-il)piridin-3-il)-5-metilpirimidin - 2,4-diamina;
- II-12 N4-(benzo[d]oxazol-2(3H)-on-5-il)-N2-(6-(3-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)-5-metilpirimidin-2,4-diamina;
- II-13 N4-(benzoxazolin-2-on-5-il)-N2-[2-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-5-il]-5-metilpirimidin-2,4-diamina;
- II-14 N4-(benzo[d]oxazol-2(3H)-on-5-il)-N2-[2-(4-metilpiperazm-1-il)piridin-5-il]-5-fluoropirimidin-2,4-diamina;
- 10 II-15 N4-(benzoimidazolin-2-on-5-il)-N2-[2-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-5-il]-5-metilpirimidin-2,4-diamina;
- II-16 N4-(benzoimidazolin-2-on-5-il)-N2-[2-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-5-il]-5-fluoropirimidin-2,4-diamina;
- II-17 N4-(benzo[d]oxazol-2(3H)-on-5-il)-N2-((2-morfoNnil)piridin-5-il)-5-metilpirimidin-2,4-diamina;
- II-18 N4-(benzo[d]oxazol-2(3H)-on-5-il)-N2-((2-morfoNnil)piridin-5-il)-5-fluoropirimidin-2,4-diamina;
- II-19 N4-(benzoimidazolin-2-on-5-il)-N2-((2-morfolinil)piridin-5-il)-5-fluoropirimidin-2,4-diamina;
- 15 II-20 N4-(1,3-dimetilbenzoimidazolin-2-on-5-il)-N2-[2-(4-metilpiperazin)piridin-5-il]-5-metilpirimidin-2,4-diamina;
- II-21 N4-(1,3-dimetilbenzoimidazolin-2-on-5-il)-N2-[2-(4-metilpiperazin)piridin-5-il]-5-fluoropirimidin-2,4-diamina;
- II-22 N2-(6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)-N4-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]oxazol-5-il)-5-metilpirimidin-2,4 - diamina;
- II-23 sal trifluoroacetato de N2-(6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)-N4-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]oxazol-6-il)- 5- metilpirimidin-2,4-diamina;
- 20 II-24 N2-(6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)-N4-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]oxazol-5-il)-5-fluoropirimidin- 2,4-diamina;
- II-25 6-(5-metil-2-(6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-ilamino)pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
- II-26 N4-(benzoxazolin-2-on-5-il)-N2-[3-metil-2-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-5-il]-5-metilpirimidin-2,4-diamina;
- 25 II-27 N4-(benzoimidazolin-2-on-5-il)-N2-[3-metil-2-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-5-il]-5-metilpirimidin-2,4-diamina;
- II-28 N4-(benzoxazolin-2-on-5-il)-N2-[3-metil-2-((1S,4S)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)pirid- in-5-il]-5-metil- pirimidin-2,4-diamina;
- II-29 N4-(benzoxazolin-2-on-5-il)-N2-[3-metil-2-((1S,4S)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)piridin-5-il]-5-fluoro- pirimidin-2,4-diamina;
- 30 II-30 N4-(benzoxazolin-2-on-5-il)-N2-[3-metil-2-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-5-il]-5-fluoropirimidin-2,4-diamina;
- II-31 N4-(benzoxazolin-2-on-5-il)-N2-[2-((1S,4S)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)piridin-5-il]-5-metilpirimidin - 2,4-diamina;
- II-32 N4-(benzoxazolin-2-on-5-il)-N2-[2-((1S,4S)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)piridin-5-il]-5-metil- pirimidin-2,4-diamina;
- 35 II-33 N4-(benzoxazolin-2-on-5-il)-N2-[2-((1S,4S)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)piridin-5-il]-5-fluoropirimidin -2,4-diamina;
- II-34 N4-(benzoxazolin-2-on-5-il)-N2-[2-((1S,4S)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)piridin-5-il]-5-fluoropirimidin-2,4 - diamina;
- II-35 N4-(benzo[d]oxazol-2(3H)-on-5-il)-N2-[2-(1-metilpiperidin-4-il)aminopiridin-5-il]-5-metilpirimidin-2,4-diamina;
- 40 II-36 N4-(benzo[d]oxazol-2(3H)-on-5-il)-N2-[2-(1H-piperidin-4-il)aminopiridin-5-il]-5-metilpirimidin-2,4-diamina;
- II-37 N4-(benzo[d]oxazol-2(3H)-on-5-il)-N2-[2-(8-metil-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-il)aminopiridin-5-il]-5-metilpirimidin - 2,4-diamina;
- II-38 N4-(benzo[d]oxazol-2(3H)-on-5-il)-N2-(4-(8-metil-2,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-2-il)fenil)-5-metil-pirimidin-2,4 - diamina;
- 45 II-39 N4-(benzo[d]oxazol-2(3H)-on-5-il)-N2-[3-trifluorometil-2-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-5-il]-5-metilpirimidin-2,4 - diamina;
- II-40 N4-(benzoxazolin-2-on-5-il)-N2-[3-fluoro-2-((1S,4S)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)piridin-5-il]-5-metil- pirimidin-2,4-diamina;
- II-41 éster *terc*-butílico del ácido (S)-2-metil-4-{5-[5-metil-4-(2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-5-ilamino)- piximidin-2-ilamino]-piridin-2-il}-piperazin-1-carboxílico;
- 50 II-42 5-[5-Metil-2-(piridin-3-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-3H-benzooxazol-2-ona;
- II-43 5-[2-(6-Metanosulfonil-piridin-3-ilamino)-5-metil-pirimidin-4-ilamino]-3H-benzooxazol-2-ona;
- II-44 5-{5-Metil-2-[6-((S)-3-metil-piperazin-1-il)-piridin-3-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-3H-benzooxazol- 2-ona;
- II-45 5-{5-Metil-2-[6-(piperazin-1-carbonil)-piridin-3-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-3H-benzooxazol-2-ona;
- 55 II-46 5-{2-[6-(4-Ciclopropilmetil-piperazin-1-carbonil)-piridin-3-ilamino]-5-metil-pirimidin-4-ilamino}-3H-benzooxazol -2-ona;
- II-47 5-{2-[6-(4-Isobutil-piperazin-1-carbonil)-piridin-3-ilamino]-5-metil-pirimidin-4-ilamino}-3H-benzooxazol-2-ona;
- II-48 éster *terc*-butílico del ácido 5-{3-fluoro-5-[5-metil-4-(2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-5-ilamino)-pirimidin-2-ilamino]-piridin-2- il}-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-carboxílico;
- 60 II-49 éster *terc*-butílico del ácido 5-{3-fluoro-5-[5-metil-4-(2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-5-ilamino)-pirimidin-2 -ilamino]-piridin-2-il}-2,5-diaza-bicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico;
- II-50 5-{2-[5-Fluoro-6-(hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il)-piridin-3-ilamino]-5-metil-pirimidin-4-ilamino}-3H-benzooxazol - 2-ona;
- II-51 5-{2-[6-(2,5-Diaza-bicyclo[2.2.1]hept-2-il)-5-fluoropiridin-3-ilamino]-5-metil-pirimidin-4-ilamino}-3H-benzooxazol - 2-ona;
- 65

- II-52 5-{2-[6-(5-Ciclopropilmetil-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il)-5-fluoropiridin-3-ilamino]-5-metil-pirimidin-4-ilamino} -
3H-benzooxazol-2-ona;
- II-53 5-{2-[6-(5-Ciclopropanocarbonil-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il)-5-fluoropiridin-3-ilamino]-5-metil-pirimidin-4 -
ilamino}-3H-benzooxazol-2-ona;
- 5 II-54 5-{2-[6-(5-Ciclopropilmetil-2,5-diaza-biciclo[2.2.1]hept-2-il)-5-fluoropiridin-3-ilamino]-5-metil-pirimidin-4-ilamino} -
3H-benzooxazol-2-ona;
- II-55 (R)-5-(2-(6-(3,4-dimetilpiperazin-1-il)piridin-3-ilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
- II-56 (R)-5-(2-(6-(4-(ciclopropilmetil)-3-metilpiperazin-1-il)piridin-3-ilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)benzo[d] oxazol-
2(3H)-ona;
- 10 II-57 (R)-5-(5-metil-2-(6-(3-metil-4-(2,2,2-trifluoroacetil)piperazin-1-il)piridin-3-ilamino)pirimidin-4-ilamino)benzo[d]
oxazol-2(3H)-ona;
- II-58 (R)-dietil-2-metil-4-(5-(5-metil-4-(2-oxo-2,3-dihidrobencodioxazol-5-ilamino)pirimidin-2-ilamino)piridin-2-
il)piperazin -1-ilfosfonato;
- II-59 5-(2-(6-(4,4-difluoropiperidin-1-il)piridin-3-ilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
- 15 II-60 5-(2-(6-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)piridin-3-ilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
- II-61 5-(2-(6-(3,8-diaza-biciclo[3.2.1]octan-3-il)-5-metilpiridin-3-ilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol -
2(3H)-ona;
- II-62 5-(5-metil-2-(5-metil-6-(8-acetil)-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]octan-3-il)piridin-3-ilamino)pirimidin-4-
ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
- 20 II-63 5-(5-metil-2-(5-metil-6-(8-(2,2,2-trifluoroacetil)-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]octan-3-il)piridin-3-ilamino)pirimidin-4-
ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
- II-64 5-(5-metil-2-(5-metil-6-(8-metil-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]octan-3-il)piridin-3-ilamino)pirimidin-4-ilamino)benzo[d]
oxazol-2(3H)-ona;
- II-65 *terc*-butil-3-(3-metil-5-(5-metil-4-(2-oxo-2,3-dihidrobencodioxazol-5-ilamino)pirimidin-2-ilamino)piridin-2-il) -8-
25 azabicciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato;
- II-66 5-(2-(6-(8-aza-biciclo[3.2.1]octan-3-il)-5-metilpiridin-3-ilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol -2(3H)-
ona;
- II-67 5-(2-(6-(8-(ciclopropilmetil)-8-aza-biciclo[3.2.1]octan-3-il)-5-metilpiridin-3-ilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)
benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
- 30 II-68 3-(3-metil-5-(5-metil-4-(2-oxo-2,3-dihidrobencodioxazol-5-ilamino)pirimidin-2-ilamino)piridin-2-il)-8-azabicciclo
[3.2.1]octano-8-carboxilato de metilo;
- II-69 5-(5-metil-2-(5-metil-6-(8-(2,2,2-trifluoroacetil)-8-aza-biciclo[3.2.1]octan-3-il)piridin-3-ilamino)pirimidin-4-
ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
- II-70 (R)-5-(2-(6-(4-isopropil-3-metilpiperazin-1-il)piridin-3-ilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-
ona;
- 35 II-71 5-(5-metil-2-(6-(pirrolidin-1-il)piridin-3-ilamino)pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
- II-72 7-metil-5-(5-metil-2-(6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-ilamino)pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
- II-73 7-metil-5-(5-metil-2-(6-morfolinopiridin-3-ilamino)pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
- II-74 5-(2-(6-(ciclopropilmetilamino)piridin-3-ilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
- 40 II-75 7-fluoro-5-(5-metil-2-(6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-ilamino)pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
- II-76 7-fluoro-5-(5-metil-2-(6-morfolinopiridin-3-ilamino)pirimidin-4-ilamino)benzo[tf]oxazol-2(3H)-ona;
- II-77 5-(2-(5-bromopiridin-3-ilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
- II-79 N-(5-(5-metil-4-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidrobencodioxazol-5-ilamino)pirimidin-2-ilamino)piridin-2-il)metano-
sulfonamida;
- 45 II-80 5-(2-(6-(3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)piridin-3-ilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
- II-81 N-(1-(5-(5-metil-4-(2-oxo-2,3-dihidrobencodioxazol-5-ilamino)pirimidin-2-ilamino)piridin-2-il)pirrolidin-3-il)
acetamida;
- II-82 5-(2-(6-(3-(dietilamino)pirrolidin-1-il)piridin-3-ilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol- 2(3H)-ona;
- II-83 2,2,2-trifluoro-N-(1-(5-(5-metil-4-(2-oxo-2,3-dihidrobencodioxazol-5-ilamino)pirimidin-2-ilamino)piridin-2-il)
50 pirrolidin-3-il)acetamida;
- II-84 5-(5-metil-2-(6-(3-morfolinopirrolidin-1-il)piridin-3-ilamino)pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
- II-85 5-(2-(6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-ilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
- II-86 1-(5-(5-metil-4-(2-oxo-2,3-dihidrobencodioxazol-5-ilamino)pirimidin-2-ilamino)piridin-2-il)pirrolidin-3-ilcarbamato
de *terc*-butilo;
- 55 II-87 (S)-metil(1-(5-(5-metil-4-(2-oxo-2,3-dihidrobencodioxazol-5-ilamino)pirimidin-2-ilamino)piridin-2-il)piperidin-3 -
il)carbamato de *terc*-butilo;
- II-88 (R)-5-(5-metil-2-(6-(3-(metilamino)pipendm-1-il)piridin-3-ilamino)pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
- II-89 (R)-5-(2-(6-(3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)piridin-3-ilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
- II-90 (S)-5-(2-(6-(3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)piridin-3-ilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
- 60 II-91 (R)-metil(1-(5-(5-metil-4-(2-oxo-2,3-dihidrobencodioxazol-5-ilamino)pirimidin-2-ilamino)piridin-2-il)piperidin-3 -
il)carbamato de *terc*-butilo;
- II-92 (R)-5-(5-metil-2-(6-(3-(metilamino)pipendm-1-il)piridin-3-ilamino)pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
- II-94 5-(2-(6-(3-(ciclopropilmetilamino)pirrolidin-1-il)piridin-3-ilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H) -
ona;
- 65 II-95 (5)-5-(2-(6-((1-bencilpiperidin-3-il)(metil)amino)piridin-3-ilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol -
2(3H)-ona;

- II-96 1-etil-3-(1-(5-(5-metil-4-(2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]oxazol-5-ilamino)pirimidin-2-ilamino)piridin-2-il)pirrolidin-3-il)urea;
- II-97 1-*terc*-butil-3-(1-(5-(5-metil-4-(2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]oxazol-5-ilamino)pirimidin-2-ilamino)piridin-2-il)pirrolidin-3-il)urea;
- 5 II-98 1-bencil-3-(1-(5-(5-metil-4-(2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]oxazol-5-ilamino)pirimidin-2-ilamino)piridin-2-il)pirrolidin-3-il)urea;
- II-99 (S)-5-(2-(6-(1-bencilpipendin-3-ilamino)piridin-3-ilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
- II-100 (S)-5-(2-(6-((1-bencilpiperidin-3-il)(metil)amino)piridin-3-ilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
- 10 II-101 N-(1-(5-(5-metil-4-(2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]oxazol-5-ilamino)pirimidin-2-ilamino)piridin-2-il)pirrolidin-3-il)ciclopropanocarboxamida;
- II-102 N-(1-(5-(5-metil-4-(2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]oxazol-5-ilamino)pirimidin-2-ilamino)piridin-2-il)pirrolidin-3-il)pivalamida;
- II-103 (S)-5-(5-metil-2-(6-(metil(pipendin-3-il)amino)piridin-3-ilamino)pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
- 15 II-104 (S)-5-(5-metil-2-(6-(pipendin-3-ilamino)piridin-3-ilamino)pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
- II-105 (S)-5-(2-(6-(1-bencilpipendin-3-ilamino)piridin-3-ilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
- II-106 (R)-5-(2-(6-((1-bencilpipendin-3-il)(metil)amino)piridin-3-ilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
- 20 II-107 (R)-5-(5-metil-2-(6-(piperidin-3-ilamino)piridin-3-ilamino)pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
- II-108 (R)-5-(5-metil-2-(6-(metil(piperidin-3-il)amino)piridin-3-ilamino)pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
- II-109 N4-(benzo[d]oxazolin-2(3H)-ona-5-il)-5-metil-N2-[2-((1S,4S)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)-3-trifluorometilpiridin-5-il]-2,4-pirimidindiamina;
- II-110 N4-(benzo[d]oxazolin-2(3H)-ona-5-il)-N2-[2-(4-etilpiperazin-1-il)-3-trifluorometilpiridin-5-il]-5-metil-2,4-pirimidindiamina;
- 25 II-111 N4-(benzo[d]oxazolin-2(3H)-ona-5-il)-N2-[3-fluoro-2-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-5-il]-5-metil-2,4-pirimidindiamina;
- II-112 N4-(benzo[d]oxazolin-2(3H)-ona-5-il)-N2-[2-[(8S)-1,4-diazabicyclo[4.3.0]nonano-1-il]-3-fluoropiridin-5-il]-5-metil-2,4-pirimidindiamina;
- II-113 N4-(benzo[d]oxazolin-2(3H)-ona-5-il)-N2-[2-[(8R)-1,4-diazabicyclo[4.3.0]nonano-1-il]-3-fluoropiridin-5-il]-5-metil-2,4-pirimidindiamina;
- 30 II-114 N4-(benzo[d]oxazolin-2(3H)-ona-5-il)-N2-[2-(4-etilpiperazin-1-il)-3-fluoropiridin-5-il]-5-metil-2,4-pirimidindiamina;
- II-115 N4-(benzo[d]oxazolin-2(3H)-ona-5-il)-N2-[3-ciano-2-((1S,4S)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)piridin-5-il]-5-metil-2,4-pirimidindiamina;
- 35 II-116 N2-[3-cloro-2-(4-metilpiperazin)piridin-5-il]-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina;
- II-117 5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-N2-[2-(1,3,5-trimetil-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-7-il)piridin-5-il]-2,4-pirimidindiamina;
- II-118 N2-[3-cloro-2-(3-etil-3,7-diazabicyclo[3.3.0]octan-7-il)piridin-5-il]-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina;
- 40 II-119 N2-[2-(3-etil-3,7-diazabicyclo[3.3.0]octan-7-il)-3-trifluorometilpiridin-5-il]-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina;
- II-120 5-metil-N2-[2-(3-metil-3,7-diazabicyclo[3.3.0]octan-7-il)piridin-5-il]-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina;
- 45 II-121 5-metil-N2-[2-(octahidroisoindol-1-il)piridin-5-il]-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina;
- II-122 N2-[3-cloro-2-(octahidroisoindol-1-il)piridin-5-il]-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina;
- II-123 N2-(2-metoxipiridin-5-il)-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina;
- 50 II-124 N2-[2-(S-1,4-diazabicyclo[4.3.0]nonan-4-il)-3-trifluorometilpiridin-5-il]-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina;
- II-125 N2-[2-(1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonan-4-il)-3-fluoropiridin-5-il]-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina;
- II-126 N2-[2-(4R-hidroxi-2-metilideno-pirrolidin-1-il)piridin-5-il]-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina;
- 55 II-127 5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-N2-[2-(cis-3,4,5-trimetilpiperazin)piridin-5-il]-2,4-pirimidindiamina;
- II-128 N2-[2-(1,4-diazabicyclo[4.4.0]decan-4-il)piridin-5-il]-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina;
- II-129 5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-N2-[2-(trans-2,4,5-trimetilpiperazin)piridin-5-il]-2,4-pirimidindiamina;
- 60 II-130 N2-[2-(trans-2,5-dimetilpiperazin)piridin-5-il]-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina;
- II-131 N2-[2-(cis-3,5-dimetilpiperazin)piridin-5-il]-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina;
- 65 II-132 N2-[2-(R-1,4-diazabicyclo[4.3.0]nonan-4-il)piridin-5-il]-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina;

- II-133 5-metil-N2-[2-(7-metil-2,7-diazaespiro[4.4]nonan-2-il)piridin-5-il]-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina;
- II-134 5-metil-N2-[2-(3S-metilmorfolin)piridin-5-il]-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina;
- II-135 5-metil-N2-[2-(2R-metilmorfolin)piridin-5-il]-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina;
- 5 II-136 N2-[2-(4-isopropilpiperazin)piridin-5-il]-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina;
- II-137 N2-[2-(3-N,N-dimetilamino-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)piridin-5-il]-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina;
- II-138 5-metil-N2-[2-(2S-metilmorfolin)piridin-5-il]-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina;
- II-139 5-inetil-N2-{2-[(1R,4R)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il]piridin-5-il}-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina;
- 10 II-140 N2-(2,3-dimetoxipiridin-5-il)-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina;
- II-141 N2-(2-metoxi-3-metilpiridin-5-il)-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina;
- II-142 N2-[2-(2-hidroxi)etoxipiridin-5-il]-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina;
- II-143 N2-[4-metil-2-(4-metilpiperazin)piridin-5-il]-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina;
- 15 II-144 N2-(2-isopropoxipiridin-5-il)-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina;
- II-145 N2-[2-(2-metoxi)etoxipiridin-5-il]-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina;
- II-146 N2-[2-(1-aminocarbonil-metil)etoxipiridin-5-il]-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina;
- 20 II-147 N2-(2-metoxi-3-trifluorometilpiridin-5-il)-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina;
- II-148 N2-[2-(3-hidroxi)propoxipiridin-5-il]-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina;
- II-149 N2-[2-(3-metoxi)propoxipiridin-5-il]-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina;
- II-150 5-(2-(6-(1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonan-4-il)-5-cloropiridin-3-ilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
- 25 II-151 ciclobutilamida del ácido 5-[5-metil-4-(2-oxo-2,3-dihidro-benzoxazol-5-ilamino)-pirimidin-2-ilamino]-piridin-2-carboxílico;
- II-152 N2-(S-metoxipiridin-3-il)-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina;
- II-153 N2-(2,3-dimetilpiridin-5-il)-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina;
- 30 III-1 N4-(benzo[d]oxazol-2(3H)-on-5-il)-N2-(isoindol-5-il)-5-metilpirimidin-2,4-diamina;
- III-2 N4-(benzo[d]oxazol-2(3H)-on-5-il)-N2-(2-hidroxiisoindol-5-il)-5-metilpirimidin-2,4-diamina;
- III-3 N4-(benzo[d]oxazol-2(3H)-on-5-il)-N2-(2-terc-butoxicarbonilisoindol-5-il)-5-metilpirimidin-2,4-diamina;
- 111-4 N4-(benzo[d]oxazol-2(3H)-on-5-il)-N2-(2-metilisoindol-5-il)-5-metilpirimidin-2,4-diamina;
- III-5 N4-(benzo[d]oxazol-2(3H)-on-5-il)-N2-(2-etiNsoindol-5-il)-5-metilpirimidin-2,4-diamina;
- 35 III-6 N4-(benzo[d]oxazol-2(3H)-on-5-il)-N2-(2-n-propilisoindol-5-il)-5-metilpirimidin-2,4-diamina;
- III-7 N4-(benzo[d]oxazol-2(3H)-on-5-il)-N2-(2-ciclopilmetilisoindol-5-il)-5-metilpirimidin-2,4-diamina;
- 111-8 N4-(benzo[d]oxazol-2(3H)-on-5-il)-N2-(2-isobutilisomdol-5-il)-5-metilpirimidin-2,4-diamina;
- III-9 N4-(benzo[d]oxazol-2(3H)-on-5-il)-N2-(2-isopentilisoindol-5-il)-5-metilpirimidin-2,4-diamina;
- III-10 N4-(benzo[d]oxazol-2(3H)-on-5-il)-N2-(2-ciclopentilmetilisoindol-5-il)-5-metilpirimidin-2,4-diamina;
- 40 III-11 N4-(benzo[d]oxazol-2(3H)-on-5-il)-N2-(2-(bicyclo[2.2.1]heptan-2-ilmetil)isoindol-5-il)-5-metilpirimidin-2,4-diamina;
- III-12 5-[2-(2-Acetil-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilamino)-5-metil-pirimidin-4-ilamino]-3H-benzoxazol-2-ona;
- 111-13 N-[2-[2-(2,2-Dimetil-propionil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilamino]-5-metil-pirimidin-4-il]-N-[3-(2,2-dimetil-propionil)-2-oxo-2,3-dihidro-benzoxazol-5-il]-2,2-dimetil-propionamida;
- 45 III-14 5-[2-(2-Metanosulfonil-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilamino)-5-metil-pirimidin-4-ilamino]-3H-benzoxazol-2-ona;
- IV-1 N4-(benzo[d]oxazol-2(3H)-on-5-il)-N2-(7-(pirrolidin-1-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]annulen-2-il)-5-metil-pirimidin-2,4-diamina;
- IV-2 N4-(benzo[d]oxazol-2(3H)-on-5-il)-N2-(6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]annulen-5-on-3-il)-5-metilpirimidin-2,4-diamina;
- 50 IV-3 N4-(benzo[d]oxazol-2(3H)-on-5-il)-N2-(6-(4-metilpiperazin-1-il)piridazin-3-il)-5-metilpirimidin-2,4-diamina;
- IV-4 N4-(benzo[d]oxazol-2(3H)-on-5-il)-N2-(1H-indazol-6-il)-5-metilpirimidin-2,4-diamina;
- IV-5 N4-(benzo[d]oxazol-2(3H)-on-5-il)-N2-(1,2-benzoisoxazol-6-il)-5-metilpirimidin-2,4-diamina;
- IV-6 N4-(benzo[d]oxazol-2(3H)-on-5-il)-N2-(1H-indazol-5-il)-5-metilpirimidin-2,4-diamina;
- IV-7 N4-(benzo[d]oxazol-2(3H)-on-5-il)-N2-[2-(piperazin)piridin-4-il]-5-metilpirimidin-2,4-diamina;
- 55 IV-8 N4-(benzo[d]oxazol-2(3H)-on-5-il)-N2-[2-(4-metilpiperazin)piridin-4-il]-5-metilpirimidin-2,4-diamina;
- IV-9 N4-(benzo[d]oxazol-2(3H)-on-5-il)-N2-(3-metil-1,2-benzoisoxazol-5-il)-5-metilpirimidin-2,4-diamina;
- IV-10 (Z)-2-Metil-9-[5-metil-4-(2-oxo-2,3-dihidro-benzoxazol-5-ilamino)-pirimidin-2-ilamino]-3,6-dihidro-2H-benzo[c]azocin-1-ona;
- IV-11 5-[2-(2,2-Difluoro-benzo[1,3]dioxol-4-ilamino)-5-metil-pirimidin-4-ilamino]-3H-benzoxazol-2-ona;
- 60 IV-12 5-[2-(9-Isopropilamino-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamino)-5-metil-pirimidin-4-ilamino]-3H-benzoxazol-2-ona;
- IV-13 5-[2-[9-(3-Dietilamino-pirrolidin-1-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamino]-5-metil-pirimidin-4-ilamino]-3H-benzoxazol-2-ona;
- IV-14 2-Metil-9-[5-metil-4-(2-oxo-2,3-dihidro-benzoxazol-5-ilamino)-pirimidin-2-ilamino]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-benzo[c]azocin-1-ona;
- 65 IV-15 6-[5-Metil-4-(2-oxo-2,3-dihidro-benzoxazol-5-ilamino)-pirimidin-2-ilamino]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;

- IV-16 5-[2-(2,2-Dioxo-1H-benzo[e][1,3,4]oxatiazm-7-ilamino)-5-metil-pirimidin-4-ilamino]-3H-benzooxazol-2-ona;
 IV-17 5-[2-(2,2-Dimetil-benzo[1,3]dioxol-5-ilamino)-5-metil-pirimidin-4-ilamino]-3H-benzooxazol-2-ona; IV-18 (Z)-5-(5-metil-2-(1-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[c]azepin-7-ilamino)pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
 5 IV-19 (Z)-5-(5-metil-2-(2-metil-1-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[c]azepin-7-ilamino)pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
 IV-20 (Z)-5-(5-metil-2-(2-metil-1-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[c]azepin-7-ilamino)pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
 IV-21 5-(5-metil-2-(2-metil-1-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepin-7-ilamino)pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
 10 IV-22 5,5'-(5-metilpirimidin-2,4-diil)bis(azanedil)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona
 IV-23 5-(5-metil-2-(2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-8-ilamino)pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
 IV-24 5-(5-metil-2-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinoNn-7-ilamino)pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
 IV-25 6-(5-metil-4-(2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]oxazol-5-ilamino)pirimidin-2-ilamino)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona;
 15 IV-26 5-(2-(3,3-dimetil-2-oxomdolo-6-ilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
 IV-27 5-(5-metil-2-(1-metil-2-oxoindolin-5-ilamino)pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
 IV-28 5-(5-metil-2-(1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-ilamino)pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
 IV-29 5-(5-metil-2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-ilamino)pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
 20 IV-30 5-(5-metil-2-(1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-8-ilamino)pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
 IV-31 5-(5-metil-2-(2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino)pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
 IV-32 7-(5-metil-4-(2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]oxazol-5-ilamino)pirimidin-2-ilamino)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona;
 25 IV-33 5-(5-metil-2-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinoNn-6-ilamino)pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
 IV-34 5-(5-metil-2-(1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino)pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
 IV-35 5-metil-N2-(3,4-metilenodioxi)fenil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina;
 30 IV-36 N2-(2,2-difluoro-2H-1,3-benzodioxol-5-il)-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina;
 IV-37 N2-(3,4-etilenodioxi)fenil-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina;
 IV-38 N2-(2,2-dimetil-2H-1,3-benzodioxol-5-il)-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina;
 35 IV-39 N2-[espiro(2,1'-ciclohexan)-1,3-benzodioxol-5-il]-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina;
 IV-40 N2-(1,3-dimethylMH-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina;
 IV-41 5-metil-N2-(1-metilindazol-6-il)-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina;
 IV-42 5-metil-N2-(1-metilindazol-5-il)-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina;
 40 IV-43 5-metil-N2-(3-metilisoxazol[5,4-b]piridin-5-il)-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina;
 IV-44 N2-[4-(2-metoxietil)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona-7-il]-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina;
 IV-45 N2-[2,2-dimetil-4-(2-metoxietil)-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3(4H)-ona-7-il]-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina;
 45 IV-46 5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-N2-(2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3(4H)-ona-7-il)-2,4-pirimidindiamina;
 IV-47 5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-N2-(2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3(4H)-ona-6-il)-2,4-pirimidindiamina;
 IV-48 5-metil-N2-(3-metilindazol-6-il)-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina;
 50 IV-49 5-metil-N2-(3-metilindazol-5-il)-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina;
 IV-50 N2-[2,2-dimetil-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona-7-il]-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina;
 IV-51 5-(5-metil-2-(6-metilpiridin-2-ilamino)pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
 IV-52 5-(5-metil-2-(5-metilpiridin-2-ilamino)pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
 55 IV-53 5-[2-(Isoquinolin-6-ilamino)-5-metil-pirimidin-4-ilamino]-3H-benzooxazol-2-ona;
 IV-54 5-[5-Metil-2-(naftalen-2-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-3H-benzooxazol-2-ona;
 IV-55 5-[2-(4-Metoxi-naftalen-2-ilamino)-5-metil-pirimidin-4-ilamino]-3H-benzooxazol-2-ona;
 IV-56 5-[2-(4-Hidroxi-naftalen-2-ilamino)-5-metil-pirimidin-4-ilamino]-3H-benzooxazol-2-ona;
 IV-57 5-[2-(Isoquinolin-7-ilamino)-5-metil-pirimidin-4-ilamino]-3H-benzooxazol-2-ona;
 60 IV-58 N2-(4-metoxipiridin-2-il)-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina;
 IV-59 5-[5-Metil-2-(2,4,6-trifluoro-fenilamino)-pirimidin-4-ilamino]-3H-benzooxazol-2-ona;
 IV-60 5-(2-(2,6-dimetilfenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
 IV-61 5-[5-Metil-2-(2,4,6-trimetilfenilamino)-pirimidin-4-ilamino]-3H-benzooxazol-2-ona;
 IV-62 5-(2-(2-fluoro-6-metilfenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
 65 IV-63 N2-(3-fluoropiridin-4-il)-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina; o

IV-64 sal del ácido N2-(3-fluoropiridin-4-il)-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina trifluoroacético.

- 5 14. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es 5-metil-N4-[3-(fosfonooxi)metil-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il]-N2-(3,4,5-trimetil)fenil-2,4-pirimidindiamina, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, preferentemente sal bis-sódica de 5-metil-N4-[3-(fosfonooxi)metil-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il]-N2-(3,4,5-trimetil)fenil-2,4-pirimidindiamina.
- 10 15. El compuesto de la reivindicación 1, en el que el compuesto es N2-(3-metoxi-5-trifluorometil)fenil-5-metil-N4-[3-(fosfonooxi)metil-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il]-2,4-pirimidindiamina, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, preferentemente sal bis-sódica de N2-(3-metoxi-5-trifluorometil)fenil-5-metil-N4-[3-(fosfonooxi)metil-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il]-2,4-pirimidindiamina.
- 15 16. El compuesto de la reivindicación 1, en el que el compuesto es 5-(2-(3-metoxi-4,5-dimetilfenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona, o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto.
- 20 17. El compuesto de la reivindicación 1, en el que el compuesto es dihidrogenofosfato de (5-(2-(4-fluoro-3-metoxi-5-metilfenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)metilo, 5-(2-(4-fluoro-3-metoxi-5-metilfenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, preferentemente (5-(2-(4-fluoro-3-metoxi-5-metilfenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)metilfosfato sódico o 5-(2-(4-fluoro-3-metoxi-5-metilfenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona.
- 25 18. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-17.
- 30 19. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-17 o la composición farmacéutica de la reivindicación 18 para su uso en el tratamiento de una enfermedad mediada por JAK cinasa, rechazo de trasplante de aloinjerto en un receptor de trasplantes, enfermedad autoinmunitaria mediada por células T o una enfermedad y/o trastorno ocular.