

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 562 419**

51 Int. Cl.:

C07D 498/04 (2006.01)

A61K 31/5383 (2006.01)

A61P 37/00 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.04.2011 E 11730116 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.11.2015 EP 2558474**

54 Título: **Compuestos de 2,4-pirimidinodiamina y sus profármacos y sus usos**

30 Prioridad:

13.04.2010 US 323699 P

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

04.03.2016

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**YU, JIAXIN;
CLOUGH, JEFFREY y
SINGH, RAJINDER**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 562 419 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

Compuestos de 2,4-pirimidinodiamina y sus profármacos y sus usos

5 Antecedentes

Campo de la descripción

10 La presente descripción se refiere a compuestos de 2,4-pirimidinodiamina biológicamente activos y composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos, que pueden usarse en el tratamiento o la prevención de diversas enfermedades. También se describen en la presente memoria descriptiva intermedios y métodos sintéticos de preparación de estos compuestos y métodos de uso de estos compuestos y composiciones en una diversidad de contextos.

15 Descripción de la técnica relacionada

20 El enlace cruzado de receptores Fc, como el receptor de alta afinidad para IgE (FcεRI) y/o el receptor de alta afinidad para IgG (FcγRI) activa una cascada señalizadora en mastocitos basófilos y otras células inmunes que da lugar a la liberación de mediadores químicos responsables de numerosos acontecimientos adversos. Por ejemplo, este enlace conduce a la liberación de mediadores preformados de reacciones de hipersensibilidad anafiláctica de tipo I (inmediatas) como histamina, a partir de sitios de almacenamiento en gránulos a través de desgranulación. Conduce también a la síntesis y liberación de otros mediadores, que incluyen leucotrienos, prostaglandinas y factores de activación plaquetaria (PAFs) que desempeñan funciones importantes en reacciones inflamatorias. Mediadores adicionales que son sintetizados y liberados tras el enlace de receptores Fc incluyen citoquinas y óxido nítrico.

30 La(s) cascada(s) señalizadora(s) activada(s) por el enlace de receptores Fc como FcεRI y/o FcγRI incluyen una ordenación de proteínas celulares. Entre los propagadores de señales intracelulares más importantes están las tiroxinas quinasa. Una tiroxina quinasa implicada en las trayectorias de transducción de señales asociadas con el enlace de receptores FcεRI y/o FcγRI, así como otras cascadas de transducción de señales, es la Syk quinasa (véase la publicación Valent et al., 2002, Intl. J. Hematol. 75(4):257-362 para un examen).

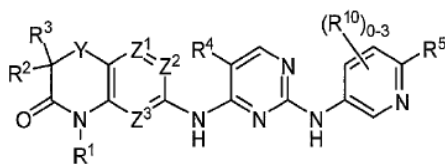
35 Los mediadores liberados como consecuencia del enlace de receptores FcεRI y FcγRI son responsables o desempeñan funciones importantes en la manifestación de numerosos acontecimientos adversos. Recientemente han sido descubiertas diversas clases de compuestos de 2,4-pirimidinodiaminas que inhiben las cascadas señalizadoras de FcεRI y/o FcγRI y que tienen innumerables usos terapéuticos. Véase, por ejemplo, la solicitud de patente de EE.UU. nº 10/355,543 presentada el 31 de enero de 2003 (US 2004/0029902A1), la solicitud de patente internacional nº de serie PCT/US03/03022 presentada el 31 de enero de 2003 (WO 03/063794), la solicitud de patente de EE.UU. nº 10/631.029 presentada el 29 de julio 2003 (US 2007/0060603), la solicitud de patente internacional nº PCT/US03/24087 (WO 2004/014382), la solicitud de patente de EE.UU. nº 10/903.263 presentada el 30 de julio de 2004 (US2005/0234049), y la solicitud de patente internacional nº PCT/US2004/24716 (WO 2005/016893). Aunque muchos de estos compuestos exhiben buenas propiedades de biodisponibilidad, en algunos casos puede ser deseable adaptar su solubilidad u otras propiedades de forma que se optimice su biodisponibilidad a través de vías de administración especificadas.

45 La solicitud de patente internacional nº PCT/US03/03022 presentada el 31 de enero de 2003 (WO 03/063794), la solicitud de patente internacional nº PCT/US07/85313 presentada el 20 de noviembre de 2007 (WO 2008/064274), y la solicitud de patente internacional nº PCT/US06/01945 presentada el 19 de enero de 2006 (WO 2006/078846), describen una clase de compuestos de 2,4-pirimidinodiaminas y sus profármacos que son útiles en una diversidad de contextos *in vitro* e *in vivo*, que incluyen el tratamiento y/o prevención de enfermedades mediadas, al menos en parte, por la activación de cascadas señalizadoras del receptor Fc. Aunque estos compuestos son útiles en una diversidad de contextos *in vitro* e *in vivo*, continúa habiendo una necesidad de compuestos con efectos mejorados y duración aumentada de las acciones.

55 El documento WO 2005/012294 se refiere a ciertos compuestos de 2,4-pirimidinodiaminas útiles en el tratamiento de trastornos autoinmunes. Los ejemplos específicos de enfermedades autoinmunes que pueden tratarse o prevenirse con los compuestos de 2,4-pirimidinodiaminas incluyen artritis reumatoide y/o sus síntomas asociados, lupus eritematoso sistémico y/o sus síntomas asociados y esclerosis múltiple y/o sus síntomas asociados.

60 Sumario de la invención

La presente invención proporciona un compuesto de fórmula:



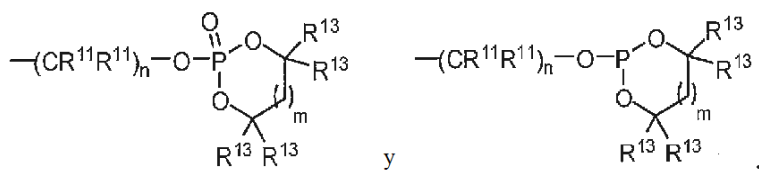
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

- 5 Y es oxígeno o azufre;
 Z¹, Z², y Z³ se seleccionan independientemente entre CH y N;
 R¹ es hidrógeno, alquilo C₁-C₆ o R⁸;
 R² y R³ se seleccionan independientemente entre hidrógeno y metilo;
 10 R⁴ es hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, alquilo C₁-C₆ o halo(alquilo C₁-C₆);
 R⁵ es

heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, u 8 grupos R⁶, en el que el heterocicloalquilo es morfolinilo, tiomorfolinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, oxazolidinilo, azetidinilo, tetrahidropiranilo, oxazepanilo o 2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptanilo,
 15 -N(R⁷)₂,
 alquilo C₁-C₆,
 arilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 grupos R⁶,
 heteroarilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 grupos R⁶ o cicloalquilo opcionalmente sustituido con 1, 2,
 20 3, 4, 5, 6, 7 o 8 grupos R⁶,
 en el que

cada R⁶ se selecciona independientemente entre deuterio, halógeno, ciano, nitro, hidroxilo, alquilo C₁-C₆, alquenoilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, halo(alquilo C₁-C₆), alcoxi C₁-C₆, halo(alcoxi C₁-C₆), amino, (alquilo C₁-C₆)amino, di(alquilo C₁-C₆)amino, hidroxil(alquilo C₁-C₆), (alcoxi C₁-C₆)alquilo C₁-C₆, amino(alquilo C₁-C₆), ((alquilo C₁-C₆)amino)(alquilo C₁-C₆), (di(alquil C₁-C₆)amino)(alquilo C₁-C₆), -C(O)OH, -C(O)NH₂, cicloalquilo C₃-C₈, arilo, heteroarilo y heterocicloalquilo, o dos grupos R⁶ forman un cicloalquilo C₃-C₆ espiro-condensado, un heterocicloalquilo espiro-condensado, oxo, =CH₂ o =CH(alquilo C₁-C₆); y
 25 cada R₇ se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁-C₆, alquenoilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, halo(alquilo C₁-C₆), hidroxil(alquilo C₁-C₆), (alcoxi C₁-C₆)alquilo C₁-C₆, arilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, (aril)alquilo C₁-C₆, (heteroarilo)alquilo C₁-C₆ y (heterocicloalquilo)alquilo C₁-C₆; y

R⁸ se selecciona entre -(CR¹¹R¹¹)_k-O-P(O)(OR¹²)₂,



35 en las que

cada R¹¹ se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁-C₆, arilo y (aril)alquilo C₁-C₆, en que cada alquilo o arilo está opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, alcoxi C₁-C₆, ariloxi o (alquilo C₁-C₆)ariloxi o dos grupos R₁ junto con el carbono al que se unen forman cicloalquilo C₃-C₆,
 40 cada R¹² se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁-C₆, arilo, (aril)alquilo C₁-C₆, -(CR¹¹R¹¹)_k-OR¹⁶, -(CR¹¹R¹¹)_k-O-C(O)R¹⁶, -(CR¹¹R¹¹)_k-O-C(O)OR¹⁶, -(CR¹¹R¹¹)_k-S-C(O)R¹⁶, -(CR¹¹R¹¹)_k-S-C(O)OR¹⁶, -(CR¹¹R¹¹)_k-NH-C(O)R¹⁶, -(CR¹¹R¹¹)_k-NH-C(O)OR¹⁶ y -Si(R¹¹)₃, en que cada alquilo o arilo está opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, alcoxi C₁-C₆, ariloxi, o (alquilo C₁-C₆)ariloxi, y cada R¹⁶ se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁-C₆, arilo, y (aril)alquilo C₁-C₆,
 45 cada R¹³ se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁-C₆, arilo, (aril)alquilo C₁-C₆, heteroarilo y heterocicloalquilo,
 cada k es 1, 2 o 3,
 cada m es 0, 1 o 2 y
 cada n es 1, 2 o 3;

50 cada R¹⁰ se selecciona independientemente entre halógeno, ciano, alquilo C₁-C₆, halo(alquilo C₁-C₆), alcoxi C₁-C₆ y halo(alcoxi C₁-C₆),
 con la condición de que el compuesto no sea

N4-(2,2-dimetil-3,4-dihidro-3-oxo-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-6-il)-5-fluoro-N2-(6-morfolinopirid-3-il)-2,4-pirimidinodiamina o

N4-(2,2-dimetil-3,4-dihidro-4-[(dihidrógeno fosfonoxi)metil]-3-oxo-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-6-il)-5-fluoro-N2-(6-morfolinopirid-3-il)-2,4-pirimidinodiamina.

5 Los compuestos de la invención tienen innumerables actividades biológicas y por lo tanto usos terapéuticos. La presente invención también proporciona composiciones que comprenden los compuestos. También se desvelan en la presente memoria descriptiva métodos e intermedios útiles para sintetizar los compuestos y métodos para usar los compuestos en una diversidad de contextos *in vitro* e *in vivo*, incluyendo en el tratamiento y/o la prevención de las enfermedades mediadas, al menos en parte, por la activación de las cascadas de señalización del receptor de Fc.

10 Un aspecto de la descripción proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden el compuesto y las sales de la descripción y un vehículo, excipiente o diluyente apropiado. La naturaleza exacta del vehículo, excipiente o diluyente dependerá del uso deseado para la composición y puede variar desde ser adecuada o aceptable para usos veterinarios hasta ser adecuada o aceptable para un uso en seres humanos. La composición puede incluir opcionalmente uno o más compuestos adicionales.

15 Todavía, otro aspecto de la descripción proporciona un compuesto de la invención para ser usado en un método para tratar o prevenir una enfermedad seleccionada entre una enfermedad alérgica, cicatrices moderadas, una enfermedad asociada con la destrucción de tejidos, una enfermedad asociada con la desgranulación celular, una enfermedad asociada con la inflamación de tejidos, inflamación y formación de cicatrices, que comprende administrar al sujeto una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto, sal o composición de la descripción.

20 En un aspecto, la descripción proporciona un compuesto de la invención para ser usado en un método de tratamiento de artritis reumatoide en un sujeto que comprende administrar al sujeto que padece artritis reumatoide una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto, sal o composición de la descripción.

25 También se describe en la presente memoria descriptiva un método de inhibir una actividad de Syk quinasa en un sujeto, que comprende administrar al sujeto una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto, sal o composición de la descripción eficaz para inhibir la actividad de Syk quinasa.

30 También se describe en la presente memoria descriptiva un método de inhibir una cascada de transducción de señales de receptores Fc en un sujeto, que comprende administrar al sujeto una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto, sal o composición de la descripción para inhibir la cascada de transducción de señales de receptores Fc. El receptor Fc se selecciona entre Fc α RI, Fc γ RI, Fc γ RIII y Fc ϵ RI.

35 Otro aspecto de la descripción proporciona un compuesto de la invención para ser usado en un método para tratar o prevenir una enfermedad autoinmune en un sujeto y/o uno o más síntomas asociados con la misma, que comprende administrar al sujeto una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto, sal o composición de la descripción para tratar o prevenir la enfermedad autoinmune.

40 También se describe en la presente memoria descriptiva un método para tratar un trastorno de proliferación celular en un sujeto, que comprende administrar a un sujeto que padece un trastorno de proliferación celular una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto, sal o composición según la invención.

45 También se describe en la presente memoria descriptiva un método *in vitro* para regular o inhibir Syk quinasa en una célula que comprende poner en contacto una Syk quinasa o una célula que comprende una Syk quinasa con un compuesto o sal de la descripción.

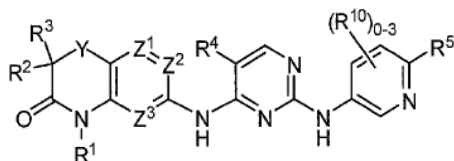
50 También se describe en la presente memoria descriptiva un método para regular o inhibir la cascada señalizadora de receptores Fc, que comprende poner en contacto una célula que expresa un receptor Fc con un compuesto o sal de la descripción.

55 También se describe en la presente memoria descriptiva un método para regular o inhibir la desgranulación de una célula que comprende poner en contacto una célula que desgranula con un compuesto o sal de la descripción.

También se describe en la presente memoria descriptiva un método para regular o inhibir la cascada de transducción de señales que comprende poner en contacto un receptor de dependiente de Syk o una célula que expresa un receptor dependiente de Syk con un compuesto o sal de la descripción.

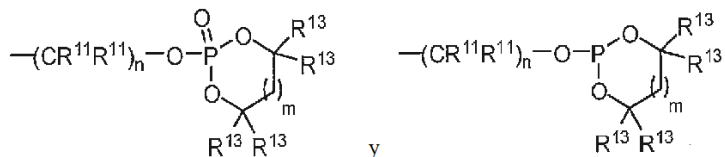
60 Descripción detallada

Un aspecto de la descripción proporciona compuestos de fórmula:



o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en los que:

- 5 Y es oxígeno o azufre;
 Z^1 , Z^2 , y Z^3 se seleccionan independientemente entre CH y N;
 R^1 es hidrógeno, alquilo C₁-C₆ o R⁸;
 R^2 y R^3 se seleccionan independientemente entre hidrógeno y metilo;
 R^4 es hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, alquilo C₁-C₆ o halo(alquilo C₁-C₆);
10 R^5 es
heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, u 8 grupos R⁶, en el que el heterocicloalquilo es morfolinilo, tiomorfolinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, oxazolidinilo, azetidino, tetrahidropiraniilo, oxazepanilo o 2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptanilo,
- $N(R^7)_2$,
15 alquilo C₁-C₆,
arilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 grupos R⁶,
heteroarilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 grupos R⁶ o cicloalquilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 o 8 grupos R⁶, en el que
cada R⁶ se selecciona independientemente entre deuterio, halógeno, ciano, nitro, hidroxilo, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, halo(alquilo C₁-C₆), alcoxi C₁-C₆, halo(alcoxi C₁-C₆), amino, (alquilo C₁-C₆)amino, di(alquilo C₁-C₆)amino, hidroxil(alquilo C₁-C₆), (alcoxi C₁-C₆)alquilo C₁-C₆, amino(alquilo C₁-C₆), ((alquilo C₁-C₆)amino)(alquilo C₁-C₆), (di(alquilo C₁-C₆)amino)(alquilo C₁-C₆), -C(O)OH, -C(O)NH₂, cicloalquilo C₃-C₈, arilo, heteroarilo y heterocicloalquilo, o dos grupos R⁶ forman un cicloalquilo C₃-C₆ espiro-condensado, un heterocicloalquilo espiro-condensado, oxo, =CH₂ o =CH(alquilo C₁-C₆); y
20 cada R₇ se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, halo(alquilo C₁-C₆), hidroxil(alquilo C₁-C₆), (alcoxi C₁-C₆)alquilo C₁-C₆, arilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, (aril)alquilo C₁-C₆, (heteroarilo)alquilo C₁-C₆ y (heterocicloalquilo)alquilo C₁-C₆; y
R⁸ se selecciona entre -(CR¹¹R¹¹)_k-O-P(O)(OR¹²)₂,



- 30 en las que
cada R¹¹ se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁-C₆, arilo y (aril)alquilo C₁-C₆, en que cada alquilo o arilo está opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, alcoxi C₁-C₆, ariloxi o (alquilo C₁-C₆)ariloxi o dos grupos R₁ junto con el carbono al que se unen forman cicloalquilo C₃-C₆,
35 cada R¹² se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁-C₆, arilo, (aril)alquilo C₁-C₆, -(CR¹¹R¹¹)_k-OR¹⁶, -(CR¹¹R¹¹)_k-O-C(O)R¹⁶, -(CR¹¹R¹¹)_k-O-C(O)OR¹⁶, -(CR¹¹R¹¹)_k-S-C(O)R¹⁶, -(CR¹¹R¹¹)_k-S-C(O)OR¹⁶, -(CR¹¹R¹¹)_k-NH-C(O)R¹⁶, -(CR¹¹R¹¹)_k-NH-C(O)OR¹⁶ y -Si(R¹¹)₃, en que cada alquilo o arilo está opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, alcoxi C₁-C₆, ariloxi, o (alquilo C₁-C₆)ariloxi, y cada R¹⁶ se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁-C₆, arilo, y (aril)alquilo C₁-C₆,
40 cada R¹³ se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁-C₆, arilo, (aril)alquilo C₁-C₆, heteroarilo y heterocicloalquilo,
cada k es 1, 2 o 3,
cada m es 0, 1 o 2 y
45 cada n es 1, 2 o 3;
cada R¹⁰ se selecciona independientemente entre halógeno, ciano, alquilo C₁-C₆, halo(alquilo C₁-C₆), alcoxi C₁-C₆ y halo(alcoxi C₁-C₆),
con la condición de que el compuesto no sea
50 N4-(2,2-dimetil-3,4-dihidro-3-oxo-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-6-il)-5-fluoro-N2-(6-morfolinopirid-3-il)-2,4-pirimidinodiamina o
N4-(2,2-dimetil-3,4-dihidro-4-[[dihidrógeno fosfonoxi]metil]-3-oxo-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-6-il)-5-fluoro-N2-(6-morfolinopirid-3-il)-2,4-pirimidinodiamina.

55 En una realización, la descripción proporciona compuestos como se describe anteriormente en los que Z¹ es carbono, Z² es carbono y Z³ es carbono.

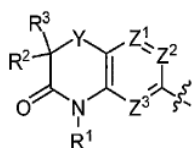
En ciertas realizaciones, la descripción proporciona compuestos como se describe anteriormente en los que Y es oxígeno, Z¹ es carbono, Z² es carbono y Z³ es nitrógeno.

5 En ciertas realizaciones, la descripción proporciona compuestos como se describe anteriormente en los que Y es oxígeno, Z¹ es nitrógeno, Z² es carbono y Z³ es carbono.

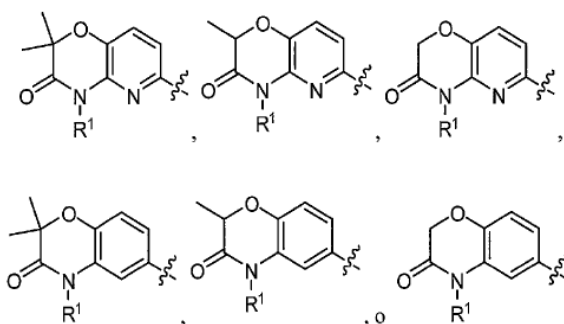
En ciertas realizaciones, la descripción proporciona compuestos como se describe anteriormente en los que Y es oxígeno, Z¹ es carbono, Z² es carbono y Z³ es carbono.

10 En ciertas realizaciones, la descripción proporciona compuestos como se describe anteriormente con referencia a cualquiera de las fórmulas (I)-(X), en las que R² y R³ se seleccionan independientemente entre hidrógeno y alquilo C₁-C₆. En ciertas realizaciones, R² y R³ se seleccionan independientemente de hidrógeno y metilo. Por ejemplo, en una realización, tanto R² como R³ son hidrógeno. En otra realización, R² y R³ son ambos metilo. En otra realización, R² es hidrógeno y R³ es metilo.

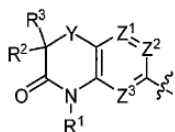
15 En ciertas realizaciones, la descripción proporciona compuestos como se describe anteriormente en los que el resto



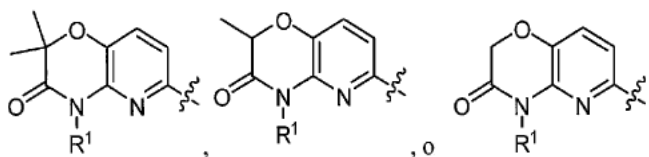
20 es:



25 Por ejemplo, en algunas realizaciones, la descripción proporciona compuestos como se describe anteriormente en los que el resto



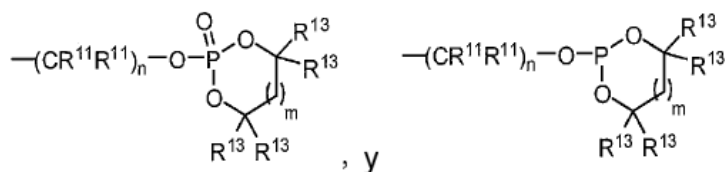
30 es:



35 En ciertas realizaciones, la descripción proporciona compuestos como se describe anteriormente en los que R¹ es hidrógeno o R⁸.

Por ejemplo, en una realización, la descripción proporciona compuestos como se describe anteriormente en los que R¹ es hidrógeno.

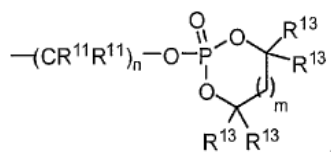
40 En ciertas realizaciones, la descripción proporciona compuestos como se describe anteriormente en los que R¹ es R⁸. En ciertas realizaciones, R¹ se selecciona entre (CR¹¹R¹¹)_k-O-P(O)(OR¹²)₂,



en las cuales

- 5 cada R^{11} se selecciona independientemente entre hidrógeno y alquilo C_1-C_6 ;
 cada R^{12} se selecciona independientemente entre hidrógeno y alquilo C_1-C_6 ;
 cada R^{13} se selecciona independientemente entre hidrógeno y alquilo C_1-C_6 ;
 k es 1,2 o 3;
 cada m es 0, 1 o 2; y
 cada n es 1, 2 o 3.

10 En ciertas realizaciones, la descripción proporciona compuestos como se describe anteriormente en los que R^1 se selecciona entre $(CR^{11}R^{11})_k-O-P(O)(OR^{12})_2$ y

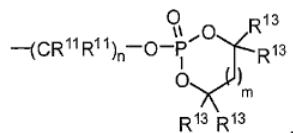


15 en las cuales

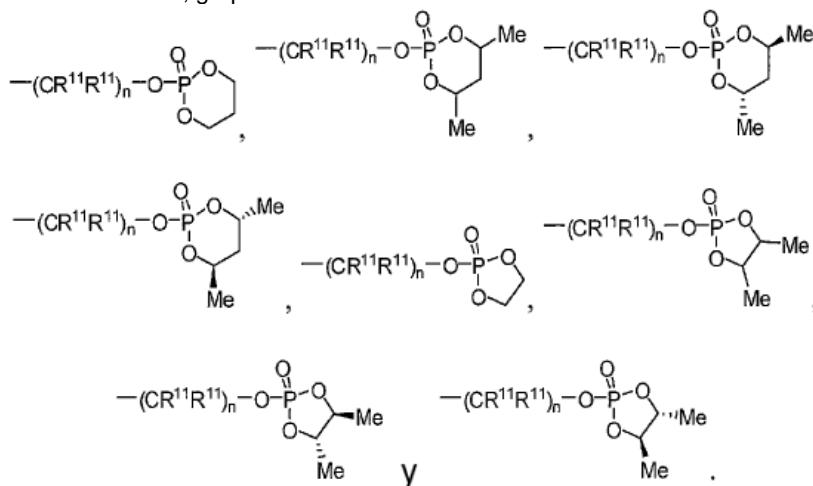
- 20 cada R^{11} se selecciona independientemente entre hidrógeno y alquilo C_1-C_6 ;
 cada R^{12} se selecciona independientemente entre hidrógeno y alquilo C_1-C_6 ;
 cada R^{13} se selecciona independientemente entre hidrógeno y alquilo C_1-C_6 ;
 k es 1,2 o 3;
 cada m es 0, 1 o 2; y
 cada n es 1, 2 o 3.

25 En otra realización, la divulgación proporciona compuestos como se describe anteriormente en los que R^1 es $-CH_2-O-P(O)(OH)(OH)$, $-CH_2-CH_2-O-P(O)(OH)(OH)$, $-CH_2-O-P(O)(OtBu)_2$ o $-CH_2-CH_2-O-P(O)(OtBu)_2$. En una realización, R^1 es $-CH_2-O-P(O)(OH)(OH)$.

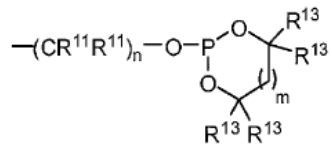
En otra realización, R^1 es un éster de fosfato cíclico de fórmula



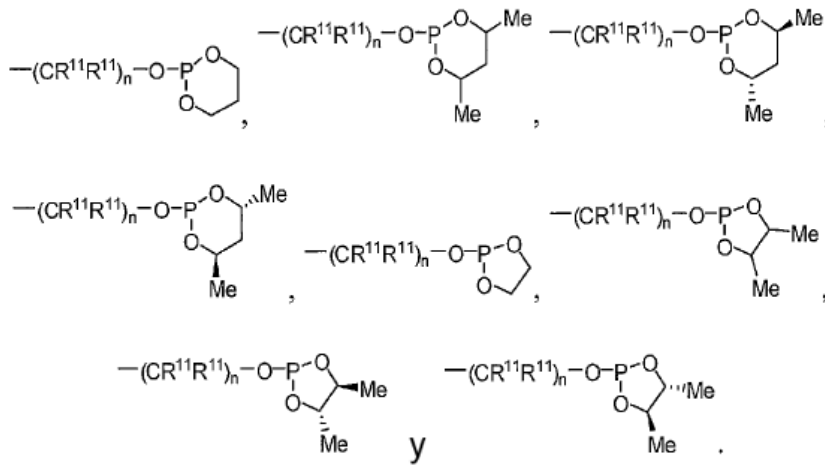
30 donde R^{11} , R^{13} , m y n son como se define anteriormente. Los ejemplos específicos de tales ésteres de fosfato cíclicos incluyen, pero no se limitan a, grupos seleccionados entre:



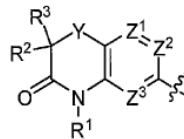
Todavía en otra realización, R¹ es un éster de fosfato cíclico de fórmula



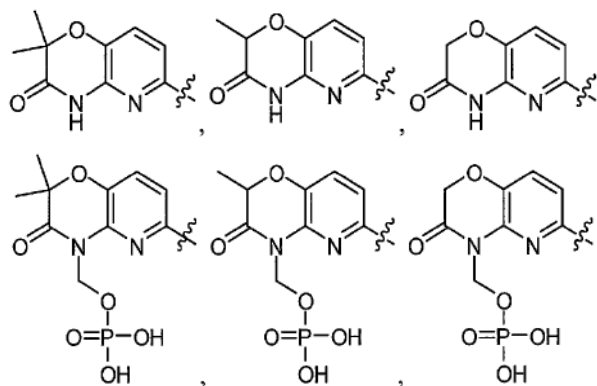
- 5 donde R¹¹, R¹³, m y n son como se define anteriormente. Los ejemplos específicos de tales ésteres de fosfato cíclicos incluyen, pero no se limitan a, grupos seleccionados entre:



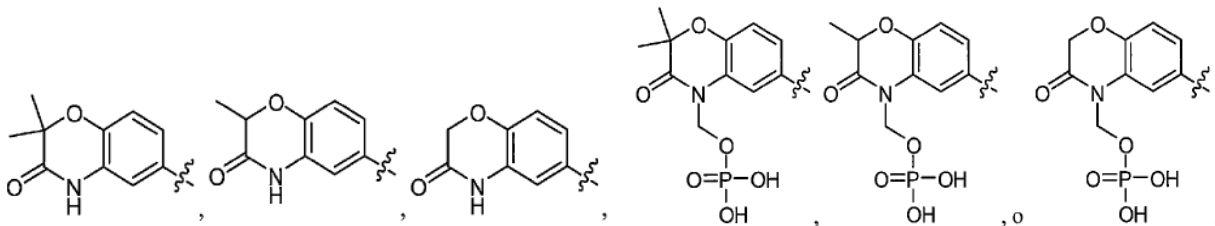
- 10 En una realización, la descripción proporciona compuestos como se describe anteriormente en los que el resto



es:



15

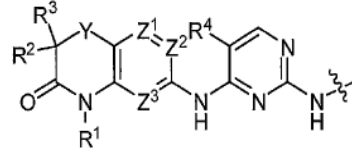


En ciertas realizaciones, la descripción proporciona compuestos como se describe anteriormente en los que R⁴ es hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₆ o halo(alquilo C₁-C₆).

En otra realización, la descripción proporciona compuestos como se describe anteriormente en los que R⁴ es halógeno. Todavía en otra realización, R⁴ es -F.

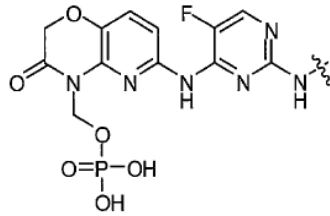
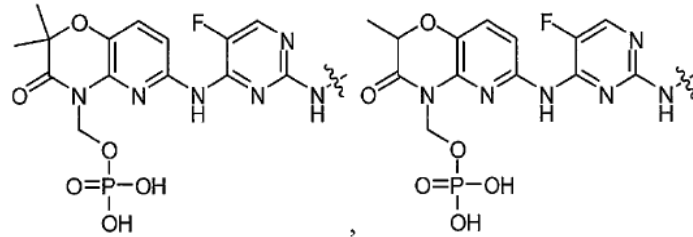
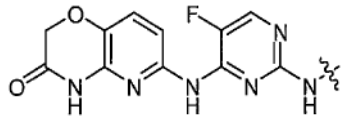
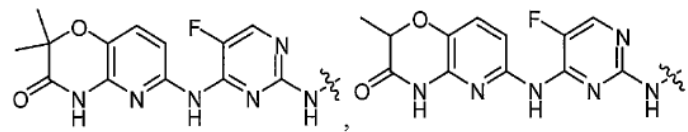
En una realización, la descripción proporciona compuestos de fórmula (I)-(IV), en los que el resto

5

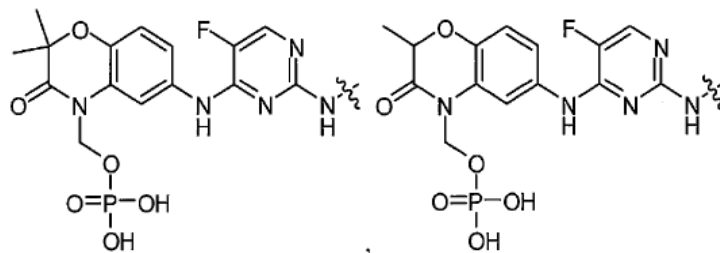
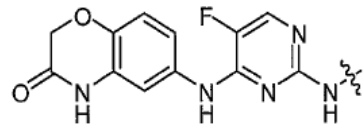


es:

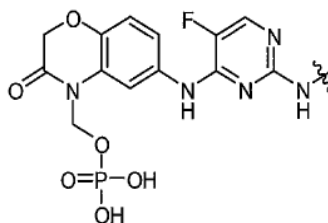
10



15



o



5 En una realización, la descripción proporciona compuestos como se describe anteriormente en los que cada R^9 se selecciona independientemente entre halógeno, ciano, metilo, metoxi, isopropoxi, trifluorometilo y trifluorometoxi o como se describe anteriormente, en los que cada R^{10} se selecciona independientemente de halógeno, ciano, metilo, metoxi, isopropoxi, trifluorometilo y trifluorometoxi.

10 En una realización, la descripción proporciona compuestos como se describe anteriormente en los que el arileno se sustituye con 0, 1 o 2 R^9 o como se describe anteriormente, en los que el heteroarileno se sustituye con 0, 1 o 2 R^{10} . Por ejemplo, el arileno puede sustituirse con 0 o 1 R^9 o el heteroarileno puede sustituirse con 0 o 1 R^{10} .

En una realización, la descripción proporciona compuestos sustituidos con un R^{10} , donde cada R^{10} es halógeno, metilo, metoxi, isopropoxi, trifluorometilo o trifluorometoxi.

15 Todavía en otra realización, la descripción proporciona compuestos como se describe anteriormente en los que R^5 es $-N(R^7)_2$, arilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 grupos R^6 , heteroarilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 grupos R^6 o heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 grupos R^6 .

20 En una realización, la descripción proporciona compuestos como se describe anteriormente en los que cada R^6 se selecciona independientemente de halógeno, ciano, hidroxilo, alquilo C_1-C_6 , halo(alquilo C_1-C_6), alcoxi C_1-C_6 , hidroxil(alquilo C_1-C_6), (alcoxi C_1-C_6)alquilo C_1-C_6 , amino, (alquil C_1-C_6)amino, di(alquil C_1-C_6)amino, $-C(O)NH_2$ y heterocicloalquilo o dos grupos R_6 de un heterocicloalquilo espiro-condensado, oxo, $=CH_2$ o $=CH$ (alquilo C_1-C_6).

25 En otra realización, la descripción proporciona compuestos como se describe anteriormente en los que cada R^6 se selecciona independientemente de halógeno, ciano, hidroxilo, alquilo C_1-C_6 , halo(alquilo C_1-C_6), alcoxi C_1-C_6 , di(alquil C_1-C_6)amino, hidroxil(alquilo C_1-C_6), (alcoxi C_1-C_6)alquilo C_1-C_6 , amino, (alquil C_1-C_6)amino y $-C(O)NH_2$.

30 Todavía en otra realización, la descripción proporciona compuestos como se describe anteriormente con respecto a cualquiera de las fórmulas (I)-(X), en las que cada R^6 se selecciona independientemente de hidroxilo, alquilo C_1-C_6 , halo(alquilo C_1-C_6), alcoxi C_1-C_6 , hidroxil(alquilo C_1-C_6), (alcoxi C_1-C_6)alquilo C_1-C_6 , amino, (alquil C_1-C_6)amino y di(alquil C_1-C_6)amino.

35 En otra realización, la descripción proporciona compuestos como se describe anteriormente en los que cada R^6 es alquilo C_1-C_6 , por ejemplo, metilo. R^5 puede, por ejemplo, sustituirse con un único grupo metilo, disustituido de forma geminal con dos grupos metilo o sustituido con dos grupos metilo en dos posiciones de anillo heterocicloalquilo diferentes.

40 En una realización, la descripción proporciona compuestos como se describe anteriormente en los que R^5 es heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 R^6 , en los que el heterocicloalquilo es morfolinilo, tiomorfolinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, oxazolidinilo, azetidino, tetrahidropiranilo, oxazepanilo o 2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptanilo.

45 En otra realización, la descripción proporciona compuestos como se describe anteriormente en los que R^5 es heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 R^6 , en los que el heterocicloalquilo es morfolinilo, tiomorfolinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, oxazolidinilo, azetidino, tetrahidropiranilo, oxazepanilo o 2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptanilo.

50 Todavía en otra realización, la descripción proporciona compuestos como se describe anteriormente en los que R^5 es heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con 1 o 2 R^6 , en los que el heterocicloalquilo es morfolinilo, tiomorfolinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, oxazolidinilo, azetidino, tetrahidropiranilo, oxazepanilo o 2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptanilo.

55 Todavía en otra realización, la descripción proporciona compuestos como se describe anteriormente en los que R^5 es heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con un R^6 , en los que el heterocicloalquilo es morfolinilo, tiomorfolinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, oxazolidinilo, azetidino, tetrahidropiranilo, oxazepanilo o 2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptanilo.

Todavía en otra realización, la descripción proporciona compuestos como se describe anteriormente en los que R⁵ es heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, en los que el heterocicloalquilo es morfolinilo, tiomorfolinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, oxazolidinilo, azetidínulo, tetrahidropiranilo, oxazepanilo o 2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptanilo.

- 5 En una realización, la descripción proporciona compuestos como se describe anteriormente en los que R⁵ es cicloalquilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 R⁶.

En otra realización, la descripción proporciona compuestos como se describe anteriormente en los que R⁵ es cicloalquilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 R⁶.

- 10 Todavía en otra realización, la descripción proporciona compuestos como se describe anteriormente en los que R⁵ es cicloalquilo opcionalmente sustituido con 1 o 2 R⁶.

- 15 Todavía en otra realización, la descripción proporciona compuestos como se describe anteriormente en los que R⁵ es cicloalquilo opcionalmente sustituido con un R⁶.

En otra realización, la descripción proporciona compuestos como se describe anteriormente en los que R⁵ es cicloalquilo no sustituido.

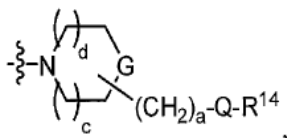
- 20 En ciertas realizaciones, la descripción proporciona compuestos como se describe anteriormente, en los que R⁵ es morfolinilo, tiomorfolinilo, tiomorfolinil-S,S-dióxido, piperidinilo, pirrolidinilo, oxazolidinilo, azetidínulo, tetrahidropiranilo, oxazepanilo o 2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptanilo, En una realización, heterocicloalquilo es morfolinilo, piperidinilo o pirrolidinilo.

- 25 En otra realización, la descripción proporciona compuestos como se describe anteriormente en los que R⁵ es morfolinilo.

Todavía en otra realización, la descripción proporciona compuestos como se describe anteriormente en los que R⁵ es piperidinilo.

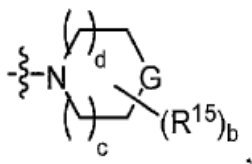
- 30 En ciertas realizaciones, la descripción proporciona compuestos como se describe anteriormente en los que R⁵ es un heterocicloalquilo que contiene nitrógeno (por ejemplo, uno de aquellos descritos anteriormente), unido a través de uno de sus átomos de nitrógeno al arileno o al heteroarileno.

- 35 En ciertas realizaciones, R⁵ tiene la estructura



- 40 en la que G, d y c son de tal manera que R⁵ es heterocicloalquilo en el que el heterocicloalquilo es morfolinilo, tiomorfolinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, oxazolidinilo, azetidínulo, tetrahidropiranilo, oxazepanilo o 2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptanilo; a es 0, 1, 2 o 3; Q es un enlace sencillo, O o NR¹⁴; y cada R¹⁴ es hidrógeno, metilo, etilo o propilo. Por ejemplo, en ciertas realizaciones el resto $-(CH_2)_a Q-R^{14}$ puede ser hidroximetilo, metoximetilo, etoximetilo, 2-hidroxietilo, 2-metoxietilo o 2-etoxietilo. En otras realizaciones, el resto $-(CH_2)_a Q-R^{14}$ puede ser aminometilo (metilamino)metilo, (etilamino)metilo, 2-aminoetilo, 2-(metilamino)etilo o 2-(etilamino)metilo. En otras
- 45 realizaciones, a es 0. El resto $-(CH_2)_a Q-R^{14}$ puede, por ejemplo, unirse al heterocicloalquilo que contiene nitrógeno en una posición del anillo adyacente al resto G. De forma alternativa, el resto $-(CH_2)_a Q-R^{14}$ puede, por ejemplo, unirse al heterocicloalquilo que contiene nitrógeno en una posición del anillo adyacente al nitrógeno. En otras realizaciones, por ejemplo, cuando G es nitrógeno o carbono, el resto $-(CH_2)_a Q-R^{14}$ puede unirse al heterocicloalquilo que contiene nitrógeno a través del resto G. En ciertas realizaciones, tanto c como d son 1. En
- 50 otras realizaciones, c es 0 y d es 1. En realizaciones adicionales, tanto c como d son 0.

En otras realizaciones, R⁵ tiene la estructura



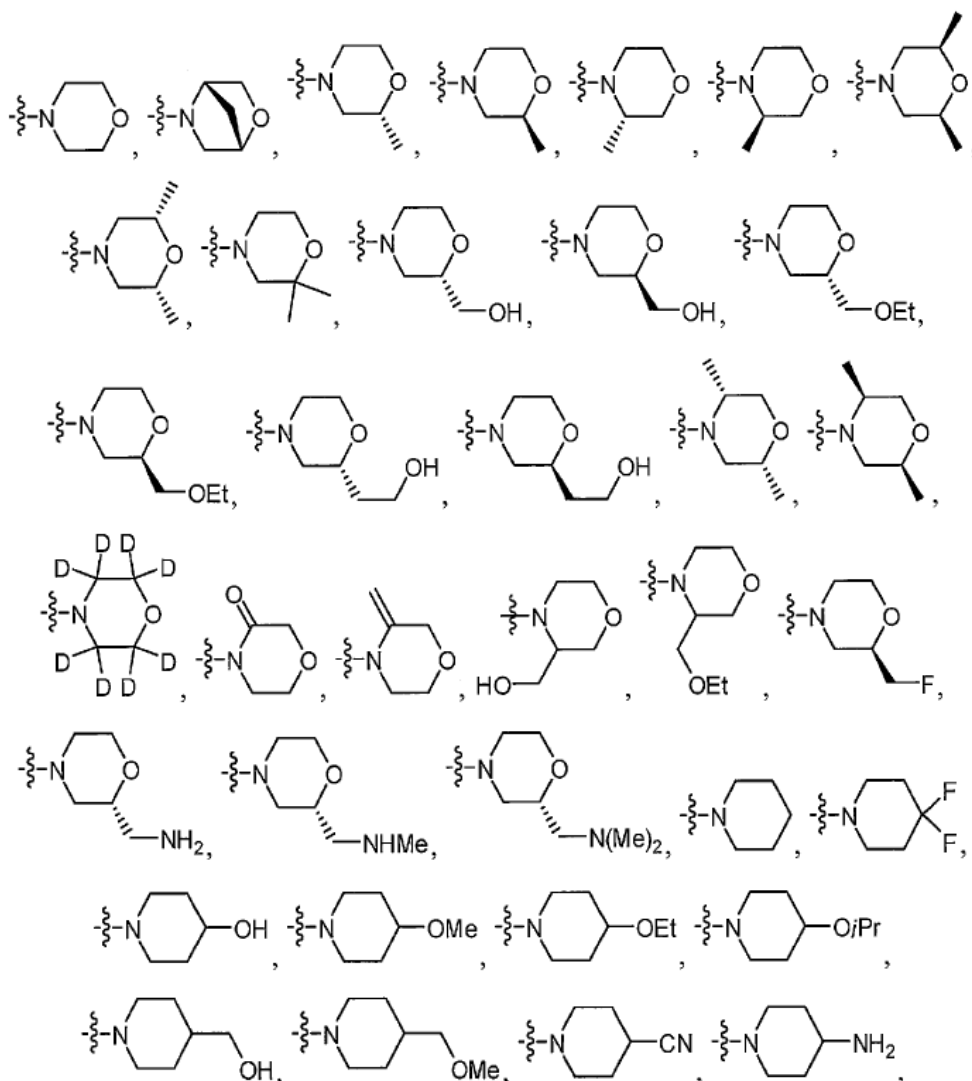
en la que G, d y c son de tal manera que R⁵ es heterocicloalquilo en el que el heterocicloalquilo es morfolinilo, tiomorfolinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, oxazolidinilo, azetidinilo, tetrahidropiranilo, oxazepanilo o 2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptanilo; b es 1 o 2; y cuando b es 1, R¹⁵ es alquilo (por ejemplo, metilo, propilo tal como isopropilo), heterocicloalquilo (por ejemplo morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, pirrolidinilo), ciano o -C(O)NH₂ y cuando b es 2, ambos R¹⁵ están sustituidos en el mismo carbono y son halógeno o se juntan para formar oxo, =CHR¹⁴ (por ejemplo, =CH₂) o un cicloalquilo o heterocicloalquilo espiro-condensado, en el cual R¹⁴ es hidrógeno, metilo, etilo o propilo. El resto o restos R¹⁵ pueden, por ejemplo, unirse al heterocicloalquilo que contiene nitrógeno en una posición del anillo adyacente al nitrógeno. En otras realizaciones, por ejemplo, cuando G es carbono, el resto o restos R¹⁵ pueden unirse al heterocicloalquilo que contiene nitrógeno a través del resto G. En ciertas realizaciones, tanto c como d son 1. En otras realizaciones, c es 0 y d es 1. En realizaciones adicionales, tanto c como d son 0.

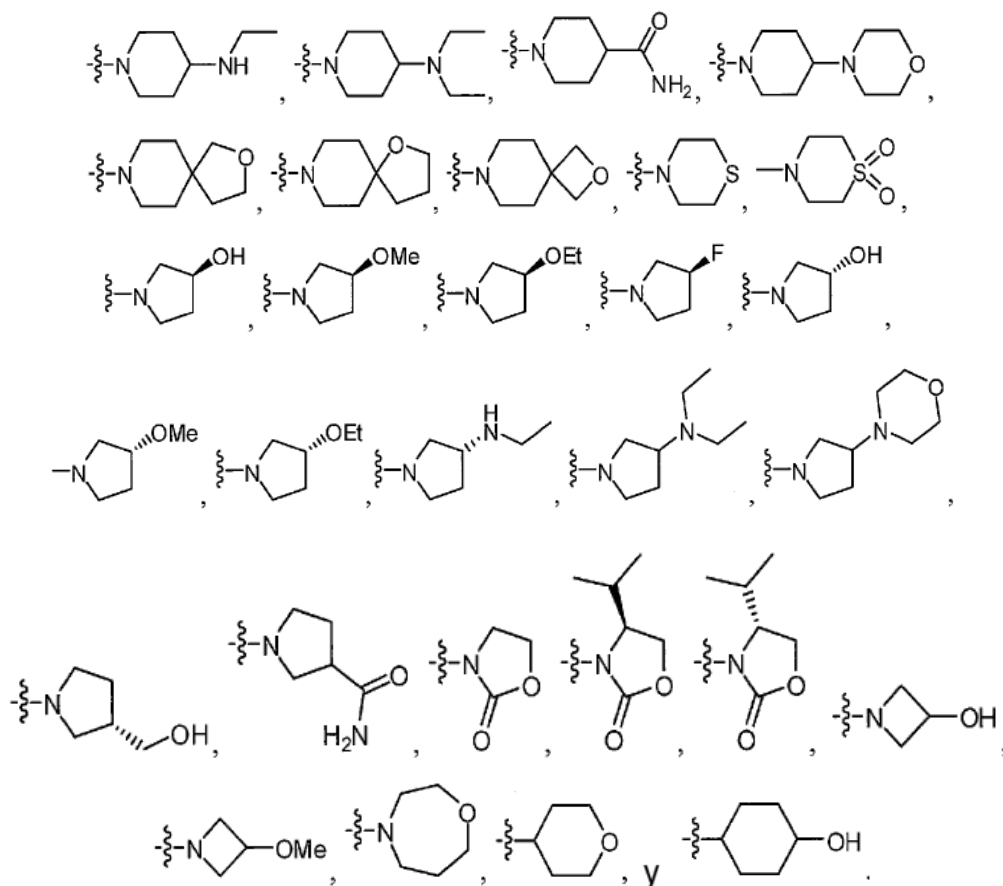
Todavía en otra realización, la descripción proporciona compuestos como se describe anteriormente en los que R⁵ es tetrahidropiranilo.

En ciertas realizaciones, la descripción proporciona compuestos como se describe anteriormente en los que R⁵ es ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, biciclo[2.2.2]octilo, biciclo[2.2.1]heptilo.

En otra realización, la descripción proporciona compuestos como se describe anteriormente con respecto a cualquier fórmula (I)-(X), en la que R⁵ es ciclohexilo o ciclopentilo.

En ciertas realizaciones, la descripción proporciona compuestos como se describe anteriormente con respecto a cualquier fórmula (I)-(X), en la que R⁵ se selecciona entre el grupo que consiste en:





5

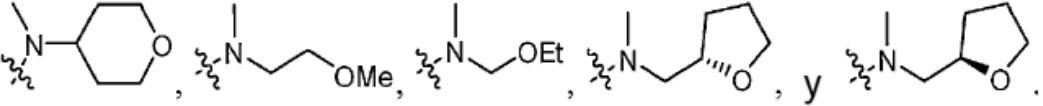
10 En una realización, la descripción proporciona compuestos como se describe anteriormente en los que R^5 es - $N(R^7)_2$, en el cual cada R^7 se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , halo(alquilo C_1-C_6), hidroxil(alquilo C_1-C_6), (alcoxi C_1-C_6)alquilo C_1-C_6 , arilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, (aril)alquilo C_1-C_6 , (heteroaril)alquilo C_1-C_6 y (heterocicloalquil)alquilo C_1-C_6 .

15 En otra realización, la descripción proporciona compuestos como se describe anteriormente en los que R^5 es - $N(R^7)_2$, en el cual cada R^7 se selecciona independientemente de alquilo C_1-C_6 , (alcoxi C_1-C_6)alquilo C_1-C_6 , heterocicloalquilo y (heterocicloalquil)alquilo C_1-C_6 .

20 En otra realización, la descripción proporciona compuestos como se describe anteriormente en los que R^5 es - $N(\text{alquil } C_1-C_6)R^7$, en el cual R^7 es alquilo C_1-C_6 , (alcoxi C_1-C_6)alquilo C_1-C_6 , heterocicloalquilo y (heterocicloalquil)alquilo C_1-C_6 . Por ejemplo, el - $N(\text{alquil } C_1-C_6)R^7$ puede ser - $N(CH_3)R^7$,

En otra realización, la descripción proporciona compuestos como se describe anteriormente en los que R^5 es - NHR^7 , en el cual R^7 es alquilo C_1-C_6 , (alcoxi C_1-C_6)alquilo C_1-C_6 , heterocicloalquilo y (heterocicloalquil)alquilo C_1-C_6 . Por ejemplo, R^7 puede ser alquilo C_1-C_6 , tal como metilo, etilo o propilo.

25 En ciertas realizaciones, la descripción proporciona compuestos como se describe anteriormente en los que R^5 se selecciona del grupo que consiste en:



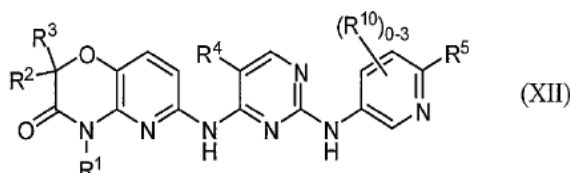
30 En otra realización, la descripción proporciona compuestos como se describe anteriormente en los que R^5 es heteroarilo. Por ejemplo, el heteroarilo puede ser piridilo. En otras realizaciones, el heteroarilo puede seleccionarse entre, por ejemplo, pirazinilo, pirimidinilo, furilo, oxazolilo, tiazolilo y tienilo. El resto heteroarilo R^5 puede estar sustituido o puede no estar sustituido, como se describe anteriormente.

En otra realización, la descripción proporciona compuestos como se describe anteriormente en los que R⁵ es arilo. Por ejemplo, el arilo puede ser fenilo. En otras realizaciones, el arilo puede ser naftilo. El resto arilo R⁵ puede estar sustituido o puede no estar sustituido, como se describe anteriormente.

5 En otra realización, la descripción proporciona compuestos como se describe anteriormente en los que R⁵ es alquilo C₁-C₆. Por ejemplo, el alquilo C₁-C₆ puede ser metilo. En ciertas realizaciones los R⁹ no están sustituidos en el arileno o el heteroarileno.

En una realización, la descripción proporciona compuestos de fórmula (XII):

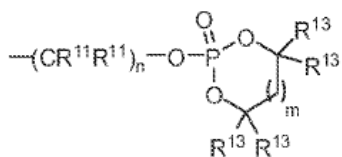
10



o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la que:

15 R¹ es hidrógeno, alquilo C₁-C₆ o R⁸;
 R² y R³ se seleccionan independientemente entre hidrógeno y metilo;
 R⁴ es halógeno;
 R⁵ es alquilo C₁-C₆, -N(R⁷)₂, arilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 grupos R⁶, heteroarilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 grupos R⁶ o cicloalquilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 o 8 grupos R⁶ en
 20 el que el heterocicloalquilo es morfolinilo, tiomorfolinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, oxazolidinilo, azetidino, tetrahidropiraniilo, oxazepaniilo o 2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptaniilo, en el cual
 cada R⁶ se selecciona independientemente entre deuterio, halógeno, ciano, nitro, hidroxilo, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, halo(alquilo C₁-C₆), alcoxi C₁-C₆, halo(alcoxi C₁-C₆), amino, (alquilo C₁-C₆)amino, di(alquilo C₁-C₆)amino, hidroxilo(alquilo C₁-C₆), (alcoxi C₁-C₆)alquilo C₁-C₆, amino(alquilo C₁-C₆), ((alquilo C₁-C₆)amino)(alquilo C₁-C₆), (di(alquilo C₁-C₆)amino)(alquilo C₁-C₆), -C(O)OH, -C(O)NH₂, cicloalquilo C₃-C₈, arilo, heteroarilo y heterocicloalquilo, o dos grupos R⁶ forman un cicloalquilo C₃-C₆ espiro-condensado, un heterocicloalquilo espiro-condensado, oxo, =CH₂ o =CH(alquilo C₁-C₆); y
 cada R⁷ se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, halo(alquilo C₁-C₆), hidroxilo(alquilo C₁-C₆), (alcoxi C₁-C₆)alquilo C₁-C₆, arilo, heteroarilo, heterocicloalquilo,
 30 (aril)alquilo C₁-C₆, (heteroarilo)alquilo C₁-C₆ y (heterocicloalquilo)alquilo C₁-C₆; y
 R⁸ se selecciona entre -(CR¹¹R¹¹)_k-O-P(O)(OR¹²)₂ y

30



en los que

35

cada R¹¹ se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁-C₆, arilo y (aril)alquilo C₁-C₆, en que cada alquilo o arilo está opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, alcoxi C₁-C₆, ariloxi o (alquilo C₁-C₆)ariloxi o dos grupos R₁ junto con el carbono al que se unen forman cicloalquilo C₃-C₆,

40

cada R¹² se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁-C₆, arilo, (aril)alquilo C₁-C₆, -(CR¹¹R¹¹)_k-OR¹⁶, -(CR¹¹R¹¹)_k-O-C(O)R¹⁶, -(CR¹¹R¹¹)_k-O-C(O)OR¹⁶, -(CR¹¹R¹¹)_k-S-C(O)R¹⁶, -(CR¹¹R¹¹)_k-S-C(O)OR¹⁶, -(CR¹¹R¹¹)_k-NH-C(O)R¹⁶, -(CR¹¹R¹¹)_k-NH-C(O)OR¹⁶ y -Si(R¹¹)₃, en que cada alquilo o arilo está opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, alcoxi C₁-C₆, ariloxi, o (alquilo C₁-C₆)ariloxi y cada R¹⁶ se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁-C₆, arilo, y (aril)alquilo C₁-C₆,

45

cada R¹³ se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁-C₆, arilo, (aril)alquilo C₁-C₆, heteroarilo y heterocicloalquilo,

cada k es 1, 2 o 3,

cada m es 0, 1 o 2 y

cada n es 1, 2 o 3; y

50

cada R¹⁰ se selecciona independientemente entre halógeno, ciano, alquilo C₁-C₆, halo(alquilo C₁-C₆), alcoxi C₁-C₆ y halo(alcoxi C₁-C₆).

Los diversos sustituyentes y sustituciones de los compuestos de fórmula (XI) pueden definirse adicionalmente como se describe anteriormente.

En ciertas realizaciones de los compuestos como se describe anteriormente R^1 es un progrupo R^8 que se metaboliza o transforma de algún otro modo bajo condiciones uso para producir los compuestos de 2,4-pirimidinodiaminas activos. Los progrupos R^8 incluyen restos fosfatos que pueden escindirse *in vitro* mediante enzimas como esterasas, lipasas y/o fosfatasas. Estas enzimas son predominantes en todo el cuerpo y residen, por ejemplo, en el estómago y el tracto digestivo, sangre y/o suero y virtualmente en todos los tejidos y órganos. Estos R^8 que contienen fosfatos aumentarán generalmente la solubilidad en agua del compuesto de 2,4-pirimidinodiamina activo subyacente, haciendo que estos compuestos que contienen fosfatos sean adecuados para modos de administración en los que es deseable una solubilidad en agua como, por ejemplo, los modos oral, bucal, intravenoso, intramuscular y ocular de administración.

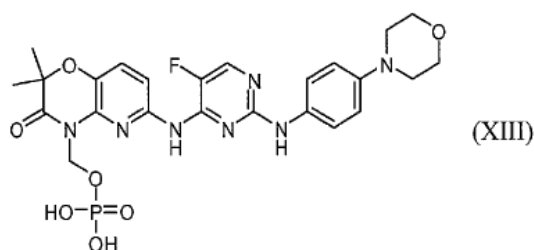
En una realización de la descripción, la incorporación de un átomo pesado, particularmente la sustitución de hidrógeno con deuterio en los compuestos anteriormente descritos puede dar lugar a un efecto isótopo que puede alterar las características farmacocinéticas del compuesto. El marcado con isótopos estables de un compuesto de la descripción puede alterar sus propiedades fisicoquímicas como el pKa y la solubilidad en lípidos. Estos cambios pueden tener una influencia sobre el destino del compuesto en diferentes etapas a lo largo de su paso a través del cuerpo. Se pueden cambiar la absorción, distribución, metabolismo o excreción. El compuesto deuterado puede tener un efecto aumentado y una duración aumentada de la acción sobre animales a una concentración inferior que la del compuesto no deuterado.

El deuterio tiene una abundancia natural de aproximadamente 0,015%. Consecuentemente, para cada aproximadamente 6.500 átomos de hidrógeno que se producen en la naturaleza hay un átomo de deuterio. En la presente memoria descriptiva se describen 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 (según sea el caso) en una abundancia de más de 0,015%.

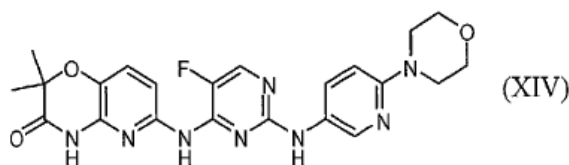
En una realización, un compuesto como se describe anteriormente en una posición que se indica que tiene deuterio, tiene un factor de enriquecimiento y isotópico mínimo de al menos 2.000 (incorporación de deuterio de 30%) en cada átomo indicado como deuterio en el compuesto, o al menos 3.000 (incorporación de deuterio de 45%).

En otras realizaciones, un compuesto como se describe anteriormente tiene un factor de enriquecimiento isotópico para cada átomo de deuterio indicado de al menos 3.500 (incorporación de deuterio de 52,5% en cada átomo de deuterio indicado), al menos 4.000 (incorporación de deuterio de 60%), al menos 4.500 (67,5% de incorporación de deuterio), al menos 5.000 (incorporación de deuterio de 75%), al menos 5.500 (incorporación de deuterio de 82,5%), al menos 6.000 (incorporación de deuterio de 90%), al menos 6.333,3 (incorporación de deuterio de 95%), al menos 6.466,7 (incorporación de deuterio de 97%), al menos 6.600 (incorporación de deuterio de 99%) o al menos 6.633,3 (incorporación de deuterio de 99,5%).

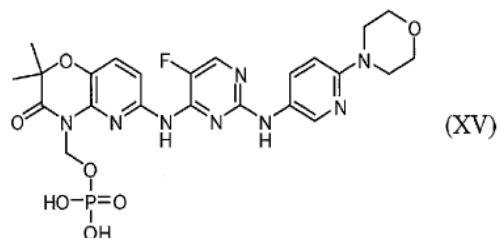
En la presente memoria descriptiva se describe N4-(2,2-dimetil-3,4-dihidro-[[dihidrógeno-fosfonoxi]metil]-3-oxo-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-6-il)-5-fluoro-N2-(4-morfolinofenil)-2,4-pirimidinodiamina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma. Este compuesto tiene la fórmula (XIII):



En una realización, la descripción proporciona N4-(2,2-dimetil-3,4-dihidro-3-oxo-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-6-il)-5-fluoro-N2-(6-morfolinopirid-3-il)-2,4-pirimidinodiamina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma. Este compuesto tiene la fórmula (XIV):



En otra realización, la descripción proporciona N4-(2,2-dimetil-3,4-dihidro4-[(dihidrogeno-fosfonoxi)metil]-3-oxo-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-6-il)-5-fluoro-N2-(6-morfolinopirid-3-il)-2,4-pirimidinodiamina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma. Este compuesto tiene la fórmula (XV):



5

En otra realización, la descripción proporciona sales farmacéuticamente aceptables de compuestos como se describen. Generalmente, las sales farmacéuticamente aceptables son las que retienen sustancialmente una o más de las actividades farmacológicas deseadas del compuesto parental y que son adecuadas para una administración a seres humanos. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales por adición de ácidos formadas con ácidos inorgánicos o ácidos orgánicos. Los ácidos inorgánicos adecuados para formar sales por adición de ácidos farmacéuticamente aceptables incluyen, a modo de ejemplo y no de limitación, ácidos hidroháluros (por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, yodhídrico, etc.), ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares. Los ácidos orgánicos adecuados para formar sales por adición de ácidos farmacéuticamente aceptables incluyen, a modo de ejemplo y no de limitación, ácido acético, ácido monofluoroacético, ácido difluoroacético, ácido trifluoroacético, ácido propiónico, ácido hexanoico, ácido ciclopentanopropiónico, ácido glicólico, ácido oxálico, ácido pirúvico, ácido láctico, ácido malónico, ácido succínico, ácido málico, ácido maléico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido palmítico, ácido benzoico, ácido 3-(4-hidroxibenzoil)benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácidos alquilsulfónicos (por ejemplo, ácido metanosulfónico, ácido hetanosulfónico, ácido 1,2-hetano-disulfónico, ácido 2-hidroxihetanosulfónico, etc.), ácidos arilsulfónicos (por ejemplo, ácido bencenosulfónico, ácido 4-clorobencenosulfónico, ácido 2-naftalenosulfónico, ácido 4-toluenosulfónico, ácido canforsulfónico, etc.), ácido 4-metilbicyclo[2.2.2]-oct-2-eno-1-carboxílico, ácido glucoheptónico, ácido 3-fenilpropiónico, ácido trimetilacético, ácido terc-butylacético, ácido lauril-sulfúrico, ácido glucónico, ácido glutámico, ácido hidroxinaftoico, ácido salicílico, ácido esteárico, ácido mucónico y similares. Por ejemplo, en una realización, la sal es una sal de ácido di- o trifluoroacético, sal de ácido metanosulfónico, sal de ácido p-toluenosulfónico, sal de ácido hidrocloreuro, sal de ácido benzenosulfónico o una sal de ácido etanosulfónico.

Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen también las sales formadas cuando un protón ácido presente en el compuesto parental es sustituido con un ion inorgánico (por ejemplo, un ion de metal alcalino como Na^+ , K^+ o Li^+ , un ion de metal alcalinotérreo como Ca^{2+} o Mg^{2+} , un ion de aluminio o un ion de amonio) o se coordina con una base orgánica (por ejemplo, etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, N-metilglucamina, morfolina, piperidina, dimetilamina, dietilamina, etc.).

Ejemplos de sales específicas incluyen, pero sin limitación, las sales de mono- y di-sodio, sales de mono- y di-potasio, sales de mono- y di-litio, sales de mono- y di-alquilamino, sales de mono- y di-amonio, sales de mono-magnesio o sales de mono-calcio. Estas sales pueden ser especialmente útiles cuando el compuesto incluye un fosfato libre (es decir, $-\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$).

También se describen en la presente memoria descriptiva los hidratos, solvatos y N-óxidos de los compuestos descritos en la presente memoria descriptiva, así como las sales de los mismos, como es bien conocido en la técnica.

Muchos de los compuestos descritos en la presente memoria descriptiva son potentes inhibidores de la desgranulación de células inmunes como mastocitos basófilos, neutrófilos y/o eosinófilos o se metabolizan para producir compuestos de 2,4-pirimidinodiaminas que son potentes inhibidores de la desgranulación de células inmunes como mastocitos, basófilos, neutrófilos y/o eosinófilos. Por tanto, también se describen en la presente memoria descriptiva métodos para regular y, en particular, para inhibir la desgranulación de estas células. El método implica generalmente poner en contacto una célula que se desgranula con una cantidad de un compuesto adecuado descrito en la presente memoria descriptiva o una sal aceptable del mismo, eficaz para regular o inhibir la desgranulación de la célula. El método se puede poner en práctica en contextos *in vitro* o en contextos *in vivo* como una propuesta terapéutica hacia el tratamiento o la prevención de enfermedades caracterizadas o provocadas o asociadas con la desgranulación celular.

Aunque no se pretenden vinculaciones a ninguna teoría de funcionamiento, los datos bioquímicos confirman que muchos compuestos de 2,4-pirimidinodiaminas ejercen su efecto inhibitor de la desgranulación, al menos en parte, bloqueando o inhibiendo la(s) cascada(s) de transducción de señales iniciada(s) mediante el enlace de los receptores Fc de afinidad elevada para IgE ("FcεRI") e IgG ("FcγRI") (véase, por ejemplo, la solicitud de patente de

EE.UU. nº 10/631.029 presentada el 29 de julio de 2003 (US 2007/0060603), la solicitud de patente internacional nº PCT/US03/24087 (WO2004/014382), la solicitud de patente de EE.UU. nº de serie 10/903.263 presentada el 30 de julio de 2004 (US2005/0234049), y la solicitud de patente internacional nº PCT/US2004/24716 (WO 2005/016893)). De hecho, estos compuestos de 2,4-pirimidinodiaminas activos son potentes inhibidores de la desgranulación mediada por FcεRI y mediada por FcγRI. Como consecuencia, los compuestos descritos en la presente memoria descriptiva pueden ser usados en la inhibición de estas cascadas señalizadoras de receptores Fc en cualquier tipo de célula que exprese estos receptores FcεRI y/o FcγRI que incluyen, pero sin limitación, células de macrófagos, mastocitos, basófilos, neutrófilos y/o eosinófilos.

Los métodos permiten también la regulación y, en particular, la inhibición de procedimientos en dirección descendente que resultan como una consecuencia de activar esta(s) cascada(s) señalizadora(s) de receptores Fc. Estos procedimientos en dirección descendente incluyen, pero sin limitación, la desgranulación mediada por FcεRI y mediada por FcγRI, producción de citoquinas y/o producción y/o liberación de mediadores lípidos como leucotrienos y prostaglandinas. El método implica generalmente poner en contacto una célula que expresa un receptor Fc, como uno de los tipos de células anteriormente descritos, con una cantidad de un compuesto descrito en la presente memoria descriptiva, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, eficaz para regular o inhibir la cascada señalizadora de receptores Fc y/o un procedimiento en dirección descendente efectuado mediante la activación de esta cascada señalizadora. El método se puede poner en práctica en contextos *in vitro* o en contexto *in vivo* como una propuesta terapéutica hacia el tratamiento o la prevención de enfermedades caracterizadas, provocadas o asociadas con la cascada señalizadora de receptores Fc, como enfermedades efectuadas por la liberación de mediadores químicos específicos de gránulos tras la desgranulación, la liberación y/o síntesis de citoquinas y/o la liberación y/o síntesis de mediadores lípidos como leucotrienos y prostaglandinas.

También se describen en la presente memoria descriptiva métodos para tratar y/o prevenir enfermedades caracterizadas, provocadas o asociadas con la liberación de mediadores químicos como consecuencia de la activación de cascadas señalizadoras de receptores Fc como cascadas señalizadoras de FcεRI y/o FcγRI. Los métodos se pueden poner en práctica en animales en contextos veterinarios o en seres humanos. Los métodos implican generalmente administrar a un sujeto animal o ser humano una cantidad de un compuesto como se describió anteriormente o una sal aceptable del mismo, eficaz para tratar o prevenir la enfermedad. Como se expuso anteriormente, la activación de la cascada señalizadora de receptores FcεRI o FcγRI en ciertas células inmunes conduce a la liberación y/o síntesis de una diversidad de sustancias químicas que son mediadores farmacológicos en una amplia diversidad de enfermedades. Cualquiera de estas enfermedades puede ser tratada o prevenida según los métodos descritos en la presente memoria descriptiva.

Muchos de los compuestos de la descripción son también potentes inhibidores de la tiroxina Syk quinasa. Por tanto, también se describen en la presente memoria descriptiva métodos para regular y, en particular, inhibir la actividad de Syk quinasa. El método implica generalmente poner en contacto una Syk quinasa o una célula que comprende una Syk quinasa con una cantidad de un compuesto adecuado como se describió anteriormente, o una sal aceptable del mismo, eficaz para regular o inhibir la actividad de Syk quinasa. La Syk quinasa puede ser una Syk quinasa aislada o recombinante. La Syk quinasa puede ser una Syk quinasa endógena o recombinante expresada mediante una célula, por ejemplo, un mastocito o basófilo. El método se puede poner en práctica en contextos *in vitro* o en contextos *in vivo* como una propuesta terapéutica hacia el tratamiento o la prevención de enfermedades caracterizadas, causadas o asociadas a la actividad de Syk quinasa.

Aunque no se desean vinculaciones a ninguna teoría particular de funcionamiento, se cree que estos compuestos de 2,4-pirimidinodiaminas activos inhiben la desgranulación celular y/o la liberación de otros mediadores químicos principalmente inhibiendo Syk quinasa que resulta activada a través del homodímero de cadena gamma de FcεRI. Este homodímero de cadena gamma es compartido por otros receptores Fc que incluyen FcγRI, FcγRIII y FcαRI. Para todos estos receptores, la transducción de señales intracelulares está mediada por el homodímero de cadena gamma común. La unión y agregación de estos receptores da lugar a la recogida y activación de tiroxina quinasa como Syk quinasa. Como consecuencia de estas actividades señalizadoras comunes, los compuestos anteriormente descritos pueden ser usados para regular y, en particular, inhibir las cascadas señalizadoras de receptores Fc que tienen este homopolímero de cadena gamma, como FcεRI, FcγRI, FcγRIII y FcαRI, así como las respuestas celulares provocadas a través de estos receptores.

La Syk quinasa se conoce que desempeña una función crítica en otras cascadas señalizadoras. Por ejemplo, la Syk quinasa es un efector de la señalización de receptores de células B (BCR) y es un componente esencial de la señalización de integrina beta(1), beta(2) y beta(3) en neutrófilos. Los compuestos de 2,4-pirimidinodiaminas activos que son potentes inhibidores de Syk quinasa pueden ser usados para regular y, en particular, inhibir cualquier cascada señalizadora en la que Syk desempeña una función como, por ejemplo, el receptor Fc, BCR y cascadas señalizadoras de integrinas así como las respuestas celulares provocadas a través de estas cascadas señalizadoras. Por tanto, los compuestos anteriormente descritos pueden ser usados en la regulación de estas actividades. La respuesta celular particular regulada o inhibida dependerá, en parte, del tipo de célula específica y de la cascada señalizadora de receptores, como es bien conocido en la técnica. Ejemplos no limitativos de respuestas celulares que pueden ser reguladas o inhibidas con estos compuestos incluyen un estallido respiratorio,

adhesión celular, desgranulación, extensión celular, migración celular, fagocitosis (por ejemplo, en macrófagos), flujo de iones de calcio (por ejemplo, en mastocitos, basófilos, neutrófilos, eosinófilos y células B), agregación plaquetaria y maduración celular (por ejemplo, en células B).

5 Por tanto, también se describen en la presente memoria descriptiva métodos para regular y, en particular, inhibir cascadas de transducción de señales en las que Syk desempeña una función. El método implica generalmente poner en contacto un receptor dependiente de Syk o una célula que expresa un receptor dependiente de Syk con una cantidad de un compuesto adecuado descrito en la presente memoria descriptiva, o una sal aceptable del mismo, eficaz para regular o inhibir la cascada de transducción de señales. Los métodos pueden ser usados también para regular y, en particular, inhibir procedimientos en dirección descendente o respuestas celulares provocadas por la activación de la cascada de transducción de señales dependiente de Syk particular. Los métodos pueden ser practicados para regular cualquier cascada de transducción de señales en la que se conoce o se descubra posteriormente que la Syk desempeña una función. Los métodos se pueden poner en práctica en contextos *in vitro* o en contextos *in vivo* como una propuesta terapéutica hacia el tratamiento o prevención de enfermedades caracterizadas, provocadas o asociadas con la activación de la cascada de transducción de señales dependientes de Syk. Ejemplos no limitativos de estas enfermedades incluyen las anteriormente expuestas.

Estudios recientes han mostrado que la activación de plaquetas mediante colágeno está mediada a través de la misma trayectoria usada por receptores inmunes, en que un resto de tiroxina quinasa inmuno receptor en el FcR γ desempeña una función un papel fundamental y también FcR γ desempeña un papel fundamental en la generación de hiperplasia neointima a continuación de una lesión con balón en ratones, lo más probablemente a través de la activación inducida por colágeno de la recogida de plaquetas y leucocitos. Por tanto, los compuestos descritos en la presente memoria descriptiva pueden ser usados también para inhibir la activación de plaquetas inducida por colágeno y para tratar o prevenir enfermedades asociadas o provocadas por esta activación de plaquetas como, por ejemplo, hiperplasia íntima y restenosis a continuación de una lesión vascular.

Aplicaciones terapéuticas

Los compuestos anteriormente descritos son útiles para tratar una enfermedad o trastorno que está mediado o exacerbado a través de la actividad de una Syk en un sujeto que necesita el tratamiento. La presente descripción proporciona un compuesto de la invención para ser usado en un método para tratar un estado seleccionado entre como estados o enfermedades inflamatorios, y enfermedades autoinmunes, en un sujeto administrando una cantidad eficaz de un compuesto como se describió anteriormente o una sal o del mismo.

35 Estados *inflamatorios*

Consecuentemente, la presente descripción proporciona un compuesto de la invención para ser usado en un método para tratar un estado o enfermedad inflamatorio en un sujeto administrando una cantidad eficaz de un compuesto objeto de la invención, que incluye una sal del mismo. Los estados inflamatorios contemplados para una terapia incluyen inflamación aguda y crónica mediada o exacerbada por la actividad de Syk.

Los compuestos objetos de la invención pueden usarse para tratar una diversidad de estados o enfermedades inflamatorios en los que una respuesta inflamatoria está asociada con el estado o enfermedad. El diagnóstico y las indicaciones clínicas de estas enfermedades y estados serán bien conocidos por el experto en la técnica, y se proporcionan normas diversos libros de referencia como The Merck Manual of Diagnosis and Therapy, 1999, 17th Ed., John Wiley & Sons; e International Classification of Disease and Related Health Problems (ICD 10), 2003, World Health Organization.

En la presente memoria descriptiva se describen métodos para regular o inhibir las cascadas de transducción de señales en las que Syk desempeña una función. El método implica generalmente poner en contacto un receptor dependiente de Syk o una célula que expresa un receptor dependiente de Syk con una cantidad de un compuesto objeto de la invención eficaz para regular o inhibir la cascada de transducción de señales. Los métodos pueden ser usados también para regular o inhibir procedimientos en dirección descendente de respuestas celulares provocadas por la activación de la cascada de transducción de señales dependiente de Syk particular. Los métodos se pueden poner en práctica en contextos *in vitro* o en contextos *in vivo* como una propuesta terapéutica hacia el tratamiento o prevención de enfermedades caracterizadas, provocadas o asociadas con la activación de la cascada de transducción de señales dependiente de Syk.

La Syk está implicada en la liberación de mediadores preformados de reacciones de hipersensibilidad atópica y/o de tipo I (por ejemplo, histamina, proteasas como triptasa, etc.) a través del procedimiento de desgranulación en mastocitos y basófilos. Estas reacciones de hipersensibilidad atópicas o de tipo I incluyen, pero sin limitación, reacciones anafilácticas para el entorno y otros alérgenos (por ejemplo, pólenes, venenos de insectos y/o animales, alimentos, drogas, colorantes de contraste, etc.), reacciones anafilactoides, fiebre del heno, conjuntivitis alérgica, rinitis alérgica, asma alérgico, dermatitis atópica, eccema, urticaria, trastornos mucosales, trastornos de tejidos y ciertos trastornos gastrointestinales.

La liberación inmediata de los mediadores preformados a través de la desgranulación está seguida de la liberación y/o síntesis de una diversidad de otros mediadores químicos que incluyen, pero sin limitación, factor de activación plaquetaria (PAF), prostaglandina y leucotrienos (por ejemplo, LTC₄) y la síntesis de novo y liberación de citoquinas como TNF α , IL-4, IL-5, IL-6, IL-13, etc. Estos mediadores de "fase tardía" pueden ser responsables de los síntomas crónicos de las reacciones de hipersensibilidad atópica y de tipo I anteriormente citadas y, además, son mediadores químicos de estados de inflamación e inflamatorios que incluyen, pero sin limitación, osteoartritis, enfermedad de inflamación intestinal, colitis ulcerativa, enfermedad de Crohn, enfermedad de inflamación intestinal idiopática, síntoma de irritación intestinal, colon espástico, cicatrices de grado bajo, escleroderma, fibrosis aumentada, queloides, cicatrices post-quirúrgicas, fibrosis pulmonar, espasmos vasculares, migraña, lesión de reperfusión, infarto de post-miocardio y síndrome de mucosas secas. Todas estas enfermedades pueden ser tratadas o prevenidas según los métodos descritos en la presente memoria descriptiva.

Las enfermedades adicionales que pueden tratarse o prevenirse de acuerdo con los métodos incluyen enfermedades asociadas con patología de basófilos y mastocitos. Ejemplos de estas enfermedades incluyen, pero sin limitación, enfermedades de la piel como escleroderma, enfermedades cardíacas como infarto de post-miocardio, enfermedades pulmonares como cambios o remodelación de los músculos pulmonares y enfermedad pulmonar de obstrucción crónica (COPD) y enfermedades del intestino como síndrome de inflamación intestinal (colon espástico).

Los compuestos de la invención pueden ser usados en el tratamiento de ciertas enfermedades y trastornos inflamatorios que incluyen, pero sin limitación, asma, COPD, inflamación pulmonar, enfermedades granulomatosas crónicas como tuberculosis, lepra, sarcoidosis y silicosis, nefritis, amiloidosis, artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, bronquitis crónica, escleroderma, lupus, polimiositis, apendicitis, enfermedad de inflamación intestinal, enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa, soriasis, enfermedad de inflamación pélvica, síndrome de irritación intestinal, enfermedad de inflamación orbital, enfermedad trombótica y respuestas alérgicas inapropiadas a estímulos del medio ambiente como hiedra venenosa, polen, picaduras de insectos y ciertos alimentos, incluida dermatitis atópica y dermatitis de contacto.

Como los compuestos ejemplares inhiben las cascadas de señales de Fc ϵ RI y/o Fc γ R que conducen a la desgranulación de células inmunes como los mastocitos, estos compuestos pueden usarse para inhibir el desarrollo y progreso de la aterosclerosis y síntomas asociados. Por ejemplo, la activación de la trayectoria de transducción de señales de receptores de IgE conduce a la desgranulación de las células y la consecuente liberación y/o síntesis de un hospedante de mediadores químicos que incluye histamina, proteasas (por ejemplo, triptasa y quimasa), mediadores lípidos como leucotrienos (por ejemplo, LTC₄), factor de activación plaquetaria (PAP) y prostaglandinas (por ejemplo, PGD₂) y una serie de citoquinas que incluyen TNF- α , IL-4, IL-13, IL-5, IL-6, IL-8, GMCSF, VEGF y TGF- β . La liberación y/o síntesis de estos mediadores a partir de mastocitos puede conducir a la degradación de la matriz extracelular, depósito infiltraciones grasas en la vasculatura y rotura de placas ateroscleróticas existentes. Consecuentemente, la inhibición de la desgranulación de mastocitos usando los compuestos actualmente descritos pueden usarse para tratar aterosclerosis.

Los compuestos objeto de la invención pueden ser usados, independientemente o en combinación con otras composiciones antiinflamatorias como se expone con posterioridad.

Enfermedades autoinmunes

La presente descripción proporciona un compuesto de la invención para ser usado en un método de tratamiento de una enfermedad autoinmune en un sujeto administrando una cantidad eficaz de un compuesto de la presente invención, que incluye una sal del mismo.

Los compuestos objeto de la invención pueden usarse también en el tratamiento o prevención de enfermedades autoinmunes y/o síntomas de estas enfermedades. Las enfermedades autoinmunes que pueden ser tratadas o prevenidas con los compuestos objeto de la invención incluyen las enfermedades que están comúnmente asociadas con reacciones de hipersensibilidad noafilácticas (reacciones de hipersensibilidad de tipo II, tipo III y/o tipo IV) y/o las enfermedades que están mediadas, al menos en parte, por la activación de la cascada señalizadora Fc γ R en monocitos. Esta enfermedad autoinmune incluye enfermedades autoinmunes que se denominan frecuentemente como trastornos autoinmunes de órganos únicos o de tipo de células únicas y enfermedad autoinmune que se indica frecuentemente como que implica un trastorno autoinmune sistémico. Ejemplos no limitativos de enfermedades frecuentemente denominadas trastornos autoinmunes de órgano único o de tipo de célula única incluyen: tiroiditis de Hashimoto, anemia hemolítica autoinmune, gastritis atrófica autoinmune o anemia perniciosa, encefalomiелitis autoinmune, orquitis autoinmune, enfermedad de Goodpasture, trombocitopenia autoinmune, oftalmia simpática, miastenia grave, enfermedad de Graves, cirrosis biliar primaria, hepatitis agresiva crónica, colitis ulcerativa, glomerulonefritis y glomerulopatía membranosa. Ejemplos no limitativos de enfermedades denominadas a menudo como que implican un trastorno autoinmune sistémico incluyen: lupus sistémico eritematoso, artritis reumatoide, síndrome de Sjogren, síndrome de Reiter, polimiositis-dermatomiositis, esclerosis sistémica, poliarteritis nodosa, esclerosis múltiple y penfigoide bulloso.

Como un cierto ejemplo de un tratamiento, la artritis reumatoide se cree que es una enfermedad autoinmune que afecta comúnmente a las articulaciones de una manera poliarticular (poliartritis). La enfermedad se caracteriza por un sinovio crónicamente inflamado que está densamente concurrido por linfocitos. El estado inflamatorio crónico que surge de una reacción autoinmune puede conducir a una erosión y destrucción de la superficie de las articulaciones, que impide la gama de movimientos de las articulaciones y conduce a la deformidad. Los compuestos objeto de la invención pueden usarse en el tratamiento o mejora de uno cualquiera, varios o la totalidad de estos síntomas de artritis reumatoide.

Los compuestos objeto de la invención pueden usarse, de forma independiente o en combinación con otras composiciones antiinflamatorias, como se expone con posterioridad.

Trastornos de proliferación celular

Aunque la técnica sugiere que la Syk puede actuar como un supresor de tumores, la presente descripción está basada, en indicaciones de que la Syk funciona de forma contraria a la función planteada. Por ejemplo, la expresión forzada de Syk quinasa en células tumorales no parece que invierta el fenotipo transformado de células tumorales. Por el contrario, se sugiere en la presente descripción que la Syk actúa en una capacidad oncogénica para favorecer y/o mantener la proliferación celular. Con esta perspectiva sobre la función de la Syk, en la presente memoria descriptiva se describen métodos para tratar un trastorno de proliferación celular en un sujeto administrando una cantidad eficaz de un compuesto objeto de la invención, que incluye una sal o solvato o un estereoisómero del mismo.

Generalmente, los trastornos de proliferación celular tratables con los compuestos de la presente invención descritos en la presente memoria descriptiva se refieren a cualquier trastorno caracterizado por una proliferación celular aberrante. Estos incluyen diversos tumores y cánceres, benignos o malignos, metastáticos o no metastáticos. Las propiedades específicas de los cánceres, como la invasión de tejidos o metástasis, pueden ser dirigidas a diana usando los métodos descritos en la presente memoria descriptiva. Los trastornos de proliferación celular incluyen una diversidad de cánceres que incluyen, pero sin limitación, cáncer de mamas, cáncer de ovarios, cáncer renal, cáncer gastrointestinal, cáncer de riñón, cáncer de vejiga, cáncer de páncreas, carcinoma escamoso pulmonar y adenocarcinoma.

En ciertos casos, el trastorno de proliferación celular tratado es un neoplasma hematopoyético, que es el crecimiento aberrante de células del sistema hematopoyético.

En ciertos casos, el neoplasma hematopoyético es un neoplasma linfoide, en el que las células anormales son derivadas y/o muestran el fenotipo característico de células de la alineación linfoide. Los neoplasmas linfoides se pueden subdividir en neoplasmas de células B, neoplasma de células T y NK y linfoma de Hodgkin. Los neoplasmas de células B se pueden subdividir adicionalmente en neoplasma precursor de células B y neoplasma maduro/periférico de células B. Ciertos neoplasmas de células B son leucemia/linfoma linfoblástico B precursor (leucemia linfoblástica aguda de células B precursora) mientras que ciertos neoplasmas de células B maduros/periféricos son leucemia linfocítica crónica de células B/linfoma linfocítico pequeño, leucemia prolinfocítica de células B, linfoma linfoplasmacítico de células B, linfoma de células B de zonas marginales esplénicas, leucemia de células pilosas, mieloma de células de plasma/plasmacitoma, linfoma de células B de zonas marginales extranodales o de tipo MALT, linfoma de células B de zonas marginales nodales, linfoma folicular, linfoma de células del manto, linfoma de células B grandes difusas, linfoma de células B grandes mediastinales, linfoma de efusión primaria y linfoma de Burkitt/leucemia de células de Burkitt. Los neoplasmas de células T y células NK se pueden subdividir adicionalmente en neoplasma de células T precursoras y neoplasma de células T maduras (periféricas). Un cierto neoplasma de células T precursoras es el linfoma linfoblástico T precursor/leucemia (leucemia linfoblástica aguda de células T precursoras) mientras que ciertos neoplasmas de células T maduras (periféricas) son leucemia prolinfocítica de células T, leucemia linfocítica granular de células T, leucemia de células NK agresivas, linfoma de células T adultas/leucemia (HTLV-1), linfoma de células NK/T extranodales, linfoma de células T de tipo nasal o tipo enteropático, linfoma de células T gamma-delta hepatosplénico, linfoma de células T de tipo paniculitis subcutáneas, micosis fungoides/síndrome de Sezary, linfoma de células grandes anaplásticas, linfoma de células T periféricas, células T/nulas, tipo cutáneo primario, linfoma de células T angioinmunoblásticas no caracterizadas de otra forma, linfoma de células grandes anaplásticas, tipo sistémico primario de células T/nulas. Otro miembro de los neoplasmas linfoides es el linfoma Hodgkin, también denominado enfermedad de Hodgkin. Ciertos diagnósticos de esta clase incluyen, entre otros, linfoma de Hodgkin predominante de linfocitos nodulares y diversas formas clásicas de la enfermedad de Hodgkin, de los que ciertos miembros son linfoma de Hodgkin de esclerosis nodular (grados 1 y 2), linfoma de Hodgkin clásico con elevado contenido de linfocitos, linfoma de Hodgkin de celularidad mixta y linfoma de agotamiento de linfocitos.

En ciertos casos, el neoplasma hematopoyético es un neoplasma mieloides. Este grupo incluye una gran clase de trastornos de proliferación celular que implican o que muestran el fenotipo característico de las células de alineación mieloides. Los neoplasmas mieloides se pueden subdividir en enfermedades mieloproliferativas, enfermedades mielodisplásticas/mieloproliferativas, síndromes mielodisplásticos y leucemias mieloides agudas. Ciertas enfermedades mieloproliferativas incluyen leucemias mielogenosas crónicas (por ejemplo, leucemia neutrofílica

crónica, positiva para cromosomas de Filadelfia (t(9;22)(qq34;q11)), síndrome leucomial-hipereosinófilo eosinófilo crónico, mielofibrosis idiopática crónica, policitemia vera y trombocitemia esencial. Ciertas enfermedades mielodisplásicas/mieloproliferativas incluyen leucemia mielomonocítica crónica, leucemia mielogenosa crónica atípica y leucemia mielomonocítica juvenil. Ciertos síndromes mielodisplásicos incluyen anemia refractaria con sideroplastos anillados y sin sideroplastos anillados, citopenia refractaria (síndrome mielodisplásico) con displasia multialiniada, anemia refractaria (síndrome mielodisplásico) con blastos en exceso, síndrome 5q y síndrome mielodisplásico con t(9;12)(q22;p12) (fusión TELL-Syk).

En ciertos casos, la composición puede ser para un uso en el tratamiento de leucemias mieloides agudas (AML) que representan una clase amplia de neoplasmas mieloides que tienen su propia subdivisión de trastornos. Estas subdivisiones incluyen, entre otras, AMLs con traslocaciones citogénicas recurrentes, AML con displasia de multialineación y otras AML no divididas de otra forma en categorías. Ciertas AMLs con traslocaciones citogénicas recurrentes incluyen, entre otras, AML con t(8;21)(q22;q22), AML1 (CBF-alfa)/ETO, leucemia promielocítica aguda (AML con t(15;17)(q22;q11-12) y variantes, PML/RAR-alfa), AML con eosinófilos de médula ósea anormales (inv(16)(p13q22) o t(16;16)(p13;q11), CBFb/MYH11X) y AML con anomalías 11q23 (MLL). Ciertas AML con displasia de multialineación son las que están asociadas con o sin síndrome mielodisplásico anterior. Otras leucemias mieloides no clasificadas en cualquier grupo definible incluyen AML mínimamente diferenciada, AML sin maduración, AML con maduración, leucemia mielomonocítica aguda, leucemia monocítica aguda, leucemia eritroide aguda, leucemia melacariocítica aguda, leucemia basofílica aguda y pamielosis aguda con mielofibrosis.

En ciertos, los trastornos proliferativos celulares incluyen tumores viralmente mediados. Estos pueden surgir a partir de la infección de células o mediante un virus oncogénico que tiene una capacidad de transformar una célula normal en una célula tumoral.

En ciertos casos, el tumor viralmente mediado puede estar asociado a cualquier virus que codifica un resto de activación basado en tiroxina inmunorreceptor (ITAM) capaz de modular la actividad de Syk. Este resto se puede referir a un resto de secuencia de aminoácidos conservada que funciona interaccionando con tiroxina quinasas no receptoras y activándolas. Los restos ITAM se encuentran, entre otros, en las cadenas p e y de FcεRI, la subunidad ε del receptor de células T y en inmuno globulina β (Igβ) e Igα del receptor de células B. El resto de secuencias canónicas es normalmente Yxx(L/I)_{x6-8}Yxx(L/I), en la que x representa cualquiera aminoácido.

Consecuentemente, en ciertos casos, el tumor viralmente mediado puede estar asociado con sarcoma de Kaposi (KS), asociado con virus de herpes, un virus linfotrópico implicado en el sarcoma de Kaposi. El virus de Herpes asociado a KS codifica una proteína de transmembrana denominada KI que tiene una secuencia de tipo resto de activación basada en tiroxina inmuno receptora (ITAM).

En ciertos casos, el tumor viralmente mediado puede estar asociado con el virus de Epstein Barr (EBV). El virus de Epstein Barr es un miembro de la familia de Herpesviridae que, a continuación de una infección primaria, se replica en las células epiteliales de orofaringe e infecta los linfocitos B recirculantes. La infección HBV puede estar asociada con el linfoma de Burkitt, linfoma de Hodgkin y leucemia de células T adultas.

En ciertos casos, el tumor viralmente mediado puede estar asociado con el virus linfotrópico de células T humanas (virus HTLV-1), un retrovirus de la misma clase de virus que el HIV-1.

En ciertos casos, el tumor viralmente mediado puede estar asociado con el virus del tumor de mamas (MTV). Las secuencias de ITAM se pueden encontrar en el gen Env del virus de tumor de mamas de múridos (MMTV), un retrovirus de tipo B identificado como un agente etiológico para el cáncer de mamas en ratones. Las secuencias de tipo virus de tumor de mamas de múridos pueden estar presentes en cánceres humanos, como el cáncer de mamas y linfomas de células T.

Debe entenderse que la composición objeto de la invención para ser usada en el tratamiento de tumores viralmente mediados no está limitada a tumores asociados con los virus anteriormente especificados. Como se indicó, cualesquiera tumores asociados con un virus oncogénico en el que es activada Syk como parte de su mecanismo oncogénico, tanto si implica secuencias ITAM como si no, pueden ser dirigidos a diana usando los compuestos de la presente invención.

En ciertos casos, los compuestos objeto de la invención pueden ser usados en el tratamiento de metástasis tumorales. La metástasis es una característica de las células tumorales malignas mediante las cuales las células tumorales se desprenden de su sitio de origen y se pueden extender para colonizar otros sitios. Estos tumores secundarios se pueden formar en tejidos no relacionados con las células a partir de las cuales se originan las células tumorales.

Diversos tipos de tumores capaces de metástasis pueden ser tratados con los compuestos objeto de la invención. Estos tumores incluyen, pero sin limitación, cáncer de mamas, cáncer de ovarios, cáncer de hígado, cáncer gastrointestinal, cáncer de riñón, cáncer de vejiga, cáncer de páncreas, carcinoma escamoso pulmonar y adenocarcinoma. El tratamiento terapéutico para atenuar las metástasis de tumores establecidos puede seguir un

diagnóstico de la metástasis. Si no se puede hacer un diagnóstico de la metástasis, los compuestos objeto de la invención pueden ser administrados profilácticamente para reducir la probabilidad de metástasis.

5 Los compuestos objeto de la invención pueden ser usados, de forma independiente o en combinación con otras composiciones quimioterapéuticas como es reconocido en la técnica.

Trastornos óseos degenerativos

10 En la presente memoria descriptiva también se describen métodos para tratar un trastorno óseo degenerativo en un sujeto administrando una cantidad eficaz de un compuesto objeto de la invención, que incluye una sal o solvato o un estereoisómero del mismo.

15 Los compuestos objeto de la invención pueden ser usados en el tratamiento de trastornos óseos degenerativos así como en propuestas profilácticas para prevenir la pérdida ósea que puede conducir a un riesgo aumentado de fracturas. Estos tratamientos están basados en el uso de inhibidores de Syk para atenuar o inhibir la osteoclastogénesis y la actividad de osteoclastos, disminuyendo o inhibiendo así la pérdida ósea excesiva asociada con la actividad anormal de osteoclastos. Además, los trastornos óseos degenerativos en los que una remodelación inapropiada da lugar a una integridad ósea comprometida pero sin pérdida ósea significativa, un aumento de la masa ósea que resulta de la inhibición de la resorción ósea puede aumentar la resistencia ósea significativamente para disminuir el riesgo de fracturas. Los compuestos objeto de la invención pueden usarse de forma independiente o en combinación con otros modulares de la remodelación ósea (es decir, agentes inhibidores de la resorción y agentes osteo-anabólicos) para el tratamiento así como la profilaxis.

25 El diagnóstico de un trastorno particular puede estar basado en presentaciones clínicas normalmente usadas por los expertos en la técnica para el diagnóstico del trastorno. Como se expone adicionalmente en la presente memoria descriptiva, pueden ser usados otros criterios de diagnóstico como la presencia de marcadores bioquímicos y moleculares de la enfermedad, de forma independiente o como un complemento para el examen de las presentaciones clínicas. Se pueden encontrar criterios de diagnóstico estándar en diversas referencias que incluyen, a modo de ejemplo pero no de limitación, la publicación World Health Organization's International Classification of Diseases, Tenth Revision (ICD-i 0); Resnick, D., *Diagnosis of Bone and Joint Disorders*, 4th Ed., W.B. Saunders Company (2002); y la publicación AACE Medical Guidelines for Clinical Practice for the Prevention and Treatment of Postmenopausal Osteoporosis: 2001 Edition, con actualizaciones seleccionadas para 2003.

35 En ciertos casos, los compuestos objeto de la invención pueden usarse para tratar la osteoporosis primaria, que es una pérdida de masa ósea no relacionada con cualquier otra enfermedad o patología subyacente. Hay tipos generales de osteoporosis primaria. En tipo I, también denominado osteoporosis de alta rotación o post-menopáusica, está correlacionado con una disminución de los niveles de hormonas secretados por los ovarios en el periodo post-menopáusico. El tipo II, también denominada osteoporosis de baja rotación o senil, puede surgir cuando los procedimientos de resorción ósea y de formación ósea no están coordinados de forma que hay un exceso neto de resorción ósea sobre la formación ósea.

45 Otras formas de osteoporosis primarias son osteoporosis idiopática, un estado idiopático en el que no hay una causa identificable para la pérdida ósea. La osteoporosis idiopática puede afectar a niños y a adultos. La osteoporosis juvenil es una osteoporosis que se produce en niños con edades entre aproximadamente 8 y aproximadamente 14 años de edad.

50 En ciertos casos, los compuestos objeto de la invención pueden usarse para tratar osteodistrofia, una degeneración de los huesos que resulta de un funcionamiento comprometido de los riñones. Las presentaciones clínicas de la osteodistrofia puede ser en la forma osteoporosis, osteomalacia, osteítis fibrosa, osteocirrosis, osteomalacia e hiperparatiroidismo secundario.

En ciertos casos, los compuestos objeto de la invención pueden usarse para tratar la enfermedad de Paget, también conocida como osteítis deformante.

55 En ciertos casos, los compuestos objeto de la invención pueden usarse para tratar la enfermedad periodontal.

60 En ciertos casos, los compuestos objeto de la invención pueden usarse para tratar trastornos óseos degenerativos que surgen de un estado secundario, en que la degeneración ósea es una consecuencia del estado médico o enfermedad subyacente. Por tanto, los compuestos objeto de la invención pueden administrarse a sujetos con el estado secundario para tratar o prevenir un trastorno óseo degenerativo asociado con el estado secundario.

65 Un cierto estado secundario es la endocrinopatía, que es un estado caracterizado por la secreción anormal de hormonas. La secreción anormal de hormonas puede ser un aumento o reducción de los niveles de hormonas. Diversas hormonas pueden afectar al metabolismo óseo que incluyen, pero sin limitación, estrógenos, testosterona, hormona del crecimiento, calcitonina, hormona paratiroidal, proteína relacionada con la hormona paratiroidal, glucocorticoides y calcitriol. Diversas formas de endocrinopatías están asociadas con la pérdida de masa ósea y la

correspondiente degeneración ósea. En ciertos casos, los compuestos objeto de la invención pueden ser usados para tratar una degeneración ósea que surge del hipercortisolismo o un aumento anormal en la producción de glucocorticoides por las glándulas adrenales (por ejemplo, el síndrome de Cushing). En ciertos casos, los compuestos objeto de la invención pueden usarse para tratar una degeneración ósea que surge a partir del hipogonadismo. En ciertos casos, la degeneración ósea tratable con los compuestos objeto de la invención puede ser una pérdida ósea asociada con la destrucción de una o las dos gónadas, como mediante cirugía (es decir, ovariectomía u ooforectomía). En ciertos casos, los compuestos objeto de la invención pueden ser usados para tratar una degeneración ósea que surge a partir de hiperparatiroidismo.

En ciertos casos, los métodos descritos en la presente memoria descriptiva pueden dirigirse al uso de los compuestos objeto de la invención para tratar una degeneración ósea asociada con trastornos genéticos hereditarios. Por tanto, los compuestos objeto de la invención pueden administrarse a sujetos con un trastorno genético hereditario para tratar o prevenir un trastorno óseo degenerativo asociado con el trastorno genético hereditario. Los trastornos genéticos hereditarios pueden surgir entre otras, de la herencia monogenética, herencia multifactorial o poligénica, anomalías de cromosomas y anomalías de la impresión parental. Han sido identificadas diversas anomalías genéricas hereditarias que afectan al metabolismo óseo que incluyen la osteogénesis imperfecta, homocistinuria, disgenesia gonadal e hipofisfatasa.

Debe entenderse que el uso de los inhibidores de Syk no está limitado a los trastornos óseos degenerativos descritos en la presente memoria descriptiva, sino que pueden ser aplicados a un trastorno óseo degenerativo caracterizado por un exceso neto de la resorción ósea sobre la formación ósea. Este estado puede surgir de una osteoclastogénesis aumentada, activación aumentada de osteoclastos, osteoblastogénesis disminuida, actividad de osteoblastos disminuida o una combinación de osteoclastogénesis aumentada y osteoblastogénesis disminuida. Por tanto, los métodos descritos en la presente memoria descriptiva abarcan tratamientos de trastornos óseos degenerativos en los que generalmente hay un desequilibrio entre la resorción ósea respecto a la formación ósea.

Los compuestos objeto de la invención pueden usarse, de forma independiente o en combinación con otros agentes de modulación ósea como es reconocido en la técnica. Además del tratamiento de trastornos óseos degenerativos, los compuestos objeto de la invención pueden ser usados, de forma independiente o en combinación con agentes de modulación ósea, como profilaxis para prevenir la pérdida ósea en sujetos con riesgo de pérdida ósea y riesgo aumentado de fracturas.

Terapia de combinación

Los compuestos objeto de la invención pueden administrarse individualmente o como combinaciones compatibles junto con un agente antiinflamatorio. Pueden ser usadas diferentes combinaciones de los compuestos objeto de la invención para ajustar la biodisponibilidad, duración del efecto y eficacia para el estado inflamatorio particular. La identificación de las combinaciones apropiadas para los fines de la presente invención están dentro de los conocimientos de los expertos en la técnica.

Agentes antiinflamatorios esteroidales

Para tratar trastornos inflamatorios, los compuestos objeto de la invención pueden ser administrados en combinación con un agente quimioterapéutico adicional, como un agente inflamatorio. En ciertos casos, el agente inflamatorio para ser usado en combinación con los compuestos actualmente descritos es un agente antiinflamatorio esteroidal. Como se usa en la presente memoria descriptiva, "agente antiinflamatorio esteroidal" o "esteroide antiinflamatorio" es un compuesto o composición basado en una estructura con un núcleo esteroide y que tiene actividad antiinflamatoria, solo o en combinación con otros agentes. Con la excepción de los compuestos de vitamina D, los compuestos esteroidales son derivados de un núcleo esteroide basado en un hidrocarburo tetracíclico saturado, 1,2-ciclopentanoperhidrofenantreno, también denominado esterano o gonano. Los compuestos esteroidales incluyen compuestos esteroidales que se producen de forma natural o producidos por vía sintética. Los diferentes grupos de compuestos esteroidales incluyen, entre otros, adrenocorticoesteroides, estrógenos/progestinas y andrógenos.

En ciertos casos, los agentes antiinflamatorios esteroidales son adrenocorticoesteroides, que se refieren a compuestos esteroidales que son liberados desde la corteza adrenal. Estos compuestos esteroides incluyen los grupos de glucoesteroides y mineralocorticoesteroides. Como se usa en la presente memoria descriptiva, adrenocorticoesteroides incluye también diversos análogos sintéticos que muestran las propiedades biológicas mostradas por los esteroides que se producen de forma natural. Ciertas características estructurales pueden mejorar las actividades antiinflamatorias de los esteroides, como la cadena principal tal como toda la cadena principal trans-esteroide, presencia de Δ^4 -3-ceto, 11 β -OH, 17 β -OH y sustituciones en las posiciones 9 α , 6 α y 16 α , con F>Cl>Br>I.

En ciertos casos, el agente esteroidal antiinflamatorio es un glucocorticoesteroide (de forma sinónima "glucocorticoide"). Pueden ser usados diversos glucocorticoides antiinflamatorios. Estos incluyen, a modo de ejemplo y sin limitación, compuestos esteroidales naturales y sintéticos como 21-acetoxipegnolona, alclometasona, algestona, anmcinonida, beclometasona, budesonida, cloroprednisona, ciclesonida, clobetasol, clobetasolona, clocortolona, cloprednol, corticosterona, cortisona, contrivazol, deflazacort, desonida, desoximetasona,

dexametasona, diflorasona, diflucortolona, difluprednato, enoxolona, fluazacort, flurandrenolona-acetónido, flucoronida, flumetasona, flunisolida, fluocinolona-acetónido, fluocinonida, fluocortina-butilo, fluocortolona, fluorometolona, acetato de fluperolona, acetato fluprednideno, fluprednisolona, flurandrenolida, propionato de fluticasona, formocortal, halcinoda, propionato de halobetasol, halometasona, acetato de halopredona, hidrocortamato, hidrocortisona, 17-butilato de hidrocortisona, 17-valerato de hidrocortisona, etabonato de loteprednol, maziprednona, medrisona, mepredisona, metilprednisolona, furoato de mometasona, parametasona, prednicarboato, prednisolona, 21-dimetilaminoacetato de prednisolona, fosfato de prenisolona-sodio, prednisona, prednival, prednilideno, rimexolona, tixocortol, triamcinolona, triamcinolona-acetónido, triamcinolona-benetonido, y triamcinolona-hexacetónido. Otros glucocorticoesteroides serán evidentes para los expertos en la técnica.

En ciertos casos, el esteroide antiinflamatorio es un mineralocorticoesteroide (de forma sinónima "mineralocorticoide"). Diversos mineralocorticoideos incluyen, entre otros, aldosterona, deoxicorticoesterona, acetato de deoxicorticoesterona, y fludrocortisona. Sin embargo, debe entenderse que la caracterización de un esteroide como un glucocorticoesteroide o mineralocorticoesteroide se usa para fines descriptivos y no quiere decir que sean excluyentes. Los glucocorticoesteroides muestran alguna actividad de mineralocorticoesteroide mientras que algunos mineralocorticoesteroides muestran alguna actividad de glucocorticoide. Para los fines de la presente invención, puede ser usado un mineralocorticoesteroide con propiedades antiinflamatorias. Generalmente, los mineralocorticoesteroides con alguna actividad glucocorticoesteroide parece que tienen efectos antiinflamatorios. Un cierto mineralocorticoide antiinflamatorio es fludrocortisona.

En algunos casos, los agentes esteroidales antiinflamatorios tienen una semivida de efecto biológico variable y se pueden dividir en compuestos esteroidales de actuación corta, actuación intermedia o actuación larga. Ciertos compuestos esteroidales de actuación corta incluyen, a modo de ejemplo y sin limitación, cortisol y cortisona. Ciertos compuestos esteroidales de actuación intermedia incluyen, a modo de ejemplo y sin limitación, prednisona, prednisolona, triamcinolona y metilprednisolona. Ciertos compuestos esteroidales de actuación larga incluyen, a modo de ejemplo y sin limitación, dexametasona, betametasona, y budesonida.

En ciertos casos, el esteroide antiinflamatorio es un compuesto nitro-esteroidal. Como se usa en la presente memoria descriptiva, un compuesto "nitro-esteroidal" es un esteroide que tiene actividad de liberación de NO (los nitroesteroides) e incluyen formas de liberación de NO de prednisolona, flunisolida e hidrocortisona.

En ciertos casos, el agente antiinflamatorio esteroideal puede ser un agente esteroideal inhalado, que es útil para una administración nasal y/o absorción a través de los pulmones. Estas formas son agentes eficaces para tratar asma y para una reacción con alérgenos inhalados. Diversas formas de compuestos antiinflamatorios esteroidales formulados como inhalantes incluyen, entre otros, beclometasona, bedesonida, dexametasona, flunisolida, triamcinolona-acetónido, y los fármacos indicados con anterioridad.

En ciertos casos, el agente antiinflamatorio esteroideal es un estrógeno o un análogo de estrógeno sintético. Diversos estrógenos y análogos de estrógenos que pueden ser usados incluyen, a modo de ejemplo y sin limitación, estrógeno, 17 β -estradiol, conjugados de estrógeno, medroxiprogesterona, 2-metoxiestradiol (metabolito de estrógeno), dietilestilbestrol, reveratrol, fitoestrógenos (por ejemplo, genesteína) y tamoxifeno.

En ciertos casos, el compuesto antiinflamatorio esteroideal es vitamina D o un análogo de la misma. Diversos agentes antiinflamatorios de este tipo incluyen, a modo de ejemplo y sin limitación, 7-dihidrocolesterol, colecalciferol, ergosterol, 1,25-dihidroxivitamina D₃, y 22-eno-25-oxa-vitamina D. Otros análogos de vitamina D se describen en las patentes de EE.UU. nº 6.924.400; 6.858.595; 6.689.922; y 6.573.256.

Agentes antiinflamatorios no esteroidales

En ciertos casos, el agente antiinflamatorio es un agente antiinflamatorio no esteroideal (NSAID). Esta clase de agentes incluye un grupo heterogéneo de compuestos con estructuras variables pero que actúan a través de dianas terapéuticas comunes. Los NSAID se clasifican basados en sus estructuras químicas y actividades biológicas. En ciertos casos, los NSAID útiles con los compuestos objeto de la invención son inhibidores de COX-2 no selectivos, que inhiben la actividad de las isoformas COX-1 y COX-2. Un cierto inhibidor de COX no selectivo es ácido salicílico y sus derivados. Ciertos compuestos de esta clase incluyen a modo de ejemplo y sin limitación, ácido acetilsalicílico, salicilato de sodio, trisalicilato de colina-magnesio, salsalato, diflunisal, sulfasalazina, olsalizina y mesalamina.

En ciertos casos, una clase de inhibidores de COX no selectivos es un indol y ácido indeno-acéticos. Ciertos compuestos de esta clase incluyen, entre otros, indometacina, acetametacina, alclofenac, clidanac, diclofenac, fenclofenac, ácido fenclóxico, fentiazac, flurofenac, ibufenac, isoxepac, oxpinac, sulindac, tiopinac, tolmetina, zidometacina y zomepirac.

En ciertos casos, una clase de inhibidores de COX no selectivos es ácidos heteroaril-acéticos. Ciertos compuestos de esta clase incluyen, entre otros, tolmetina, diclofenac y zetorolac.

En ciertos casos, una clase de inhibidores de COX no selectivos es de ácidos arilpropiónicos o derivados ácidos propiónicos (profenos). Ciertos compuestos de esta clase incluyen, entre otros, alminoprofeno, benoxaprofeno, ácido buclórico, carprofeno, fenbufeno, fenoprofeno, fluprofeno, flurbiprofeno, ibuprofeno, indoprofeno, zetoprofeno, miroprofeno, naproxeno, oxaprozina, piroprofeno, pranoprofeno, suprofeno, ácido tiaprofénico y tioprofeno.

5 En ciertos casos, una clase de inhibidores de COX no selectivos es de ácidos antranílicos (fenamatos). Ciertos compuestos de esta clase incluyen, entre otros, ácido flufenámico, ácido meclofenámico, ácido mefenámico, ácido niflimico y ácido tolfenámico.

10 En ciertos casos una clase de inhibidores de COX no selectivos es ácidos enólicos (por ejemplo, oxicams). Ciertos compuestos de esta clase incluyen, entre otros, piroxicam y meloxicam, isoxicam, y sudoxicam y tenoxicam.

En ciertos casos, una clase inhibidores de COX no selectivos es de fenilpirazolonas. Ciertos compuestos de esta clase incluyen, entre otros, fenilbutazona, apazona, bezpiperilona, feprazona, mofebutazona y oxifenbutazona.

15 En ciertos casos, una clase inhibidores de COX no selectivos son derivados de bifencilcarboxílico. Ciertos compuestos de esta clase incluyen, entre otros, diflunisal y flufenisal.

20 En ciertos casos, los NSAID son inhibidores de COX-2 selectivos. Como se usa en la presente memoria descriptiva, un inhibidor de COX-2 selectivo inhibe preferentemente la actividad isozima COX-2 en comparación con la inhibición de isozima de COX-1. Un inhibidor de COX-2 selectivo puede tener una selectividad (es decir, inhibición de COX-2/COX-1) de aproximadamente 10, de aproximadamente 20, de aproximadamente 50, de aproximadamente 100, de aproximadamente 200, de aproximadamente 500 y de aproximadamente 1000 o más. La selectividad está basada en un ensayo normalmente usado para medir la actividad de COX.

25 En ciertos casos, una clase de inhibidores de COX-2 selectivos es diaril-furanonas sustituidas. Un cierto compuesto de esta clase incluye, entre otros, refocoxib, disponible bajo la marca registrada Vioxx®.

30 En ciertos casos, una clase de inhibidores de COX-2 selectivos es diaril-pyrazoles substituidos. Un cierto compuesto de esta clase incluyen, entre otros, celecoxib, disponible bajo la marca registrada Celebrex®.

En ciertos casos, una clase de inhibidores de COX-2 selectivos ácidos indol-acéticos. Un cierto compuesto de esta clase incluye, entre otros, etodolac, disponible bajo la marca registrada Lodine®.

35 En ciertos casos, una clase de inhibidores de COX-2 selectivos sulfonanilidas. Un cierto compuesto de esta clase incluye, entre otros, nimesulida.

Antagonistas proteína de activación de lipoxigenasa y 5-lipoxigenasa (FLAP)

40 En ciertos casos, el agente antiinflamatorio no esterooidal que puede ser usado con los compuestos objeto de la invención es un antagonista de proteína de activación de lipoxigenasa y 5-lipoxigenasa (FLAP).

45 En ciertos casos, diversos antagonistas de lipoxigenasa pueden usarse para mejorar la respuesta inflamatoria mediada por leucotrienos. Las clases de inhibidores de lipoxigenasa incluyen, entre otras, derivados N-hidroxiurea, inhibidores redox e inhibidores que no son redox. Ciertos inhibidores de derivados de N-hidroxiurea incluyen, como ejemplo y sin limitación, 1-(1-benzotiofen-2-iletíl)-1-hidroxiurea (leutrol), 1-(1-benzotiofen-2-iletíl)-1-hidroxi-urea (leutrol), 1-[4-[5-(4-fluorofenoxi)-2-furil]but-3-in-2-il]-1-hidroxi-urea; 1-[(2R)-4-[5-[(4-fluorofenil)metil]tiofen-2-il]but-3-in-2-il]-1-hidroxi-urea (atreleuton); 3-(1-benzotiofen-2-iletíl)-1-hidroxi-urea. Un cierto inhibidor redox incluye, a modo de ejemplo y sin limitación, 2-(12-hidroxidodeca-5,10-diinil)-3,5,6-trimetil-ciclohexa-2,5-dieno-1,4-diona (docebenona).
50 Un cierto inhibidor no redox incluye, a modo de ejemplo y sin limitación, 6-[[3-fluoro-5-(4-metoxioxan-4-il)fenoxi]metil]-1-metil-quinolin-2-ona (es decir, ZD2138).

55 En ciertos casos, un antagonista FLAP puede usarse como el agente antiinflamatorio. Los antagonistas FLAP incluyen, entre otros, derivados indol y derivados quinolina. Ciertos derivados de indol con actividad inhibidora FLAP incluyen, a modo de ejemplo y sin limitación ácido 3-[3-butilsulfanil-1-[(4-clorofenil)metil]-5-propan-2-il-indol-2-il]-2, 2-dimetil-propanoico (es decir, MK-866) y ácido 3-[1-[(4-clorofenil)metil]-5-(quinolin-2-ilmetoxi)-3-tert-butilsulfanil-indol-2-il]-2,2-dimetil-propanoico acid (es decir, MK0591 o quiflapon). Ciertos derivados de quinolina incluyen, a modo de ejemplo y sin limitación ácido (2R)-2-ciclopentil-2-[4-(quinolin-2-ilmetoxi)fenil]acético (es decir, BAY-X1005 y veliflapon).

60 *Anti-histaminas*

65 En ciertos casos, los compuestos objeto de la invención se usan en combinación con antihistaminas que son generalmente antagonistas de receptores H1. Ciertos antagonistas de receptores H1 incluyen, entre otros, doxepina, cabinoxamina, clemastina, difenilhidramina, dimenhidrinato, pirlamina, tripelenamina, clorfeniramina,

bromofeniramina, hidroxizina, ciclizina, meclizina, prometazina, ciproheptadina, fenindamina, acrivastina, citirizina, azelastina, levocabastina, loratadina, fexofenadina, y sus diversas sales, hidratos, N-óxidos y profármacos.

Agonistas Beta

En ciertos casos, los compuestos objeto de la invención se usan en combinación con agonistas de receptores β -adrenérgicos (de forma sinónima "agonistas β " o "agonistas adrenérgicos β " que incluyen agonistas adrenérgicos β no selectivos así como agonistas adrenérgicos β_2 -selectivos. Generalmente hay dos tipos de agonistas β , agonistas β de actuación corta y agonistas adrenérgicos β de actuación larga.

Ciertos agonistas adrenérgicos β de actuación corta incluyen, como ejemplo y sin limitación, albuterol (salbutamol), isotarina, fenoterol, levalbuterol, metaproterenol (orciprenalina), procaterol, terbutalina, y pirbuterol. Ciertos agonistas adrenérgicos β de actuación larga incluyen, como ejemplo y sin limitación, xinafoato de salmeterol, formoterol y bitolterol. Ciertos agonistas β no selectivos incluyen, como ejemplo y sin limitación, isoproterenol y dobutamina.

Agentes antiinflamatorios anti-metabolitos

En ciertos casos, el agente antiinflamatorio es un anti-metabolito que atenúa o inhibe la activación y/o proliferación de células implicadas en inflamaciones. Los anti-metabolitos pueden tener efectos citostáticos o citotóxicos y, por tanto, generalmente muestran características inmunosupresoras.

Diversos anti-metabolitos antiinflamatorios pueden ser usados en combinación con los compuestos objeto de la invención. En ciertos casos, el agente anti-proliferativo es metotrexato.

En ciertos casos, el anti-metabolito anti-proliferativo incluye un inhibidor de monofosfato de inosina deshidrogenasa (IMPDH), la enzima que actúa en la trayectoria salvaje para la síntesis de monofostato de guanosina (GMP) a partir de inosina. Los inhibidores IMPDH útiles como agentes antiinflamatorios incluyen, entre otros, ácido micofenólico, micofenolato-mofetilo, ribavirina, taizofurina, selenazofurina, benazamida adenina dinucleótido, y benzamida-ribósido.

Otros anti-metabolitos incluyen azatioprina, 6-mercaptopurina (6-MP), leflunomida y malononitriloamidas.

Otro anti-metabolito es metotrexato (ametopterina o ácido (2S)-2-[(4-[[[(2,4-diamino-7,8-dihidropteridin-6-il)metil](metil)amino]fenil]formamido]pentanedioico).

Agentes anti-TNF-alfa

Debe entenderse que los agentes antiinflamatorios distintos de los anteriormente descritos pueden usarse en combinación con los compuestos objeto de la invención. Estos incluyen diversos agentes dirigidos contra los factores celulares que se cree que están implicados en favorecer la respuesta inflamatoria. En ciertos casos, el agente antiinflamatorio es un agente que bloquea la acción de $\text{TNF}\alpha$, la citoquina principal implicada en trastornos inflamatorios. En ciertos casos, el anti-TNF es un anticuerpo que bloquea la acción de $\text{TNF}\alpha$. Un cierto anticuerpo anti-TNF es infliximab, disponible bajo la marca registrada RemicadeTM.

En ciertos casos, el agente anti-TNFa es un constructo receptor que se une TNFa y evita su interacción con receptores de TNF presentes en las células. Un cierto agente antiinflamatorio basado en receptor de TNFa es entarnecept, disponible bajo la marca registrada EnbrelTM.

Estatinas

En ciertos casos, los compuestos objeto de la invención se usan en combinación con estatinas. Las estatinas son una clase de fármacos que pueden rebajar el colesterol y actúan como inhibidor de HMG-CoA reductasa. Ejemplos de estatinas incluyen atorvastatina, cerivastatina, fluvastatina, lovastatina, mevastatina, pitastatina, pravastatina, rosuvastatina, y simvastatina. Una cierta estatina es atorvastatina, disponible bajo la marca registrada LipitorTM. Otra estatina es simvastatina, disponible bajo la marca registrada ZocorTM.

También se proporciona un compuesto de la invención inhibidor de Syk para usar en un método que comprende administrar un compuesto de 2,4-pirimidinodiamina inhibidor Syk y el agente anti-hipertensor a un paciente que tiene un trastorno inflamatorio, tratando así el trastorno inflamatorio. En este método, el agente anti-hipertensor puede ser seleccionado entre el grupo que consiste en: un diurético, un bloqueador adrenérgico, un inhibidor de enzimas conversoras de angiotensina (ACE), un antagonista de receptor angiotensina II, un bloqueador de canales de calcio, un vasodilatador directo y un inhibidor de endopeptidasa neutra. Los diuréticos pueden provocar la reducción de agua y sodio, o bloquear el transporte de sodio, dando lugar a una reducción en la presión sanguínea. Los bloqueadores adrenérgicos incluyen bloqueadores alfa, bloqueadores beta y el bloqueador alfa/beta labetalol, que bloquea los efectos del sistema nervioso simpático, que responde a la tensión elevando la presión sanguínea. Los inhibidores

- de enzimas conversoras de angiotensina (ACE) rebajan la presión de la sangre dilatando las arterias mediante el bloqueo de los efectos del sistema de angiotensina-renina-aldosterona. Los antagonistas de receptores de angiotensina II rebajan la presión sanguínea bloqueando el receptor de angiotensina II. Los bloqueadores de canales de calcio y los vasodilatadores directos reducen la presión de la sangre provocando la dilatación de los vasos sanguíneos. Los inhibidores de endopeptidasa neutra producen niveles superiores de péptido natriurético atrial, que abre los vasos sanguíneos. Ejemplos de agentes anti-hipertensores se describen en las publicaciones de las solicitudes de patentes de EE.UU. nº US20060160834 y US20070092888 y se exponen más en detalle a continuación.
- En una realización, el agente anti-hipertensor puede ser un inhibidor ACE. Los inhibidores ACE ayudan a relajar los vasos sanguíneos bloqueando la ciclación de angiotensina así como degradando bradiquinina, que provocan ambos la vasoconstricción. Hay diferentes clases de inhibidores ACE. Ciertos ejemplos de inhibidores no péptidos forman quelatos de zinc y de iones de metales pesados necesarios para la actividad enzimática y crean así una enzima catalíticamente defectuosa. Una segunda clase de inhibidores incluye péptidos y peptidomiméticos que interaccionan con ACE de forma análoga a los sustratos endógenos. Ejemplos de inhibidores ACE incluyen benazepril, captopril, cilazapril, delapril, enalapril, fosinopril, imidapril, losinopril, moexipril, quinapril, quinaprilat, ramipril, perindopril, perindopril, quanipril, espirapril, tenocapril, trandolapril, y zofenopril, y sus sales o ésteres farmacéuticamente aceptables, cuyas dosificaciones adecuadas son conocidas por los expertos en la técnica.
- En otra realización, el agente anti-hipertensor puede ser un antagonista de receptores de angiotensina II. Estos agentes ayudan a relajar los vasos sanguíneos bloqueando el receptor de angiotensina II (un GPCR), que se une a angiotensina II libre e inicia las trayectorias de señales bioquímicas que conducen a muchos fisiológicos en dirección descendente, incluida la vasoconstricción. Candesartan, eprosartan, irbesartan, losartan (2-butil-4-cloro-1-[p-(o-1H-tetrazol-5-ilfenil)encil]imidazol-5-metanol), prazosartan, tasosartan, telmisartan, valsartan, y EXP-3137, F16828K, y RNH6270, y sus sales o ésteres farmacéuticamente aceptables, son ejemplos de antagonistas de receptores de angiotensina II.
- En otra realización, el agente anti-hipertensor puede ser un bloqueador de canales de calcio. El Ca^{2+} actúa como un mensajero intracelular. Las proteínas de unión a Ca^{2+} de sentido aumentan la concentración de Ca^{2+} y provocan procedimientos celulares como la contracción muscular. Un bloqueador de canales de calcio puede dirigir a diana canales $CaV1$, específicamente canales $CaV1.2$ que están altamente expresados en los músculos cardíacos y lisos. Las tres clases de bloqueadores de canales de calcio más comúnmente empleados son fenilalquilaminas (PAA; por ejemplo, verapamil), benzotiazepinas (por ejemplo, diltiazem) y dihidropiridinas (DHP; por ejemplo, nifedipina o amlodipina). Cada clase de fármacos se une a sitios distintos en la subunidad α_1 que media el bloqueo. Ejemplos de bloqueadores de canales de calcio incluyen amlodipina, aranidipina, azelnidipina, barnidipina, benidipina, bepridil, cinaldipina, clevidipina, diltiazem, efonidipina, felodipina, gallopamil, isradipina, lacidipina, lemildipina, lercanidipina, nicardipina, nifedipina, nilvadipina, nimodipina, nisoldipina, nitrendipina, manidipina, prandipina, y verapamil, y sus sales o ésteres farmacéuticamente aceptables.
- En otra realización, el agente anti-hipertensor es un bloqueador beta, cuyos agentes bloquean los efectos simpáticos en el corazón y generalmente son eficaces para reducir la potencia cardíaca y rebajar la presión arterial cuando hay una actividad aumentada de los nervios simpáticos cardíacos. Además, estos agentes bloquean la liberación mediada por nervios adrenérgicos de renina a partir de células yuxtglomerulares renales. Ejemplos de este tipo de fármacos incluyen, pero sin limitación, agentes químicos como acebutolol, atenolol, betaxolol, bevantolol, bisoprolol, bopindolol, carteoiol, carvedilol, celiprolol, esmolol, indenolol, metaprolol, nadolol, nebivolol, penbutolol, pindolol, propanolol, sotalol, tertatolol, tilisolol y timolol, y sus sales o ésteres farmacéuticamente aceptables. Los bloqueadores beta no selectivos, que incluyen propanolol, oxprenolol, pindolol, nadolol, timolol y labetalol, que antagonizan cada uno los receptores adrenérgicos β_1 y β_2 . Para los antagonistas selectivos, que incluyen metoprolol, atenolol, esmolol y acebutolol, cada uno tiene una afinidad de construcción mucho mayor por el receptor adrenérgico β_1 . Los bloqueadores beta selectivos están indicados normalmente para pacientes en los que el antagonismo de receptores β_2 puede estar asociado con un riesgo aumentado de efectos adversos. Estos pacientes incluyen los que tienen asma o diabetes o pacientes con una enfermedad vascular periférica o enfermedad Raynaud.
- En otra realización, el agente anti-hipertensor es un diurético, es decir, un agente que afecta a la diuresis del sodio y el agotamiento de volumen en un paciente. Los anti-hipertensores diuréticos incluyen tiazidas (como hidroclorotiazida, clorotiazida y clortalidona), metolazona, diuréticos de asa (como furosemida, bumetanida, ácido etacrínico, piretanida y torsemida), y antagonistas de aldosterona (como spironolactona, triamtereno y amilorida).
- Otros agentes anti-hipertensores adecuados incluyen inhibidores de renina (por ejemplo, aliskireno y tekturna, que ralentizan la producción de renina), bloqueadores alfa (por ejemplo, antagonistas alfa 2a como lofedidina, tiamenidina, moxonidina, rilmenidina y guanobenz bloqueadores alfa 1 como terazosin, urapidil, prazosin, bunazosin, trimazosin, doxazosin, naftopidil, indoramin, WHIP 164 y XEN010 y sus sales o ésteres farmacéuticamente aceptables), bloqueadores alfa-beta (por ejemplo, nipradilol, arotinolol y amosulalol y sus sales o ésteres farmacéuticamente aceptables), agentes de actuación central (que previenen que el cerebro señalice el sistema nervioso para aumentar el ritmo cardíaco y los vasos sanguíneos estrechos), vasodilatadores por ejemplo, hidralazina

(apresolina), clonidina (catapres), minoxidil (loniten) y alcohol nicotínico (roniacol); y sus sales o ésteres farmacéuticamente aceptables) y antagonistas de endotelina (por ejemplo, tezosentan, A308165, e YM62899 y sus sales o ésteres farmacéuticamente aceptables).

5 *Composiciones farmacéuticas*

En otro aspecto, la presente descripción proporciona composiciones que comprenden uno o más compuestos de sales como se describieron anteriormente y un vehículo, excipiente o diluyente apropiado. La naturaleza exacta del vehículo, excipiente o diluyente dependerá del uso deseado para la composición y puede variar en la gama de ser adecuado o aceptable para usos veterinarios o ser adecuado o aceptable para un uso humano. La composición puede incluir opcionalmente uno o más compuestos adicionales.

Cuando se usan para tratar o prevenir estas enfermedades, los compuestos descritos en la presente memoria descriptiva pueden administrarse de forma aislada, como mezclas de uno o más compuestos o en una mezcla o combinación con otros agentes útiles para tratar estas enfermedades y/o los síntomas asociados con estas enfermedades. Los compuestos pueden ser también para una administración en una mezcla o combinación con agentes útiles para tratar otros trastornos o enfermedades, como esteroides, estabilizadores de membranas, inhibidores 5LO, inhibidores de síntesis de leucotrienos y receptores, inhibidores del cambio de isotipos de IgE o la síntesis de IgE, cambio de isotipo de IgE o síntesis de IgE, agonistas b, inhibidores de triptasa, aspirina, inhibidores COX, metotrexato, fármacos anti-TNF, retuxina, inhibidores PD4, inhibidores p38, inhibidores PDE4 y antihistaminas, por nombrar algunos. Los compuestos pueden administrarse en la forma de compuestos por sí mismos o como composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto.

Las composiciones farmacéuticas que comprenden el (o los) compuesto(s) se pueden fabricar por medio de procedimientos convencionales de mezcladura, disolución, granulación, levigación para preparar grageas, emulsión, encapsulación, atrapamiento o liofilización. Las composiciones pueden ser formuladas de una manera convencional usando uno o más vehículos, diluyentes, excipientes o adyuvantes fisiológicamente aceptables que faciliten el tratamiento de los compuestos en forma de preparaciones que puedan ser usadas farmacéuticamente.

Los compuestos pueden ser formulados en la composición farmacéutica por sí mismos o en la forma de una sal farmacéuticamente aceptable, como se describió anteriormente. Normalmente, estas sales son más solubles en soluciones acuosas que los correspondientes ácidos y bases libres, pero se pueden formar también sales que tengan una solubilidad inferior a los correspondientes ácidos y bases libres.

Las composiciones farmacéuticas pueden adoptar una forma adecuada para virtualmente cualquier modo de administración que incluye, por ejemplo, tópica, ocular, oral, bucal, sistémica, nasal, inyección, transdermal, rectal, vaginal, etc. o una forma adecuada para una administración por inhalación o insuflación.

Para una administración tópica, el (o los) compuesto(s) se puede(n) formular como soluciones, geles, ungüentos, cremas, suspensiones, etc. como es bien conocido en la técnica. Las formulaciones sistémicas incluyen las diseñadas para una administración por inyección, por ejemplo, inyección subcutánea, intravenosa, intramuscular, intratecal o intraperitoneal, así como las diseñadas para una administración transdermal, transmucosal, oral o pulmonar.

Las preparaciones inyectables útiles incluyen suspensiones, soluciones o emulsiones esterilizadas del (o de los) compuesto(s) en vehículos acuosos o aceitosos. Las composiciones pueden contener también agentes de formulación como un agente suspensor, estabilizante y/o dispersante. Las formulaciones para inyección pueden ser presentadas en forma de dosificación unitaria, por ejemplo, en ampollas o en recipientes multidosis y pueden contener conservantes añadidos. Alternativamente, la formulación inyectable puede ser proporcionada en forma de polvo para una reconstitución con un vehículo adecuado, que incluye, pero sin limitación, agua libre exenta de pirógenos, tampón, solución de dextrosa, etc. antes de ser usada. Con esta finalidad, el (o los) compuesto(s) activo(s) puede(n) ser secado(s) mediante cualquier técnica conocida, como liofilización y ser reconstituido(s) antes de ser usado(s).

Para una administración tras mucosal, se usan penetrantes apropiados para que la barrera sea penetrada en la formulación. Estos penetrantes son conocidos en la técnica.

Para una administración oral, las composiciones farmacéuticas pueden adoptar la forma, por ejemplo, de pastillas, comprimidos o cápsulas preparados preferentemente por medios convencionales con excipientes farmacéuticamente aceptables como agentes aglutinantes (por ejemplo, almidón de maíz pregelatinizado, polivinilpirrolidona o hidroximetilcelulosa); materiales de carga, celulosa microcristalina o hidrógeno-fosfato de calcio; lubricantes (por ejemplo, estereato de magnesio, talco o sílice); disgregantes (por ejemplo, almidón de patata o almidón-glicolato de sodio) o agentes humectantes (por ejemplo, lauril-sulfato de sodio). Los comprimidos pueden ser revestidos mediante métodos bien conocidos en la técnica, por ejemplo, con azúcares, películas o revestimientos entéricos.

65

Las preparaciones líquidas para una administración oral pueden adoptar la forma, por ejemplo, de elixires, soluciones, jarabes o suspensiones o pueden ser presentadas como un producto seco para una constitución con agua u otro vehículo adecuado antes de ser usadas. Estas preparaciones líquidas se pueden preparar por medios convencionales con aditivos farmacéuticamente aceptables como agentes suspensoros (por ejemplo, jarabe de sorbitol, derivados de celulosa o grasas comestibles hidrogenadas); agentes emulsionantes (por ejemplo, lecitina o goma arábica); vehículos no acuosos (por ejemplo, aceite de almendras, ésteres aceitosos, alcohol etílico, cremophore™ o aceites vegetales fraccionados); y conservantes (por ejemplo, p-hidroxibenzoatos de metil o propilo o ácido sórbico). Las preparaciones pueden contener también sales tamponantes, conservantes, sabores, colorantes y agentes edulcorantes en la medida apropiada.

Las preparaciones para una administración oral pueden ser formuladas adecuadamente para proporcionar una liberación controlada del compuesto, como es bien conocido.

Para una administración bucal, las composiciones pueden adoptar la forma de comprimidos o pastillas formulados de una manera convencional.

Para vías de administración rectal y vaginal, el (o los) compuesto(s) puede(n) ser formulado(s) como soluciones (para enemas de retención), supositorios o ungüentos que contienen bases convencionales para supositorios como manteca de cacao u otros glicéridos.

Para una administración nasal o administración por inhalación o insuflación, el (o los) compuesto(s) puede(n) ser convencionalmente suministrado(s) en la forma de una pulverización de aerosol desde envases presurizados o un nebulizador mediante el uso de un propelente adecuado, por ejemplo, diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, fluorocarburos, dióxido de carbono u otro gas adecuado. En el caso de un aerosol presurizado, la unidad de dosificación puede ser determinada proporcionando una válvula para suministrar una cantidad medida. Las cápsulas o cartuchos para ser usados en un inhalador o insuflador (por ejemplo, cápsulas y cartuchos comprendidas por gelatina) pueden ser formuladas para que contengan una mezcla de polvos del compuesto y una base de polvos adecuada como lactosa o almidón.

Para una administración ocular, el (o los) compuesto(s) puede(n) ser formulado(s) en forma de una solución, emulsión, suspensión, etc. adecuada para una administración a los ojos. Se conoce en la técnica una diversidad de vehículos adecuados para administrar compuestos al ojo.

Para un suministro prolongado, el (o los) compuesto(s) puede(n) ser formulado(s) en forma de una preparación de depósito para una administración mediante implantación o inyección intramuscular. El (o los) compuesto(s) puede(n) ser formulado(s) con materiales polímeros o hidrófobos adecuados (por ejemplo, una emulsión en un aceite aceptable) o en resinas de intercambio iónico o como derivados escasamente solubles, por ejemplo, como una sal escasamente soluble. Alternativamente, pueden ser usados sistemas de suministro transdermal fabricados como un disco o parche adhesivo con liberaciones lentas del (o de los) compuesto(s) para una absorción percutánea. Con esta finalidad, pueden ser usados mejoradores de la penetración para facilitar la penetración transdermal del (o de los) compuesto(s).

Alternativamente, pueden ser usados otros sistemas suministro farmacéutico. Los liposomas y emulsiones son ejemplos bien conocidos de vehículos de suministro que pueden ser usados para suministrar compuesto(s). Pueden ser empleados también ciertos disolventes orgánicos como dimetil-sulfóxido (DMSO), aunque habitualmente a costa de una mayor toxicidad.

Las composiciones farmacéuticas pueden ser presentadas, si se desea, en un dispositivo de envase o suministro que puede contener una o más formas de dosificación unitarias que contienen el (o los) compuesto(s). El envase puede comprender, por ejemplo, una hoja de metal o plástico, como un envase de ampolla. El envase o dispositivo suministrador puede estar acompañado de instrucciones para la administración.

El (o los) compuesto(s) descrito(s) en la presente memoria descriptiva, o sus composiciones, serán generalmente para un uso en una cantidad eficaz para conseguir el resultado previsto, por ejemplo, en una cantidad eficaz para tratar o prevenir la enfermedad particular que está siendo tratada. El (o los) compuesto(s) puede(n) administrarse terapéuticamente para conseguir el beneficio terapéutico o el carácter profiláctico para conseguir una ventaja profiláctica. La ventaja profiláctica quiere indicar la erradicación o mejora del trastorno subyacente que está siendo tratado y/o la erradicación o mejora de uno o más de los síntomas asociados con el trastorno subyacente de forma que el paciente informe de una mejora en la percepción o estado, no obstante que el paciente esté todavía afectado por el trastorno subyacente. Por ejemplo, la administración de un compuesto a un paciente que padece alergia proporciona una ventaja terapéutica no solo cuando la respuesta alérgica subyacente es erradicada o mejorada, sino también cuando el paciente informa de una disminución en la gravedad o duración de los síntomas asociados con la alergia a continuación de una exposición al alérgeno. Como otro ejemplo, la ventaja terapéutica en el contexto del asma incluye una mejora en la respiración a continuación de la aparición de un ataque asmático o una reducción en la frecuencia o gravedad de los episodios asmáticos. La ventaja terapéutica en el contexto de la artritis reumatoide

incluye también ACR20, ACR50 o ACR70, como se describió anteriormente. Las ventajas terapéuticas incluyen también la detención o ralentización del progreso de la enfermedad, independientemente de si se realiza la mejora.

5 Para una administración profiláctica, el (o los) compuesto(s) puede(n) administrarse a un paciente que tiene riesgo de desarrollar una de las enfermedades anteriormente descritas. Por ejemplo, si se desconoce si el paciente es alérgico a un fármaco particular, el (o los) compuesto(s) puede(n) ser para una administración antes de la administración del fármaco para evitar o mejorar una respuesta alérgica al fármaco. Alternativamente, se puede aplicar una administración profiláctica para evitar la aparición de síntomas en un paciente diagnosticado con un trastorno subyacente. Por ejemplo, el (o los) compuesto(s) pueden administrarse a un paciente de alergia antes de la exposición esperada al alérgeno. El (o los) compuesto(s) puede(n) administrarse también profilácticamente a individuos sanos que están repetidamente expuestos a agentes conocidos para una de las enfermedades anteriormente descritas para evitar la aparición del trastorno. Por ejemplo, el (o los) compuesto(s) puede(n) administrarse a un individuo sano que está repetidamente expuesto a un alérgeno que se conoce que induce alergias, como látex, en un esfuerzo para evitar que el individuo desarrolle una alergia. Alternativamente, el (o los) compuesto(s) puede(n) administrarse a un paciente que sufre asma antes de tomar parte en actividades que provocan ataques de asma para disminuir la gravedad o evitar conjuntamente un episodio asmático.

20 La cantidad de compuesto(s) para una administración dependerá de una diversidad de factores que incluyen, por ejemplo, la indicación particular que está siendo tratada, el modo de administración, si el beneficio deseado es profiláctico o terapéutico, la gravedad de la indicación que está siendo tratada y la edad y el peso del paciente, la biodisponibilidad del (o de los) compuesto(s) particular(es), la velocidad de conversión y la eficacia en el compuesto del fármaco activo bajo la vía de administración seleccionada, etc.

25 La determinación de una dosificación eficaz de compuesto(s) para un uso particular y un modo de administración están dentro de las capacidades de los expertos en la técnica. Las dosificaciones eficaces pueden ser estimadas inicialmente a partir de la actividad *in vitro* y de ensayos de metabolismo. Por ejemplo, la dosificación inicial de compuesto para ser usado en animales puede ser formulada para conseguir una concentración en sangre o suero en circulación del compuesto activo metabolito que esté a un valor de la IC_{50} o por encima del compuesto particular, medida mediante ensayo *in vitro*. El cálculo de las dosificaciones para conseguir estas concentraciones de circulación en sangre o suero teniendo en cuenta la biodisponibilidad del compuesto particular a través de la vía de administración deseada está dentro de las capacidades de los expertos en la técnica. Las dosificaciones iniciales de compuesto pueden ser estimadas también a partir de datos *in vivo*, como modelos animales. Los modelos de animales útiles para ensayar la eficacia de los metabolitos activos para tratar o prevenir las diversas enfermedades anteriormente descritas son bien conocidos en la técnica. Los modelos de animales adecuados para ensayar la biodisponibilidad y/o metabolismo de compuestos en metabolitos activos son también bien conocidos. Los expertos en la técnica pueden adaptar rutinariamente esta información para determinar las dosificaciones de compuestos particulares adecuadas para una administración a seres humanos.

40 Las cantidades de las dosificaciones estarán normalmente en el intervalo de aproximadamente 0,0001 mg/kg/día, 0,001 mg/kg/día o 0,01 mg/kg/día a aproximadamente 100 mg/kg/día, pero puede ser mayor o menor dependiendo, entre otros factores, de la actividad del compuesto metabolito activo, la biodisponibilidad del compuesto, sus cinéticas de metabolismo y otras propiedades farmacéuticas, el modo de administración y otros diversos factores, anteriormente expuestos. La cantidad y el intervalo de dosificación pueden ser ajustados individualmente para proporcionar niveles en plasma del (o de los) compuesto(s) y/o compuesto(s) de metabolito activo, que sea suficientes para mantener un efecto terapéutico o profiláctico. Por ejemplo, los compuestos pueden administrarse una vez a la semana, varias veces por semana (por ejemplo, en días alternos), una vez al día o múltiples veces al día dependiendo, entre otras cosas, del modo de administración, la indicación específica que esté siendo tratada y el criterio del facultativo encargado. En casos de administración local o absorción selectiva, como administración tópica local, la concentración local eficaz de compuesto(s) y/o compuesto(s) de metabolito activo puede que no estén relacionadas con la concentración en plasma. Los expertos en la técnica serán capaces de optimizar las dosificaciones locales eficaces sin una experimentación excesiva.

Definiciones

55 Como se usan en la presente memoria descriptiva, los siguientes términos está previsto que tengan los siguientes significados:

60 “Alquilo” incluye aquellos grupos alquilo que contienen de 1 a 10, preferentemente de 1 a 6, átomos de carbono. Los grupos alquilo pueden ser rectos o ramificados. Los ejemplos de “alquilo” incluyen metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-, sec- y terc-butilo, n-pentilo, iso-pentilo, neopentilo, n-hexilo, 3-metilhexilo, 2,2-dimetilpentilo, 2,3-dimetilpentilo, n-heptilo, 3-etilbutilo, n-octilo, n-nonilo, n-decilo y similares. Los grupos alquilo descritos sin especificar ramificación abarcan todos los isómeros posibles. Por ejemplo, “propilo” incluye n-propilo e iso-propilo y “butilo” incluye n-butilo, iso-butilo, sec-butilo y terc-butilo.

65 El término “alqueno” como se usa en la presente memoria descriptiva, significa un hidrocarburo de cadena recta o ramificada que contiene de 2 a 10, preferentemente de 2 a 6, carbonos y que contiene al menos un doble enlace

carbono-carbono formado por la retirada de dos hidrógenos. Los ejemplos representativos de alqueno incluyen, pero no se limitan a, etenilo, 2-propenilo, 2-metil-2-propenilo, 3-butenilo, 4-pentenilo, 5-hexenilo, 2-heptenilo, 2-metil-1-heptenilo y 3-decenilo.

5 El término "alquino" como se usa en la presente memoria descriptiva, significa un grupo hidrocarburo de cadena recta o ramificada que contiene de 2 a 10, preferentemente de 2 a 6, átomos de carbono y que contiene al menos un triple enlace carbono-carbono. Los ejemplos representativos de alquino incluyen, pero no se limitan a, acetileno, 1-propino, 2-propino, 3-butino, 2-pentino y 1-butino.

10 El término "alcoxi" como se usa en la presente memoria descriptiva, significa un grupo alquilo, como se define en la presente memoria descriptiva, unida al resto de la molécula parental a través de un átomo de oxígeno. Los ejemplos representativos de alcoxi incluyen, pero no se limitan a, metoxi, etoxi, propoxi, 2-propoxi, butoxi, terc-butoxi, pentoxi y hexiloxi.

15 El término "arilo" se refiere a un sistema de anillos de hidrocarburo aromático que contiene al menos un anillo aromático. El anillo aromático puede fusionarse opcionalmente o unirse de otra manera a otros anillos de hidrocarburo aromático o anillos de hidrocarburo no aromático. Los ejemplos representativos de los grupos arilo incluyen fenilo, naftilo, antraceno, 1,2,3,4-tetrahidronaftaleno, indenilo, 2,3-dihidroindenilo y bifenilo. Los ejemplos preferidos de los grupos arilo son fenilo y naftilo. El más preferido es fenilo.

20 El término "arileno" como se usa en la presente memoria descriptiva se refiere a un sistema de anillos de hidrocarburo aromático bivalente que contiene al menos un anillo aromático. El anillo aromático puede fusionarse opcionalmente o unirse de otra manera a otros anillos de hidrocarburo aromático o anillos de hidrocarburo no aromático. Los ejemplos representativos de los grupos arileno incluyen 1,2-, 1,3- y 1,4-fenileno.

25 El término "ariloxi" como se usa en la presente memoria descriptiva, significa un grupo arilo, como se define en la presente memoria descriptiva, unido al resto de la molécula parental a través de un átomo de oxígeno.

30 El término "cicloalquilo" como se usa en la presente memoria descriptiva significa un sistema de anillos monocíclico, bicíclico o tricíclico que tiene solamente átomos de carbono en los anillos. Los sistemas de anillos monocíclicos se ejemplifican por un grupo hidrocarburo cíclico saturado que contiene de 3 a 8 átomos de carbono. Los ejemplos de sistemas de anillos monocíclicos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo. Los sistemas de anillos bicíclicos se ejemplifican por un sistema de anillos monocíclico enlazados en el que dos átomos de carbono no adyacentes del anillo monocíclico se enlazan por un puente de alqueno de entre uno y tres átomos de carbono adicionales. Los ejemplos representativos de sistemas de anillos bicíclicos incluyen, pero no se limitan a, biciclo[3.1.1]heptano, biciclo[2.2.1]heptano, biciclo[2.2.2]octano, biciclo[3.2.2]nonano, biciclo[3.3.1]nonano y biciclo[4.2.1]nonano. Los sistemas de anillos tricíclicos se ejemplifican por un sistema de anillos bicíclico en el que dos átomos de carbono no adyacentes del anillo bicíclico se enlazan por un enlace o un puente de alqueno de entre uno y tres átomos de carbono. Los ejemplos representativos de los sistemas de anillos tricíclicos incluyen, pero no se limitan a triciclo[3.3.1.0^{3,7}]nonano y triciclo[3.3.1.1^{3,7}]decano (adamantano).

40 Los términos "halógeno" o "halo" indican flúor, cloro, bromo y yodo.

45 El término "haloalquilo" se refiere a un grupo alquilo sustituido con uno o más átomos halógenos, donde cada halógeno es independientemente F, Cl, Br o I. Los ejemplos representativos de haloalquilo incluyen, pero no se limitan a, clorometilo, 2-fluoroetilo, trifluorometilo, pentafluoroetilo y 2-cloro-3-fluoropentilo. "Haloalquilo" incluye grupos perhaloalquilo, tales como -CF₃ o -CF₂CF₃. Los halógenos preferidos son F y Cl. Los grupos haloalquilo preferidos contienen 1-6 carbonos, más preferentemente 1-4 carbonos y todavía más preferentemente 1-2 carbonos. Un grupo haloalquilo preferido es trifluorometilo. "Halo(alquilo C₁-C₆)" denota un haloalquilo que tiene un alquilo en el intervalo de 1 a 6 carbonos.

50 El término "haloalcoxi" se refiere a un grupo alcoxi sustituido con uno o más átomos halógenos, donde cada halógeno es independientemente F, Cl, Br o I. Los ejemplos representativos de haloalcoxi incluyen, pero no se limitan a, clorometoxi, 2-fluoroetoxi, trifluorometoxi y pentafluoroetoxi. "Haloalcoxi" incluye grupos perhaloalcoxi, tales como CF₃. Los halógenos preferidos son F y Cl. Los grupos haloalcoxi preferidos contienen 1-6 carbonos, más preferentemente 1-4 carbonos y todavía más preferentemente 1-2 carbonos. Un grupo haloalcoxi preferido es trifluorometoxi. "Halo(alcoxi C₁-C₆)" denota un haloalcoxi que tiene un alcoxi en el intervalo de 1 a 6 carbonos.

60 El término "heteroarilo" como se usa en la presente memoria descriptiva, significa un sistema de anillos monocíclico o uno bicíclico que contiene al menos un anillo aromático, donde el anillo aromático contiene al menos un heteroátomo seleccionado de nitrógeno, oxígeno y azufre. El heteroarilo monocíclico puede ser un anillo de 5 o 6 miembros. El anillo de 5 miembros consiste en dos dobles enlaces y uno, dos, tres o cuatro átomos de nitrógeno y opcionalmente un átomo de oxígeno o de azufre. El anillo de 6 miembros consiste en tres dobles enlaces y uno, dos, tres o cuatro átomos de nitrógeno. El heteroarilo de 5 o 6 miembros se conecta al resto molecular parental a través de cualquier átomo de carbono o de cualquier átomo de nitrógeno contenido dentro del heteroarilo. Los ejemplos representativos de heteroarilo monocíclico incluyen, pero no se limitan a, furilo, imidazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, oxazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, pirazolilo, pirrolilo, tetrazolilo, tiadiazolilo, tiazolilo,

65

5 tienilo, triazolilo y triazinilo. El heteroarilo bicíclico consiste en un heteroarilo monocíclico fusionado a un arilo (por ejemplo, fenilo) o un heteroarilo monocíclico fusionado a un cicloalquilo o un heteroarilo monocíclico fusionado a un cicloalqueno o un heteroarilo monocíclico fusionado a un heteroarilo monocíclico o un heteroarilo monocíclico fusionado a un heterociclilo monocíclico. El heteroarilo bicíclico se conecta al resto molecular parental a través de cualquier átomo de carbono o de cualquier átomo de nitrógeno contenido dentro del heteroarilo bicíclico. Los ejemplos representativos de heteroarilo bicíclico incluyen, pero no se limitan a, bencimidazol, benzofuranilo, benzotienilo, benzoxadiazolilo, cinnolinilo, dihidroquinolinilo, dihidroisoquinolinilo, furopiridinilo, purinilo, indazolilo, indolilo, isoquinolinilo, naftiridinilo, quinolinilo, tetrahidroquinolinilo y tienopiridinilo.

10 El término "heteroarileno" como se usa en la presente memoria descriptiva se refiere a un sistema de anillos monocíclico bivalente o uno bicíclico que contiene al menos un anillo aromático, donde el anillo aromático contiene al menos un heteroátomo seleccionado de nitrógeno, oxígeno y azufre. Los ejemplos representativos de heteroarileno incluyen piridileno, pirazileno, pirimidileno y piridazileno.

15 El término "heterocicloalquilo" como se usa en la presente memoria descriptiva, se refiere a un anillo o un sistema de anillos que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de nitrógeno, oxígeno y azufre, en el que dicho heteroátomo está en un anillo no aromático y el sistema de anillos se une al grupo parental mediante un miembro de (uno de) el anillo(s) no aromático. El anillo de heterocicloalquilo se fusiona opcionalmente a otros anillos de heterocicloalquilo y/o anillos de hidrocarburo no aromático y/o anillos de fenilo. Por tanto, los grupos heterocicloalquilo adecuados para la invención tienen al menos 3 miembros y pueden tener hasta 20 miembros. Los grupos heterocicloalquilo preferidos tienen de 3 a 10 miembros. Ciertos grupos heterocicloalquilo más preferidos tienen de 8-10 miembros. Otros grupos heterocicloalquilo más preferidos tienen 5 o 6 miembros. Los ejemplos representativos de grupos heterocicloalquilo incluyen, pero no se limitan a, azetidileno, azepanilo, aziridinilo, diazepanilo, 1,3-dioxanilo, 1,3-dioxolanilo, 1,3-ditolanilo, 1,3-ditianilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, isotiazolinilo, isotiazolidinilo, isoxazolinilo, isoxazolidinilo, morfolinilo, oxadiazolinilo, oxadiazolidinilo, oxazolinilo, oxazolidinilo, piperazinilo, piperidinilo, piranilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotienilo, tiadiazolinilo, tiadiazolidinilo, tiazolinilo, tiazolidinilo, tiomorfolinilo, 1,1-dioxidotiomorfolinilo (tiomorfolin sulfona), tiopiranilo, tritiano, 1,3-benzodioxolilo, 1,3-benzoditiolilo, 2,3-dihidro-1,4-benzodioxinilo, 2,3-dihidro-1-benzofuranilo, 2,3-dihidro-1-benzotienilo, 2,3-dihidro-1H-indolilo y 1,2,3,4-tetrahidroquinolinilo, 2,3,4,4a,9,9a-hexahidro-1H-carbazolilo, 5a,6,7,8,9,9a-hexahidrodibenzo[b,d]furanilo y 5a,6,7,8,9,9a-hexahidrodibenzo[b,d]tienilo.

30 El término "oxo" como se usa en la presente memoria descriptiva significa un grupo =O. Los átomos multivalentes, tales como el azufre, pueden contener más de un grupo oxo.

35 La expresión "factor de enriquecimiento isotópico", como se usa en la presente descriptiva, significa la relación entre la abundancia isotópica y la abundancia natural de isótopo especificado. Se reconocerá que se produce alguna variación de la abundancia de isótopos naturales en un compuesto sintetizado dependiendo del origen de los materiales químicos usados en la síntesis. Por tanto, una preparación de cualquier compuesto contendrá inherentemente pequeñas cantidades de isotopólogos deuterados. La concentración de isótopos de hidrógeno estables abundantes en la naturaleza, no obstante su variación, es pequeña e inmaterial en comparación con el grado de sustitución isotópica estable de los compuestos de esta descripción. En un compuesto de esta descripción, cuando se indica que una posición particular tiene deuterio, se entiende que la abundancia de deuterio en esa posición es sustancialmente mayor que la abundancia natural de deuterio, que es de aproximadamente 0,015% (en una base de mol/mol). Una posición que se indica que tiene deuterio tendrá a menudo un factor de enriquecimiento isotópico mínimo de al menos 3000 (incorporación de deuterio de 45%) en cada átomo indicado como deuterio en el compuesto.

50 En los compuestos de esta descripción, cualquier átomo no específicamente indicado como un isótopo particular se quiere decir que representa cualquier isótopo estable de ese átomo. Salvo que se establezca otra cosa, cuando una posición se indica específicamente como "H" o "hidrógeno", se entiende que la posición tiene hidrógeno aproximadamente en su composición isotópica de abundancia natural.

55 El término "isotopólogo" se refiere a una especie que tiene la misma estructura química y fórmula que un compuesto específico de la presente descripción, con la excepción de la composición isotópica en una o más posiciones, por ejemplo H frente a D. Por tanto, un isotopólogo difiere de un compuesto específico de la presente descripción en la composición isotópica del mismo.

60 "Receptor Fc" se refiere a un miembro de la familia de moléculas de superficie celular que se une a la parte Fc (que contiene una región constante específica) de una inmunoglobulina. Cada receptor Fc se une a inmunoglobulinas de un tipo específico. Por ejemplo, el receptor Fc α ("Fc α R") se une a IgA, el Fc ϵ R se une a IgE y el Fc γ R se une a IgG.

65 La familia Fc α R incluye el receptor de Ig polímero implicado en el transporte epitelial de IgA/IgM, el receptor específico micloide R α RI (también denominado CD89), el Fc α / μ R y al menos dos receptores IgA alternativos (para un examen reciente, véase la publicación de Monteiro & van de Winkel, 2003, Annu. Rev. Immunol, advanced e-publication). El Fc α RI es expresado en neutrófilos, eosinófilos, monocitos/macrófagos, células dentríticas y células

kupfer. El Fc α RI incluye una cadena alfa y el homodímero gamma de FcR que porta un resto de activación (ITAM) en el dominio citoplásmico y fosforila Syk quinasa.

La familia Fc ϵ R incluye dos tipos, denominados Fc ϵ RI y Fc ϵ RII (también conocido como CD23). Fc ϵ RI es un receptor de alta afinidad (se une a IgE con una afinidad de aproximadamente 10^{10} M^{-1}) y se encuentra en mastocitos, basófilos y eosinófilos que anclan la IgE monómera a la superficie celular. El Fc ϵ RI posee una cadena alfa, una cadena beta y el homopolímero de cadena gamma anteriormente expuesto. El Fc ϵ RII es un receptor de baja afinidad expresado fagocitos mononucleares, linfocitos B eosinófilos y plaquetas. El Fc ϵ RII comprende una cadena única de polipéptido y no incluye el homopolímero de cadena gamma.

La familia Fc γ R incluye tres tipos, denominados Fc γ RI (también conocido como CD64), Fc γ RII (también conocido como CDR2) y Fc γ RIII (también conocido como CD16). El Fc γ RI es un receptor de alta afinidad (se une a IgG1 con una afinidad de 10^8 M^{-1}) y se encuentra en mastocitos, basófilos, células mononucleares, neutrófilos, eosinófilos, células dentríticas y fagocitos que anclan IgG monómera a la superficie celular. El Fc γ RI incluye una cadena alfa y el dímero de cadena gamma compartido por Fc α RI y Fc ϵ RI.

El Fc γ RII es un receptor de baja afinidad expresado en neutrófilos, monocitos, eosinófilos, plaquetas y linfocitos B. El Fc γ RII incluye una cadena alfa y no incluye el homodímero de cadena gamma anteriormente expuesto.

El Fc γ RIII es de una baja afinidad (se une a IgG1 con una afinidad de $5 \times 10^5 \text{ M}^{-1}$) expresado en NK, eosinófilos, macrófagos, neutrófilos y mastocitos. Comprende una cadena alfa y el homodímero gamma compartido por Fc α RI, Fc ϵ RI, Fc γ RI.

Los expertos en la técnica reconocerán que la estructura de la subunidad y las propiedades de unión de estos diversos receptores Fc así como los tipos de células que los expresan, no están completamente caracterizadas. La explicación anterior refleja meramente el estado de la técnica actual relativo a estos receptores (véase, por ejemplo, la publicación Immunobiology: The Immune System in Health & Disease, 5th Edition, Janeway et al., Eds, 2001, ISBN 0-8153-3642-x, Figure 9.30 en la pág. 371) y no está previsto que sea limitativo con respecto a las muy abundantes cascadas señalizadoras de receptores que pueden ser reguladas con los compuestos descritos en la presente memoria descriptiva.

“Desgranulación mediada por receptores Fc” o “Desgranulación inducida por receptores Fc” se refiere a la desgranulación que se produce a través de una cascada de transducción de señales de receptores Fc iniciada por un enlazante de un receptor Fc.

“Desgranulación inducida por IgE” o “desgranulación mediada Fc ϵ RI” se refiere a la desgranulación que se produce a través de la cascada de transducción de señales de receptores IgE iniciada mediante el enlace de IgE unida a Fc ϵ RI. El enlace cruzado puede ser inducido mediante un alérgeno específico de IgE u otro agente de unión multivalente, como un anticuerpo anti-IgE. En mastocitos y/o basófilos, la cascada señalizadora de Fc ϵ RI que conduce a una desgranulación puede ser descompuesta en dos fases: en dirección ascendente y en dirección descendente. La fase en dirección ascendente incluye la totalidad de los procedimientos que tienen lugar antes de la movilización de iones de calcio. La fase en dirección descendente incluye la movilización de guiones de calcio y todos los procedimientos en dirección descendente de la misma. Los compuestos que inhiben la desgranulación mediada por Fc ϵ RI pueden actuar en cualquier punto a lo largo de la cascada de transducción de señales mediadas por Fc ϵ RI. Los compuestos que inhiben selectivamente la desgranulación mediada por Fc ϵ RI en dirección ascendente actúan para inhibir la parte de la cascada señalizadora de Fc ϵ RI en dirección ascendente del punto en el que se induce la movilización de iones de calcio. En ensayos basados en células, los compuestos que inhiben selectivamente la desgranulación mediada por Fc ϵ RI inhiben la desgranulación de células como mastocitos o basófilos que son activados o estimulados con un alérgeno específico de IgE o agente de unión (como un anticuerpo anti-IgE) pero no inhiben apreciablemente la desgranulación de células que son activadas o estimuladas con agentes de desgranulación mediante la desviación de la trayectoria señalizadora de Fc ϵ RI como, por ejemplo, los ionóforos de calcio, ionomomicina y A23187.

“Desgranulación inducida por IgG” o “desgranulación mediada Fc γ RI” se refiere a la desgranulación que se produce a través de la cascada de transducción de señales de Fc γ RI iniciada mediante el enlace cruzado de IgG unida a Fc γ RI. El enlace cruzado puede ser inducido mediante un alérgeno específico de IgG u otro agente de unión multivalente, como un anticuerpo anti-IgG o fragmento. Como la cascada señalizadora de Fc ϵ RI, en los mastocitos y basófilos, la cascada señalizadora de Fc γ RI conduce también a una degradación que puede ser dividida en las mismas dos fases: en dirección ascendente y en dirección descendente. Análogamente a la desgranulación mediada por Fc ϵ RI, los compuestos que inhiben selectivamente la desgranulación mediada Fc γ RI en dirección ascendente actúan en dirección ascendente del punto en el que se induce la movilización de iones de calcio. En ensayos basados en células, los compuestos que inhiben selectivamente la desgranulación mediada por Fc γ RI en dirección ascendente inhiben la desgranulación de células como mastocitos o basófilos que son activadas o estimuladas con un alérgeno específico de IgG o agente de unión (como un anticuerpo anti-IgG o fragmento) pero no inhiben

apreciablemente la desgranulación de células que son activadas o estimuladas con agentes de desgranulación que desvían la trayectoria señalizadora de FcγRI como, por ejemplo, ionomicina y A23187.

“Desgranulación inducida por ionóforos” o “desgranulación mediada por ionóforos” se refiere a la desgranulación de una célula, como un mastocito o basófilo, que se produce tras la exposición a un ionóforo de calcio como, por ejemplo, ionomicina o A23187.

“Syk quinasa” se refiere a la bien conocida tiroxina quinasa de proteína de bazo no receptora (citoplásmica) de 72kDa expresada en células B y otras células hematopoyéticas. La Syk quinasa incluye dos dominios de consenso de homología Src 2 (SH2) en tándem que se unen a restos de activación basados en tiroxina de inmunorreceptor fosforilado (“ITAMs”), un dominio “conector” y un dominio catalítico (para un examen de la estructura y función de Syk quinasa véase la publicación de Sada et al., 2001, J. Biochem. (Tokyo) 130:177-186); véase también Turner et al., 2000, Immunology Today 21:148-154). La Syk quinasa ha sido extensivamente estudiada como un efector de la señalización de receptores de células B (BCR) (Turner et al., 2000, supra). La Syk quinasa es también crítica para la fosforilación de tiroxina de múltiples proteínas que regulan trayectorias importantes que conducen desde inmunorreceptores, como movilización de Ca²⁺ y cascadas y desgranulación de proteína quinasa activada por mitógenos (MAPK). La Syk quinasa desempeña también una función crítica en la señalización de integrina en neutrófilos (véase, por ejemplo, Mocsai et al. 2002, Immunity 16:547-558).

Como se usa en la presente memoria descriptiva, Syk quinasa incluye quinasas de cualquier especie de animal, incluidos, pero sin limitación, hominosapiens, simios, bovinos, porcinos, roedores, etc., reconocidos como pertenecientes a la familia de Syk. Están específicamente incluidas las isoformas, variantes escindidas, variantes alélicas, mutantes, producidas de forma tanto natural como artificial. Las secuencias de aminoácidos de estas Syk quinasas son bien conocidas y están disponibles en la entidad GENBANK. Ejemplos específicos de mRNAs que codifican diferentes isoformas de Syk quinasa humana se pueden encontrar en el nº de acceso de GENBANK gi|21361552|ref|NM_003177.2|, gi|496899|emb|Z29630.1|HSSYKPTK[496899] y gi|15030258|gb|BC011399.1|BC011399[15030258], que se incorporan en la presente memoria descriptiva por referencia.

Los expertos en la técnica apreciarán que las tiroxina quinasas pertenecientes a otras familias pueden tener sitios activos o bolsas de unión que son similares en estructura tridimensional a la de Syk. Como consecuencia de esta analogía estructural, estas quinasas denominadas en la presente memoria descriptiva “emuladores de Syk”, se espera que catalicen la fosforilación de sustratos fosforilados mediante Syk. Por tanto, se apreciará que estos emuladores de Syk, cascadas de transducción de señales en las que los emuladores de Syk desempeñan una función, y las respuestas biológicas efectuadas por estos emuladores de Syk y cascadas señalizadoras dependientes de emuladores de Syk, pueden ser regulados y, en particular, inhibidos con muchos de los copuestos descritos en la presente memoria descriptiva.

“Cascada señalizadora dependiente de Syk” se refiere a una cascada de transducción de señales en las que la Syk quinasa desempeña una función. Ejemplos no limitativos de estas cascadas señalizadoras dependientes de Syk incluyen las cascadas señalizadoras de FcαRI, FcεRI, FcγRI, FcγRIII, BCR e integrina.

“Enfermedad autoinmune” se refiere a las enfermedades que están comúnmente asociadas con reacciones de hipersensibilidad nonanafiláctica (reacciones de hipersensibilidad de tipo II, tipo III y/o tipo IV) que resultan generalmente como una consecuencia de la respuesta humoral del propio sujeto y/o inmune mediada por células para una o más sustancias inmunogénicas de origen endógeno y/o exógeno. Estas enfermedades autoinmunes se distinguen de las enfermedades asociadas con reacciones de hipersensibilidad anafiláctica (mediada por tipo I o IgE).

Métodos de síntesis

Están disponibles muchas referencias generales que proporcionan esquemas sintéticos químicos comúnmente conocidos y condiciones útiles para sintetizar los compuestos disponibles (véase, por ejemplo, la publicación de Smit and March, March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, Fift Edition, Wiley-Interscience, 2001; o Vogel, A Textbook of Practical Organic Chemistry, Including Qualitative Organic Analysis, Fourt Edition, New York: Longman, 1978).

Los compuestos como se describen en la presente memoria descriptiva pueden ser purificados mediante cualquiera de los medios conocidos en la técnica que incluyen medios cromatográficos, como HPLC, cromatografía de capa fina preparativa, cromatografía de columna rápida y cromatografía de intercambio de iones. Puede ser usada cualquier fase estacionaria adecuada, que incluyen fases normales e invertidas así como resinas iónicas. Lo más normalmente los compuestos descritos son purificados a través de cromatografía de gel de sílice y/o alúmina. Véase, por ejemplo, la publicación Introduction to Modern Liquid Chromatography, 2nd Edition, ed. L. R. Snyder and J. J. Kirkland, John Wiley and Sons, 1979; y Thin Layer Chromatography, ed E. Stahl, Springer-Verlag, New York, 1969.

Durante cualquiera de los procedimientos para la preparación de los compuestos objeto de la invención, puede ser necesario y/o deseable proteger grupos sensibles o reactivos de cualquiera de las moléculas implicadas. Esto se puede conseguir por medio de grupos protectores convencionales descritos en trabajos estándar como los de J. F. W. McOmie, "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, London and New York 1973, en T. W. Greene and P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", Third edition, Wiley, New York 1999, en "The Peptides"; Volume 3 (editors: E. Gross and J. Meienhofer), Academic Press, London and New York 1981, en "Methoden der organischen Chemie", Houben-Weyl, 4.sup.th edition, Vol. 15/1, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974, en H.-D. Jakubke and H. Jescheit, "Aminosäuren, Peptide, Proteine", Verlag Chemie, Weinheim, Deerfield Beach, y Basel 1982, y/o en Jochen Lehmann, "Chemie der Kohlenhydrate: Monosaccharide and Derivate", Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974. Los grupos protectores pueden ser suprimidos en una fase posterior conveniente usando métodos conocidos en la técnica.

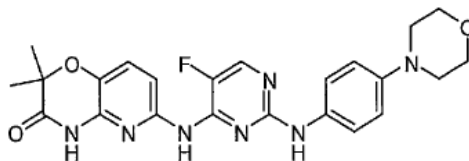
Los expertos en la técnica de síntesis orgánica encontrarán ejemplos adecuados para sintetizar los presentes compuestos en las patentes de EE.UU nº 7.122.542, 7.449.458, 7.517.886 y 7.557.210, y en la solicitud de patente internacional nº PCT/US03/03022 presentada el 31 de enero de 2003 (WO 03/063794), la solicitud de patente internacional nº PCT/US07/85313 presentada el 20 de noviembre de 2007 (WO 2008/064274), y la solicitud de patente internacional nº PCT/US06/01945 presentada el 19 de enero de 2006 (WO 2006/078846). Un ejemplo de una síntesis se proporciona en el Ejemplo

Ejemplos

Los compuestos de la descripción se ilustran adicionalmente mediante los siguientes ejemplos, que se proporcionan para fines ilustrativos y no está previsto que estén concebidos para limitar el alcance de la descripción o las características generales de los compuestos específicos descritos en la misma.

Ejemplo 1 (Referencia):

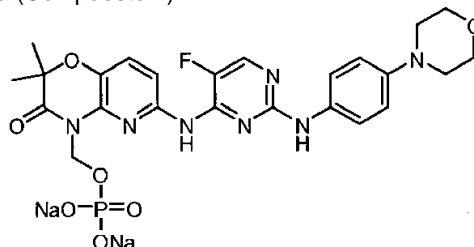
N4-(2,2-dimetil-3,4-dihidro-3-oxo-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-6-il)-5-fluoro-N2-(4-morfolinofenil)-2,4-pirimidinodiamina (Compuesto 1)



RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 1,43 (s, 6H), 2,99 (t, J= 4,8 Hz, 4H), 3,72 (t, J= 4,8 Hz, 4H), 6,80 (d, J= 8,7 Hz, 2H), 7,36 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 7,46 (d, J= 9,0 Hz, 2H), 7,55 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 8,06 (d, J= 3,6 Hz, 1H), 9,00 (s, 1H), 9,13 (s, 1H), 11,09 (s, 1H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO-d₆): δ - 173,16; LCMS: tiempo de ret.: 9,59 min.; pureza: 100 %; MS (m/e): 466,28 (MH⁺).

Ejemplo 2(Referencia):

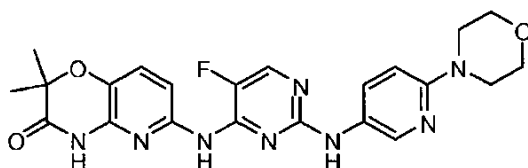
N4-(2,2-dimetil-3,4-dihidro-4-[(dihidrogenofosfonoxi)metil]-3-oxo-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-6-il)-5-fluoro-N2-(4-morfolinofenil)-2,4-pirimidinodiamina (Compuesto 2)



RMN ¹H (D₂O): d 7,60 (d, 1H, J = 4,1 Hz), 7,38 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 6,99 (d, 2H, J = 9,1 Hz), 6,78 (d, 1H, J = 8,8 Hz, 1H), 6,66 (d, 2H, J = 9,1 Hz), 5,45 (d, 2H, J = 2,3 Hz), 3,71 (s aparente, 4H), 2,87 (s aparente, 4H), 1,29 (s, 6H). LCMS: pureza: 99 %; MS (m/e): 576 (MH⁺-2Na+2H).

Ejemplo 3:

N4-(2,2-dimetil-3,4-dihidro-3-oxo-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-6-il)-5-fluoro-N2-[6-morfolinopiridin-3-il]-2,4-pirimidinodiamina (Compuesto 3)



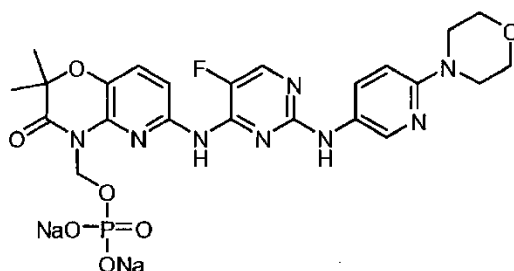
RMN ^1H (DMSO- d_6): 8,43 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 8,15 (d, 1H, J = 3,5 Hz), 8,06 (d, 1H, J = 9,1 Hz), 7,44 (m, 2H), 7,14 (m, 1H), 3,71 (m, 4H), 3,48 (m, 4H), 1,41 (s, 6H); LCMS: pureza: 99 %; MS (m/e): 467 (MH $^+$).

5

Ejemplo 4:

Sal de disodio de N4-(2,2-dimetil-3,4-dihidro-4-[(dihidrogenofosfonoxi)metil]-3-oxo-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-6-il)-5-fluoro-N2-(6-morfolinopiridin-3-il)-2,4-pirimidinodiamina (Compuesto 4)

10



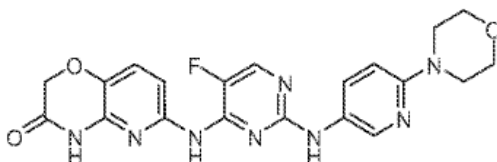
RMN ^1H (D $_2$ O): d 7,71 (d, 1H, 2,3 Hz), 7,52 (d, 1H, J = 4,1 Hz), 7,27 (dd, 1H, J = 2,3 y 9,1 Hz), 7,17 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 6,67 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 6,33 (d, 1H, J = 9,1 Hz), 5,43 (d, 1H, J = 2,3 Hz), 3,64 (s, 4H), 3,02 (s, 4H), 1,25 (s, 6H); LCMS: pureza: 99 %; MS (m/e): 577 (MH $^+$ -2Na+2H).

15

Ejemplo 5:

N4-(3,4-dihidro-3-oxo-2H-pirido[3,2-b][1,4]-oxazin-6-il)-5-fluoro-N2-[6-morfolinopiridin-3-il]-2,4-pirimidinodiamina (Compuesto 5.)

20



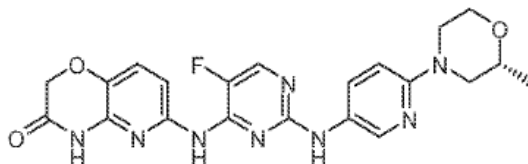
RMN ^1H (DMSO- d_6): 8,46 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 8,15 (d, 1H, J = 3,5 Hz), 8,06 (d, 1H, J = 9,1 Hz), 7,44 (m, 2H), 7,14 (m, 1H), 4,63 (s, 2H), 3,71 (m, 4H), 3,48 (m, 4H); LCMS: pureza: 99 %; MS (m/e): 439 (MH $^+$).

25

Ejemplo 6:

N4-(3,4-dihidro-3-oxo-2H-pirido[3,2-b][1,4]-oxazin-6-il)-5-fluoro-N2-[6-((2R)-2-metilmorfolino)piridin-3-il]-2,4-pirimidinodiamina (Compuesto 6.)

30



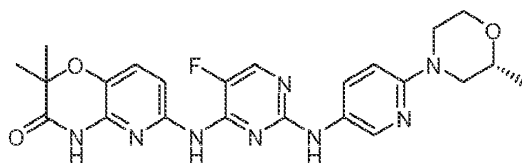
^1H RMN (DMSO- d_6): 8,46 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 8,11 (d, 1H, J = 3,8 Hz), 7,94 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,44 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,35 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 6,96 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 4,62 (s, 2H), 4,01 (d, 1H, J = 11,5 Hz), 3,89 (d, 2H, J = 11,5 Hz), 3,58-3,31 (m, 2H), 2,86-2,78 (m, 1H), 2,39 (t, 1H, J = 11,2 Hz), 1,13 (d, 3H, J = 6,3 Hz); LCMS: pureza: 99 %; EM (m/e): 453 (MH $^+$)

35

Ejemplo 7:

N4-(2,2-dimetil-3,4-dihidro-3-oxo-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-6-il)-5-fluoro-N2-[6-((2S)-2-metilmorfolino)piridin-3-il]-2,4-pirimidinodiamina (Compuesto 7)

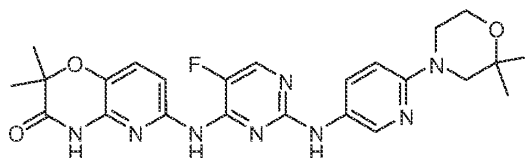
40



5 RMN ¹H (DMSO-*d*₆): 8,43 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 8,07 (d, 1H, J = 3,5 Hz), 7,85 (d, 1H, J = 9,1 Hz), 7,44 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 7,34 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 6,74 (d, 1H, J = 9,1 Hz), 3,98 (d, 1H, J = 11,2 Hz), 3,88 (d, 2H, J = 11,2 Hz), 3,54 (t aparente, 2H), 2,71-2,64 (m, 1H), 2,35 (t, 1H, J = 11,2 Hz), 1,41 (s, 6H), 1,14 (d, 3H, J = 6,3 Hz); LCMS: pureza: 99 %; EM (m/e): 481 (MH⁺)

Ejemplo 8:

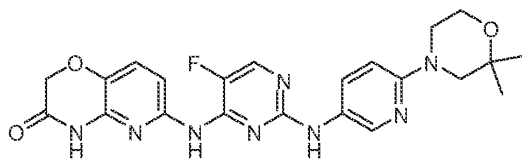
10 N4-(2,2-dimetil-3,4-dihidro-3-oxo-2H-pirido[3,2-b][1.4]oxazin-6-il)-5-fluoro-N2-[6-(2,2-dimetilmorfolino)piridin-3-il]-2,4-pirimidinodiamina (Compuesto 8)



15 RMN ¹H (DMSO-*d*₆): 8,37 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 8,05 (d, 1H, J = 3,5 Hz), 7,82 (d, 1H, J = 9,1 Hz), 7,44 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 7,34 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 6,72 (d, 1H, J = 9,1 Hz), 3,71 (m, 2H), 3,30 (m, 4H), 1,41 (s, 6H), 1,14 (s, 6H); LCMS: pureza: 99 %; EM (m/e): 495 (MH⁺)

Ejemplo 9:

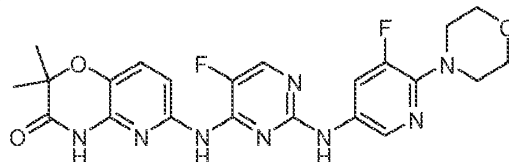
20 N4-(3,4-dihidro-3-oxo-2H-pirido[3,2-b][1.4]oxazin-6-il)-5-fluoro-N2-[6-(2,2-dimetilmorfolino)piridin-3-il]-2,4-pirimidinodiamina (Compuesto 9)



25 RMN ¹H (DMSO-*d*₆): 8,37 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 8,05 (d, 1H, J = 3,5 Hz), 7,82 (d, 1H, J = 9,1 Hz), 7,44 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 7,34 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 6,72 (d, 1H, J = 9,1 Hz), 4,62 (s, 2H), 3,71 (m, 2H), 3,30 (m, 4H), 1,17 (s, 6H); LCMS: pureza: 99 %; EM (m/e): 467 (MH⁺)

Ejemplo 10:

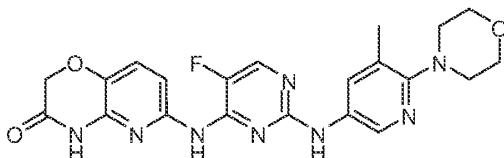
30 N4-(2,2-dimetil-3,4-dihidro-3-oxo-2H-pirido[3,2-b][1.4]oxazin-6-il)-5-fluoro-N2-[5-fluoro-6-morfolinopiridin-3-il]-2,4-pirimidinodiamina (Compuesto 10)



35 RMN ¹H (DMSO-*d*₆): 8,22 (s, 1H), 8,11 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 8,00 (d, 1H, J = 15 Hz), 7,36 (m, 2H), 3,68 (m, 4H), 3,17 (m, 4H), 1,41 (s, 6H); LCMS: pureza: 99 %; EM (m/e): 485 (MH⁺)

Ejemplo 11:

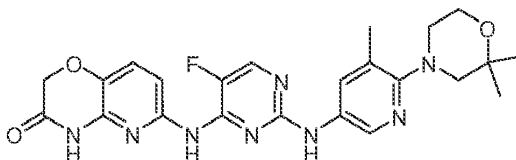
40 N4-(3,4-dihidro-3-oxo-2H-pirido[3,2-b][1.4]oxazin-6-il)-5-fluoro-N2-[5-metil-6-morfolinopiridin-3-il]-2,4-pirimidinodiamina (Compuesto 11)



RMN ¹H (DMSO-*d*₆): 8,44 (s, 1H), 8,17 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 7,95 (s, 1H), 7,37 (m, 2H), 4,63 (s, 2H), 3,71 (m, 4H), 3,07 (m, 4H), 2,2,1 (s, 3H); LCMS: pureza: 99 %; EM (m/e): 453 (MH⁺)

Ejemplo 12:

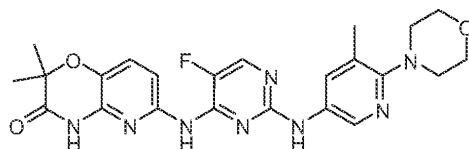
5 N4-(3,4-dihidro-3-oxo-2H-pirido[3,2-b][1.4]oxazin-6-il)-5-fluoro-N2-[5-metil-6-(2,2-dimetilmorfolino)piridin-3-il]-2,4-pirimidinodiamina (Compuesto 12)



10 RMN ¹H (DMSO-*d*₆): 8,45 (s, 1H), 8,37 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 7,96 (s, 1H), 7,38 (m, 2H), 4,63 (s, 2H), 3,75 (m, 2H), 3,01 (m, 2H), 2,86 (m, 2H), 2,24 (s, 3H), 1,23 (s, 6H); LCMS: pureza: 99 %; EM (m/e): 481 (MH⁺)

Ejemplo 13:

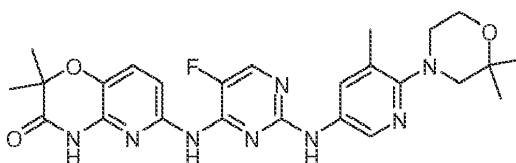
15 N4-(2,2-dimetil-3,4-dihidro-3-oxo-2H-pirido[3,2-b][1.4]oxazin-6-il)-5-fluoro-N2-[5-metil-6-morfolinopiridin-3-il]-2,4-pirimidinodiamina (Compuesto 13)



20 RMN ¹H (DMSO-*d*₆): 8,36 (s, 1H), 8,17 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 7,95 (s, 1H), 7,37 (m, 2H), 3,69 (m, 4H), 2,92 (m, 4H), 2,15 (s, 3H), 1,41 (s, 6H); LCMS: pureza: 99 %; EM (m/e): 481 (MH⁺)

Ejemplo 14:

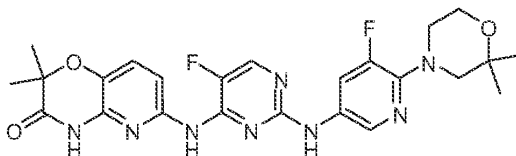
25 N4-(2,2-dimetil-3,4-dihidro-3-oxo-2H-pirido[3,2-b][1.4]oxazin-6-il)-5-fluoro-N2-[5-metil-6-(2,2-dimetilmorfolino)piridin-3-il]-2,4-pirimidinodiamina (Compuesto 14)



30 RMN ¹H (DMSO-*d*₆): 8,35(s, 1H), 8,09 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 7,82 (s, 1H), 7,48 (m, 1H), 7,35 (m, 1H), 3,73 (m, 2H), 2,87 (m, 2H), 2,70 (m, 2H), 2,17 (s, 3H), 1,41 (s, 6H), 1,23 (s, 6H); LCMS: pureza: 99 %; EM (m/e): 508 (MH⁺)

Ejemplo 15:

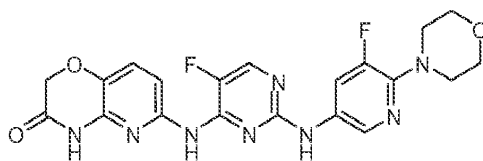
35 N4-(2,2-dimetil-3,4-dihidro-3-oxo-2H-pirido[3,2-b][1.4]oxazin-6-il)-5-fluoro-N2-[5-fluoro-6-(2,2-dimetilmorfolino)piridin-3-il]-2,4-pirimidinodiamina (Compuesto 15)



40 RMN ¹H (DMSO-*d*₆): 8,21 (s, 1H), 8,11 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 8,01 (d, 1H, J = 15 Hz), 7,36 (m, 2H), 3,70 (m, 2H), 3,11 (m, 2H), 2,97 (m, 2H), 1,41 (s, 6H), 1,23 (s, 6H); LCMS: pureza: 99 %; EM (m/e): 513 (MH⁺)

Ejemplo 16:

45 N4-(3,4-dihidro-3-oxo-2H-pirido[3,2-b][1.4]oxazin-6-il)-5-fluoro-N2-[5-fluoro-6-morfolinopiridin-3-il]-2,4-pirimidinodiamina (Compuesto 16)



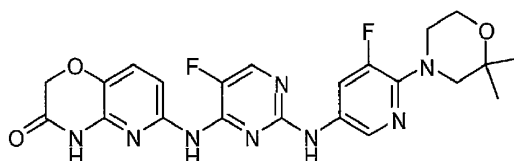
RMN ^1H (DMSO- d_6): 8,24 (s, 1H), 8,11 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 8,00 (d, 1H, J = 15 Hz), 7,36 (m, 2H), 4,61 (s, 2H), 3,70 (m, 4H), 3,19 (m, 4H); LCMS: pureza: 99 %; EM (m/e): 457 (MH $^+$)

5

Ejemplo 17:

N4-(3,4-dihidro-3-oxo-2H-pirido[3,2-b][1.4]oxazin-6-il)-5-fluoro-N2-[5-fluoro-6-(2,2-dimetilmorfolino)piridin-3-il]-2,4-pirimidinodiamina (Compuesto 17)

10



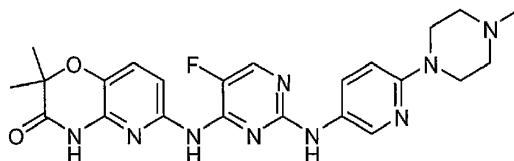
RMN ^1H (DMSO- d_6): 8,21 (s, 1H), 8,11 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 8,01 (d, 1H, J = 15 Hz), 7,36 (m, 2H), 4,62 (s, 2H), 3,70 (m, 2H), 3,11 (m, 2H), 2,97 (m, 2H), 1,19 (s, 6H); LCMS: pureza: 99 %; EM (m/e): 486 (MH $^+$)

15

Ejemplo 18 (Referencia):

N4-(2,2-dimetil-3,4-dihidro-3-oxo-2H-pirido[3,2-b][1.4]oxazin-6-il)-5-fluoro-N2-[6-(4-metilpiperazin-1-ilo)piridin-3-il]-2,4-pirimidinodiamina (Compuesto 18)

20



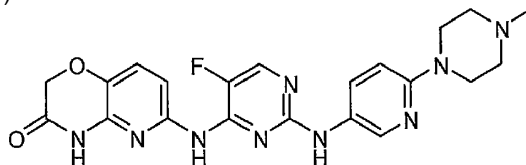
RMN ^1H (DMSO- d_6): 8,38 (s, 1H), 8,05 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 7,81 (m, 1H), 7,44 (m, 1H), 7,33 (m, 1H), 6,72 (d, 1H, J = 9,3 Hz), 3,41 (m, 8H), 2,18 (s, 3H), 1,41 (s, 6H); LCMS: pureza: 99 %; EM (m/e): 480 (MH $^+$)

25

Ejemplo 19 (Referencia):

N4-(3,4-dihidro-3-oxo-2H-pirido[3,2-b][1.4]oxazin-6-il)-5-fluoro-N2-[6-(4-metilpiperazin-1-ilo)piridin-3-il]-2,4-pirimidinodiamina (Compuesto 19)

30



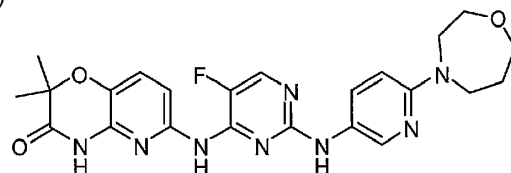
RMN ^1H (DMSO- d_6): 8,37 (s, 1H), 8,02 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 7,81 (m, 1H), 7,41 (m, 1H), 7,19 (d, 1H, J = 9,3 Hz), 6,75 (d, 1H, J = 9,3 Hz), 4,47 (s, 2H), 3,35 (m, 8H), 2,18 (s, 3H); CLEM: pureza: 99 %; EM (m/e): 452 (MH $^+$)

35

Ejemplo 20:

N4-(2,2-dimetil-3,4-dihidro-3-oxo-2H-pirido[3,2-b][1.4]oxazin-6-il)-5-fluoro-N2-[6-(homomorfolino)piridin-3-il]-2,4-pirimidinodiamina (Compuesto 20)

40

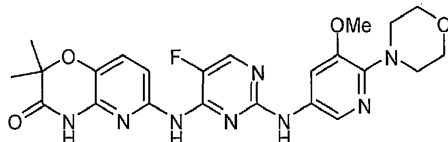


RMN ^1H (DMSO- d_6): 8,24 (d, 1H, J = 1,3 Hz), 8,04 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 7,74 (m, 1H), 7,47 (m, 1H), 7,32 (m, 1H), 3,67 (m, 6H), 3,56 (m, 2H), 1,86 (m, 2H), 1,41 (s, 6H); LCMS: pureza: 99 %; EM (m/e): 481 (MH $^+$)

Ejemplo 21:

N4-(2,2-dimetil-3,4-dihidro-3-oxo-2H-pirido[3,2-b][1.4]oxazin-6-il)-5-fluoro-N2-[5-metoxi-6-morfolinopiridin-3-il]-2,4-pirimidinodiamina (Compuesto 21)

5



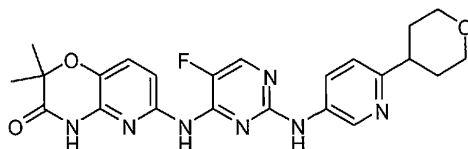
RMN ^1H (DMSO- d_6): 8,36 (s, 1H), 8,19 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 7,99 (s, 1H), 7,37 (m, 2H), 3,69 (m, 4H), 2,92 (m, 4H), 3,15 (s, 3H), 1,41 (s, 6H); LCMS: pureza: 99 %; EM (m/e): 497 (MH $^+$)

10

Ejemplo 22:

N4-(2,2-dimetil-3,4-dihidro-3-oxo-2H-pirido[3,2-b][1.4]oxazin-6-il)-5-fluoro-N2-[6-tetrahidropiranopiridin-3-il]-2,4-pirimidinodiamina (Compuesto 22)

15



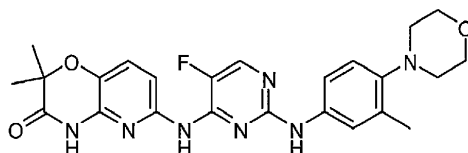
RMN ^1H (DMSO- d_6): 8,12 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 8,01 (m, 1H), 7,39 (m, 2H), 7,07 (m, 1H), 3,93 (m, 2H), 3,44 (m, 2H), 2,84 (m, 1H), 1,69 (m, 4H), 1,41 (s, 6H); LCMS: pureza: 99 %; EM (m/e): 466 (MH $^+$)

20

Ejemplo 23 (Referencia):

N4-(2,2-dimetil-3,4-dihidro-3-oxo-2H-pirido[3,2-b][1.4]oxazin-6-il)-5-fluoro-N2-[3-metil-4-morfolinofenil]-2,4-pirimidinodiamina (Compuesto 23)

25



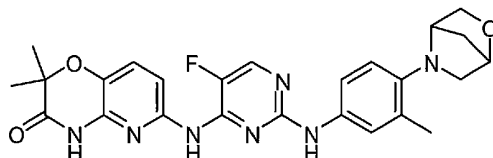
RMN ^1H (DMSO- d_6): 8,08 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 7,57 (m, 1H), 7,38 (m, 3H), 6,86 (m, 1H), 3,71 (m, 4H), 3,48 (m, 4H), 2,74 (s, 3H), 1,41 (s, 6H); LCMS: pureza: 99 %; EM (m/e): 480 (MH $^+$)

30

Ejemplo 24 (Referencia):

N4-(2,2-dimetil-3,4-dihidro-3-oxo-2H-pirido[3,2-b][1.4]oxazin-6-il)-5-fluoro-N2-[3-metil-4-((1S,4S)-5-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-ilo)fenil]-2,4-pirimidinodiamina (Compuesto 24)

35



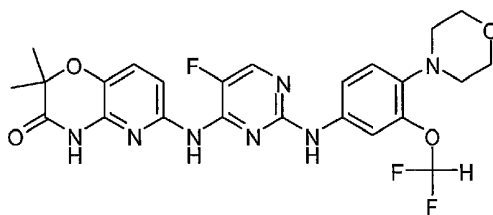
RMN ^1H (DMSO- d_6): 8,06 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 7,57 (m, 1H), 7,32 (m, 3H), 6,70 (m, 1H), 4,49 (s, 1H), 3,85 (m, 1H), 3,68 (m, 1H), 3,27 (m, 1H), 3,02 (m, 1H), 2,98 (s, 3H), 1,83 (m, 2H), 1,41 (s, 6H); LCMS: pureza: 99 %; EM (m/e): 492 (MH $^+$)

40

Ejemplo 25 (Referencia):

N4-(2,2-dimetil-3,4-dihidro-3-oxo-2H-pirido [3,2-b][1.4] oxazin-6-il)-5-fluoro-N2-[3-difluorometoxi-4-morfolinofenil]-2,4-pirimidinodiamina (Compuesto 25)

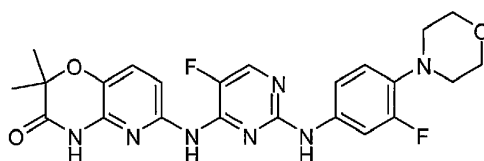
45



5 RMN ¹H (Acetona-*d*₆/MeOH-*d*₄): 8,01 (m, 1H), 7,92 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 7,57 (m, 1H), 7,44 (m, 1H), 7,27 (m, 1H), 7,10 (m, 1H), 6,86 (s, 1H), 3,76 (m, 4H), 3,04 (m, 4H), 2,62 (s, 1H), 1,45 (s, 6H); LCMS: pureza: 99 %; EM (m/e): 532 (MH⁺)

Ejemplo 26 (Referencia):

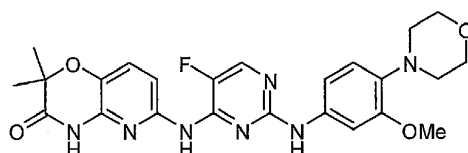
10 N4-(2,2-dimetil-3,4-dihidro-3-oxo-2H-pirido[3,2-b][1.4]oxazin-6-il)-5-fluoro-N2-[3-fluoro-4-morfolinofenil]-2,4-pirimidinodiamina (Compuesto 26)



15 RMN ¹H (DMSO-*d*₆): 8,12 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 7,62 (d, 1H, J = 15,2 Hz), 7,47 (d, 1H, J = 6 Hz), 7,36 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,26 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 6,86 (t, 1 H, J = 6 Hz, J = 8,4 Hz), 3,69 (m, 4H), 2,87 (m, 4H), 1,41 (s, 6H); LCMS: pureza: 99 %; EM (m/e): 484 (MH⁺)

Ejemplo 27 (Referencia):

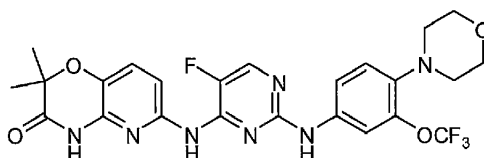
20 N4-(2,2-dimetil-3,4-dihidro-3-oxo-2H-pirido[3,2-b][1.4]oxazin-6-il)-5-fluoro-N2-[3-metoxi-4-morfolinofenil]-2,4-pirimidinodiamina (Compuesto 27)



25 RMN ¹H (DMSO-*d*₆): 8,08 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 7,58 (m, 1H), 7,47 (d, 1H, J = 6 Hz), 7,24 (m, 3H), 6,72 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 3,65 (m, 7H), 2,85 (m, 4H), 1,41 (s, 6H); LCMS: pureza: 99 %; EM (m/e): 496 (MH⁺)

Ejemplo 28 (Referencia):

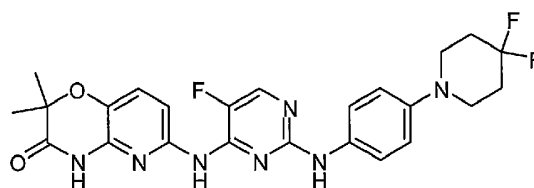
30 N4-(2,2-dimetil-3,4-dihidro-3-oxo-2H-pirido[3,2-b][1.4]oxazin-6-il)-5-fluoro-N2-[3-trifluorometoxi-4-morfolinofenil]-2,4-pirimidinodiamina (Compuesto 28)



35 RMN ¹H (DMSO-*d*₆): 8,11 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 7,58 (m, 4H), 7,01 (m, 1H), 3,67 (m, 4H), 2,86 (m, 4H), 1,41 (s, 6H); LCMS: pureza: 99 %; EM (m/e): 550 (MH⁺)

Ejemplo 29 (Referencia):

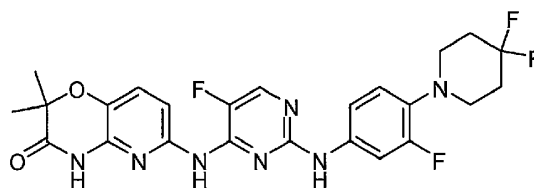
40 N4-(2,2-dimetil-3,4-dihidro-3-oxo-2H-pirido [3,2-b][1.4]oxazin-6-il)-5-fluoro-N2-[4-(4,4-difluoro-1-piperidinilo)fenil]-2,4-pirimidinodiamina (Compuesto 29)



RMN ¹H (DMSO-*d*₆): 8,11 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 7,44 (m, 4H), 6,92 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 3,24 (m, 4H), 2,05 (m, 4H), 1,41 (s, 6H); LCMS: pureza: 99 %; EM (m/e): 500 (MH⁺)

Ejemplo 30 (Referencia):

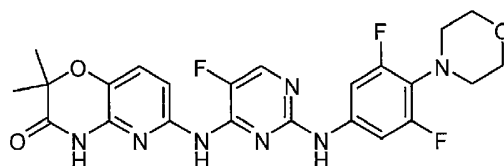
N4-(2,2-dimetil-3,4-dihidro-3-oxo-2H-pirido[3,2-b][1.4]oxazin-6-il)-5-fluoro-N2-[3-fluoro-4-(4,4-difluoro-1-piperidinilo)fenil]-2,4-pirimidinodiamina (Compuesto 30)



RMN ¹H (DMSO-*d*₆): 8,08 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 7,58 (d, 1H, J = 15,9 Hz), 7,47 (d, 1H, J = 6 Hz), 7,24 (m, 3H), 6,72 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 3,00 (m, 4H), 2,07 (m, 4H), 1,42 (s, 6H); LCMS: pureza: 99 %; EM (m/e): 518 (MH⁺)

Ejemplo 31 (Referencia):

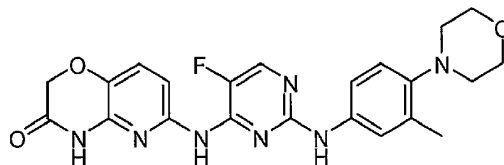
N4-(2,2-dimetil-3,4-dihidro-3-oxo-2H-pirido[3,2-b][1.4]oxazin-6-il)-5-fluoro-N2-[3,5-difluoro-4-morfolinofenil]-2,4-pirimidinodiamina (Compuesto 31)



RMN ¹H (DMSO-*d*₆): 8,15 (s, 1H), 7,36 (m, 4H), 7,01 (m, 1H), 3,62 (m, 4H), 2,95 (m, 4H), 1,41 (s, 6H); LCMS: pureza: 99 %; EM (m/e): 502 (MH⁺)

Ejemplo 32 (Referencia):

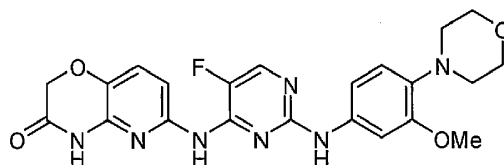
N4-(3,4-dihidro-3-oxo-2H-pirido[3,2-b][1.4]oxazin-6-il)-5-fluoro-N2-[4-morfolino]fenil]-2,4-pirimidinodiamina (Compuesto 32)



RMN ¹H (DMSO-*d*₆): 8,08 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 7,57 (m, 1H), 7,38 (m, 3H), 6,86 (m, 1H), 4,61 (s, 2H), 3,71 (m, 4H), 3,48 (m, 4H), 2,74 (s, 3H); LCMS: pureza: 99 %; EM (m/e): 452 (MH⁺)

Ejemplo 33 (Referencia):

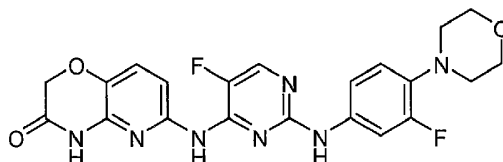
N4-(3,4-dihidro-3-oxo-2H-pirido[3,2-b][1.4]oxazin-6-il)-5-fluoro-N2-[3-metoxi-4-morfolinofenil]-2,4-pirimidinodiamina (Compuesto 33)



RMN ^1H (DMSO- d_6): 8,08 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 7,58 (m, 1H), 7,59 (m, 1H), 7,38 (m, 2H), 6,74 (m, 1H), 4,61 (s, 2H), 3,65 (m, 7H), 3,54 (m, 4H), 2,74 (s, 3H); LCMS: pureza: 99 %; EM (m/e): 468 (MH $^+$)

Ejemplo 34 (Referencia):

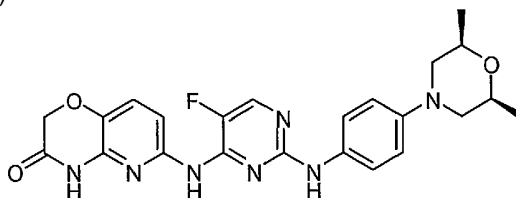
- 5 N4-(3,4-dihidro-3-oxo-2H-pirido[3,2-b][1.4]oxazin-6-il)-5-fluoro-N2-[3-fluoro-4-morfolinofenil]-2,4-pirimidinodiamina (Compuesto 34)



- 10 RMN ^1H (DMSO- d_6): 8,08 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 7,64 (d, 1H, J = 15,9 Hz), 7,44 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,30 (m, 2H), 6,88 (t, 1H, J = 6 Hz, J = 8,4 Hz), 4,55 (s, 2H), 3,69 (m, 4H), 2,88 (m, 4H); LCMS: pureza: 99 %; EM (m/e): 456 (MH $^+$)

Ejemplo 35 (Referencia):

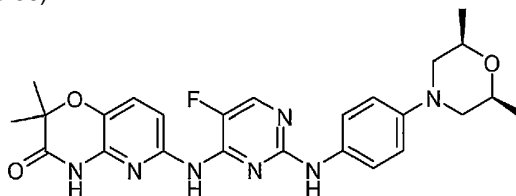
- 15 rac-Cis-N4-(3,4-dihidro-3-oxo-2H-pirido[3,2-b][1.4]oxazin-6-il)-5-fluoro-N2-[4-(2,6-dimetilmorfolino)fenil]-2,4-pirimidinodiamina (Compuesto 35)



- 20 RMN ^1H (DMSO- d_6): 8,06 (d, 1H, J = 2,2 Hz), 7,47 (m, 4H), 6,82 (d, 2H, J = 9,1 Hz), 4,61 (s, 2H), 3,69 (m, 2H), 3,42 (m, 2H), 2,18 (m, 2H), 1,14 (d, 6H, J = 6,3 Hz); LCMS: pureza: 98 %; EM (m/e): 466 (MH $^+$)

Ejemplo 36 (Referencia):

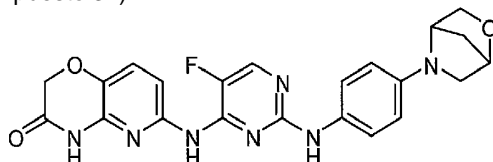
- 25 rac-Cis-N4-(2,2-dimetil-3,4-dihidro-3-oxo-2H-pirido[3,2-b][1.4] oxazin-6-il)-5-fluoro-N2-[4-(2,6-dimetilmorfolino)fenil]-2,4-pirimidinodiamina (Compuesto 36)



- 30 RMN ^1H (DMSO- d_6): 8,06 (d, 1H, J = 2,2 Hz), 7,47 (m, 4H), 6,82 (d, 2H, J = 9,1 Hz), 3,69 (m, 2H), 3,43 (m, 2H), 2,18 (m, 2H), 1,41 (s, 6H), 1,14 (d, 6H, J = 6,3 Hz); LCMS: pureza: 98 %; EM (m/e): 494 (MH $^+$)

Ejemplo 37 (Referencia):

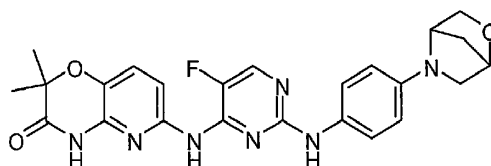
N4-(3,4-dihidro-3-oxo-2H-pirido[3,2-b][1.4]oxazin-6-il)-5-fluoro-N2-[4-((1S,4S)-5-oxa-2-aza-biciclo[2.2.1]heptan-2-ilo)fenil]-2,4-pirimidinodiamina (Compuesto 37)



- 35 RMN ^1H (DMSO- d_6): 8,02 (d, 1H, J = 2,1 Hz), 7,57 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,36 (m, 3H), 6,50 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 4,61 (s, 1H), 4,55 (s, 1H), 4,43 (s, 1H), 3,71 (d, 1H, J = 7,0 Hz), 3,59 (d, 1H, J = 7,3 Hz), 3,41 (d, 1H, J = 9,3 Hz), 3,14 (d, 1H, J = 9,3 Hz), 1,87 (d, 1H, J = 9,7 Hz), 1,80 (d, 1H, J = 9,4 Hz); LCMS: pureza: 99 %; EM (m/e): 450 (MH $^+$)

40 Ejemplo 38 (Referencia):

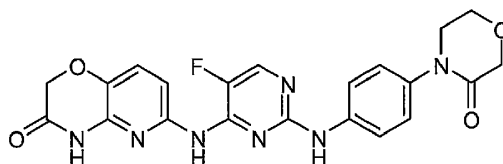
N4-(2,2-dimetil-3,4-dihidro-3-oxo-2H-pirido[3,2-b][1.4]oxazin-6-il)-5-fluoro-N2-[4-((1S,4S)-5-oxa-2-aza-biciclo[2.2.1]heptan-2-ilo)fenil]-2,4-pirimidinodiamina (Compuesto 38)



5 RMN ¹H (DMSO-*d*₆): 8,02 (d, 1H, J = 2,1 Hz), 7,57 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,36 (m, 3H), 6,50 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 4,55 (s, 1H), 4,43 (s, 1H) 3,71 (d, 1H, J = 7,0 Hz), 3,59 (d, 1H, J = 7,3 Hz), 3,41 (d, 1H, J = 9,3 Hz), 3,14 (d, 1H, J = 9,3 Hz), 1,87 (d, 1H, J = 9,7 Hz), 1,80 (d, 1H, J = 9,4 Hz), 1,41 (s, 6H); LCMS: pureza: 99 %; EM (m/e): 478 (MH⁺)

Ejemplo 39 (Referencia):

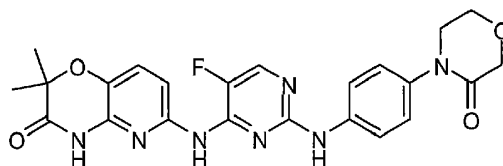
10 N4-(3,4-dihidro-3-oxo-2H-pirido[3,2-b][1.4]oxazin-6-il)-5-fluoro-N2-[4-(morfolin-2-ona)fenil]-2,4-pirimidinodiamina (Compuesto 39)



15 RMN ¹H (DMSO-*d*₆): 8,11 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 7,63 (d, 2H, J = 7,5 Hz), 7,39 (d, 1H, J = 9 Hz), 7,35 (d, 1H, J = 9 Hz), 7,18 (d, 1H, J = 9 Hz), 4,61 (s, 2H), 4,15 (s, 2H), 3,94 (m, 2H), 3,66 (m, 2H); LCMS: pureza: 99 %; EM (m/e): 452 (MH⁺)

Ejemplo 40 (Referencia):

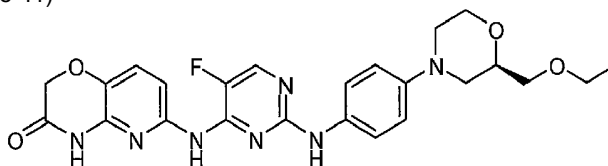
20 N4-(2,2-dimetil-3,4-dihidro-3-oxo-2H-pirido[3,2-b][1.4]oxazin-6-il)-5-fluoro-N2-[4-(morfolin-2-ona)fenil]-2,4-pirimidinodiamina (Compuesto 40)



25 RMN ¹H (DMSO-*d*₆): 8,11 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 7,65 (d, 2H, J = 7,5 Hz), 7,55 (d, 1H, J = 9 Hz), 7,39 (d, 1H, J = 9 Hz), 7,18 (d, 1H, J = 9 Hz), 4,15 (s, 2H), 3,94 (m, 2H), 3,66 (m, 2H), 1,41 (s, 6H); LCMS: pureza: 99 %; EM (m/e): 480 (MH⁺)

Ejemplo 41 (Referencia):

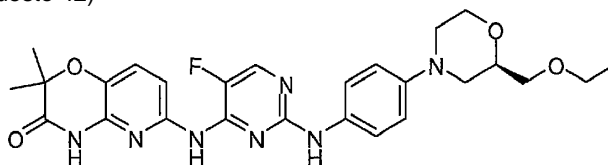
30 N4-(3,4-dihidro-3-oxo-2H-pirido[3,2-b][1.4]oxazin-6-il)-5-fluoro-N2-[4-(((2S)-2-etoximetil)morfolino)fenil]-2,4-pirimidinodiamina (Compuesto 41)



35 RMN ¹H (DMSO-*d*₆): 8,05 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 7,48 (m, 4H), 6,80 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 4,61 (s, 2H), 3,91 (d, 1H, J = 11,4 Hz), 3,66 (m, 2H), 3,50 (m, 6H), 2,61 (m, 2H), 2,34 (m, 2H), 1,10 (t, 3H, J = 7,0 Hz); LCMS: pureza: 99 %; EM (m/e): 496 (MH⁺)

Ejemplo 42 (Referencia):

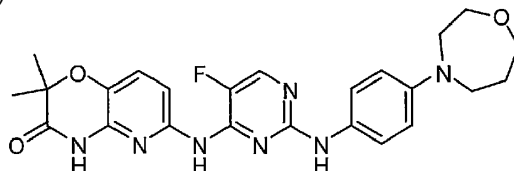
40 N4-(2,2-dimetil-3,4-dihidro-3-oxo-2H-pirido[3,2-b][1.4]oxazin-6-il)-5-fluoro-N2-[4-(((2S)-2-etoximetil)morfolino)fenil]-2,4-pirimidinodiamina (Compuesto 42)



RMN ^1H (DMSO- d_6): 8,05 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 7,48 (m, 4H), 6,80 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 3,91 (d, 1H, J = 11,4 Hz), 3,66 (m, 2H), 3,50 (m, 6H), 2,61 (m, 2H), 2,34 (m, 2H), 1,41 (s, 6H), 1,06 (t, 3H, J = 7,0 Hz); LCMS: pureza: 99 %; EM (m/e): 524 (MH $^+$)

5 Ejemplo 43 (Referencia):

N4-(2,2-dimetil-3,4-dihidro-3-oxo-2H-pirido[3,2-b][1.4]oxazin-6-il)-5-fluoro-N2-[4-homomorfolinofenil]-2,4-pirimidinodiamina (Compuesto 43)

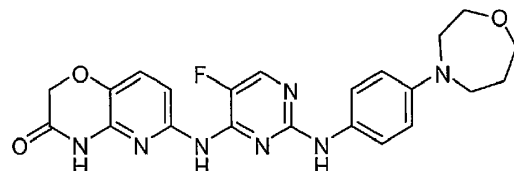


10 RMN ^1H (DMSO- d_6): 8,06 (d, 1H, J = 3 Hz), 7,53 (m, 1H), 7,33 (m, 3H), 6,64 (m, 2H), 3,67 (m, 2H), 3,52 (m, 6H), 1,86 (m, 2H), 1,41 (s, 6H); LCMS: pureza: 99 %; EM (m/e): 480 (MH $^+$)

Ejemplo 44 (Referencia):

15

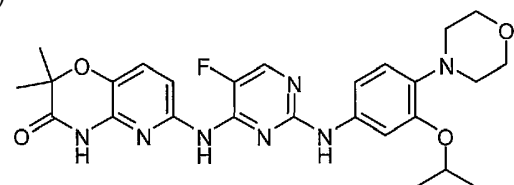
N4-(3,4-dihidro-3-oxo-2H-pirido[3,2-b][1.4]oxazin-6-il)-5-fluoro-N2-[4-homomorfolinofenil]-2,4-pirimidinodiamina (Compuesto 44)



20 RMN ^1H (DMSO- d_6): 8,06 (d, 1H, J = 3 Hz), 7,53 (m, 1H), 7,36 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 7,25 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 6,64 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 3,67 (m, 2H), 3,52 (m, 6H), 1,86 (m, 2H), 1,41 (s, 6H); LCMS: pureza: 99 %; EM (m/e): 452 (MH $^+$)

Ejemplo 45 (Referencia):

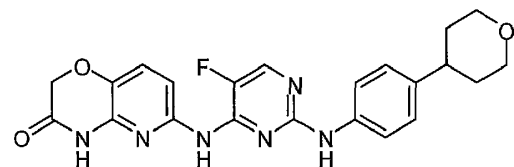
25 N4-(2,2-dimetil-3,4-dihidro-3-oxo-2H-pirido[3,2-b][1.4]oxazin-6-il)-5-fluoro-N2-[3-(2-propoxi)-4-morfolinofenil]-2,4-pirimidinodiamina (Compuesto 45)



30 RMN ^1H (DMSO- d_6): 8,08 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 7,59 (m, 1H), 7,47 (d, 1H, J = 6 Hz), 7,24 (m, 3H), 6,72 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 4,43 (m, 1H), 3,67 (m, 4H), 2,87 (m, 4H), 1,41 (s, 6H), 1,21 (d, 6H, J = 6 Hz); LCMS: pureza: 99 %; EM (m/e): 524 (MH $^+$)

Ejemplo 46 (Referencia):

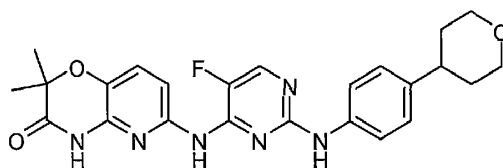
35 N4-(3,4-dihidro-3-oxo-2H-pirido[3,2-b][1.4]oxazin-6-il)-5-fluoro-N2-[4-tetrahidropiranofenil]-2,4-pirimidinodiamina (Compuesto 46)



40 RMN ^1H (DMSO- d_6): 8,08 (d, 1H, J = 2,2 Hz), 7,53 (m, 3H), 7,37 (m, 1H, J = 8,7 Hz), 7,07 (d, 2H, J = 8,1 Hz), 4,61 (s, 2H), 3,92 (m, 2H), 3,39 (m, 2H), 2,65 (m, 1H), 1,61 (m, 4H); LCMS: pureza: 98 %; EM (m/e): 437 (MH $^+$)

Ejemplo 47 (Referencia):

45 N4-(2,2-dimetil-3,4-dihidro-3-oxo-2H-pirido[3,2-b][1.4]oxazin-6-il)-5-fluoro-N2-[4-tetrahidropiranofenil]-2,4-pirimidinodiamina (Compuesto 47)

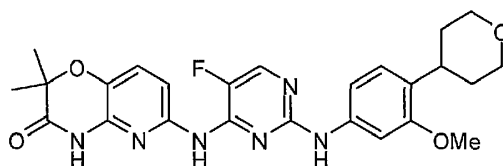


RMN ^1H (DMSO- d_6): 8,08 (d, 1H, J = 2,2 Hz), 7,55 (m, 3H), 7,45 (m, 1H, J = 8,7 Hz), 7,04 (d, 2H, J = 8,1 Hz), 3,90 (m, 2H), 3,37 (m, 2H), 2,63 (m, 1H), 1,61 (m, 4H), 1,41 (s, 6H); LCMS: pureza: 98 %; EM (m/e): 465 (MH $^+$)

5

Ejemplo 48 (Referencia):

N4-(2,2-dimetil-3,4-dihidro-3-oxo-2H-pirido[3,2-b][1.4]oxazin-6-il)-5-fluoro-N2-[3-metoxi-4-tetrahidropiranofenil]-2,4-pirimidinodiamina (Compuesto 48)



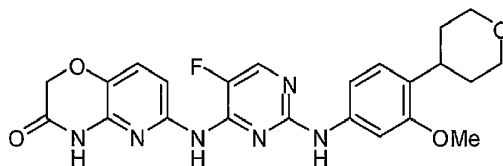
10

RMN ^1H (DMSO- d_6): 8,11 (d, 1H, J = 2,2 Hz), 7,61 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,35 (m, 2H), 7,28 (s, 1H), 6,98 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 3,90 (m, 2H), 3,65 (s, 3H), 3,37 (m, 2H), 2,93 (m, 1H), 1,61 (m, 4H), 1,41 (s, 6H); LCMS: pureza: 98 %; EM (m/e): 495 (MH $^+$)

15

Ejemplo 49 (Referencia):

N4-(3,4-dihidro-3-oxo-2H-pirido[3,2-b][1.4]oxazin-6-il)-5-fluoro-N2-[3-metoxi-4-tetrahidropiranofenil]-2,4-pirimidinodiamina (Compuesto 49)



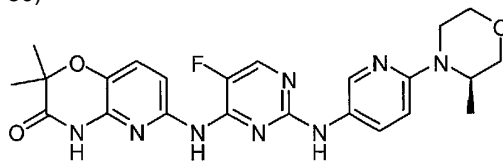
20

RMN ^1H (DMSO- d_6): 8,11 (d, 1H, J = 2,2 Hz), 7,61 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,33 (m, 3H), 6,98 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 3,90 (m, 2H), 4,62 (s, 2H), 3,65 (s, 3H), 3,37 (m, 2H), 2,93 (m, 1H), 1,61 (m, 4H); LCMS: pureza: 98 %; EM (m/e): 467 (MH $^+$)

25

Ejemplo 50

N4-(2,2-dimetil-3,4-dihidro-3-oxo-2H-pirido[3,2-b][1.4]oxazin-6-il)-5-fluoro-N2-[6-((3R)-3-metilmorfolino)piridin-3-il]-2,4-pirimidinodiamina (Compuesto 50)



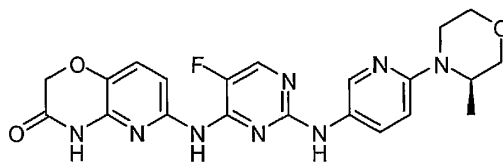
30

RMN ^1H (DMSO- d_6): δ 11,02 (s, 1H), 9,23 (s, 1H), 9,04 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,06 (m, 1H), 7,83 (m, 1H), 7,46 (m, 1H), 7,32 (m, 1H), 6,70 (m, 1H), 4,21 (m, 1H), 3,88 (m, 1H), 3,70-3,43 (m, 4H), 3,01 (m, 1H), 1,41 (s, 6H), 1,05 (d, J = 6,6 Hz, 3H); LC-MS: pureza: 100,00 %; EM (m/e): 481,11 (MH $^+$).

35

Ejemplo 51

N4-(3,4-dihidro-3-oxo-2H-pirido[3,2-b][1.4]oxazin-6-il)-5-fluoro-N2-[6-((3R)-3-metilmorfolino)piridin-3-il]-2,4-pirimidinodiamina (Compuesto 51)

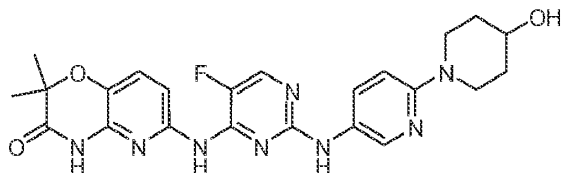


40

RMN ^1H (DMSO- d_6): δ 11,06 (s, 1H), 9,24 (s, 1H), 9,03 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,06 (m, 1H), 7,83 (m, 1H), 7,47 (m, 1H), 7,31 (m, 1H), 6,72 (m, 1H), 4,61 (s, 2H), 4,22 (m, 1H), 3,91 (m, 1H), 3,71-3,34 (m, 4H), 3,02 (m, 1H), 1,06 (d, J = 6,6 Hz, 3H); LC-MS: pureza: 100,00 %; EM (m/e): 453,05 (MH+).

5 Ejemplo 52

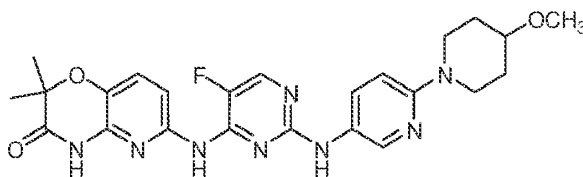
N4-(2,2-dimetil-3,4-dihidro-3-oxo-2H-pirido[3,2-b][1.4]oxazin-6-il)-5-fluoro-N2-[6-(4-hidroxipiperidin-1-ilo)piridin-3-il]-2,4-pirimidinodiamina (Compuesto 52)



10
15
RMN ^1H (DMSO- d_6): δ 11,02 (s, 1H), 9,16 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,06 (m, 1H), 7,76 (m, 1H), 7,46 (m, 1H), 7,32 (m, 1H), 6,71 (m, 1H), 4,61 (m, 1H), 3,90 (m, 2H), 3,62 (m, 1H), 2,94 (m, 2H), 1,75 (m, 2H), 1,41 (s, 6H), 1,31 (m, 2H); LC-MS: pureza: 100,00 %; EM (m/e): 481,13 (MH+).

15 Ejemplo 53

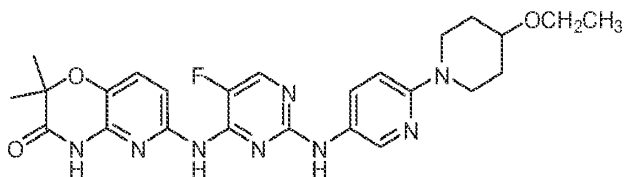
20
N4-(2,2-dimetil-3,4-dihidro-3-oxo-2H-pirido[3,2-b][1.4]oxazin-6-il)-5-fluoro-N2-[6-(4-metoxipiperidin-1-ilo)piridin-3-il]-2,4-pirimidinodiamina (Compuesto 53)



25
RMN ^1H (DMSO- d_6): δ 11,02 (s, 1H), 9,17 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,05 (m, 1H), 7,76 (m, 1H), 7,46 (m, 1H), 7,32 (m, 1H), 6,73 (m, 1H), 3,84 (m, 2H), 3,35 (m, 2H), 3,24 (s, 3H), 3,01 (m, 2H), 1,86 (m, 2H), 1,41 (s, 6H), 1,36 (m, 2H); LC-MS: pureza: 100,00 %; EM (m/e) : 495,40 (MH+).

30 Ejemplo 54

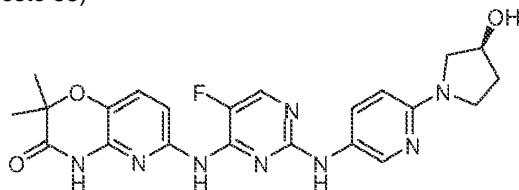
30
N4-(2,2-dimetil-3,4-dihidro-3-oxo-2H-pirido[3,2-b][1.4]oxazin-6-il)-5-fluoro-N2-[6-(4-etoxipiperidin-1-ilo)piridin-3-il]-2,4-pirimidinodiamina (Compuesto 54)



35
RMN ^1H (DMSO- d_6): δ 11,04 (s, 1H), 9,24 (s, 1H), 9,07 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,08 (m, 1H), 7,85 (m, 1H), 7,46 (m, 1H), 7,33 (m, 1H), 6,86 (m, 1H), 3,87 (m, 2H), 3,47 (c, d = 7,2 Hz, 2H), 3,06 (m, 2H), 1,86 (m, 2H), 1,41 (s, 6H), 1,34 (m, 2H), 1,09 (t, J = 7,2 Hz, 3H); LC-MS: pureza: 100,00 %; EM (m/e) : 509,40 (MH+).

40 Ejemplo 55

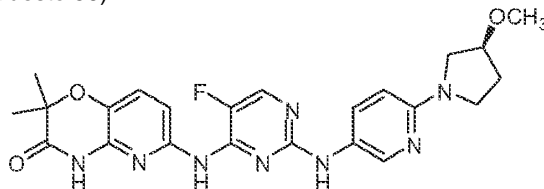
40
N4-(2,2-dimetil-3,4-dihidro-3-oxo-2H-pirido[3,2-b][1.4]oxazin-6-il)-5-fluoro-N2-[6-((3R)-3-hidroxipirrolidin-1-ilo)piridin-3-il]-2,4-pirimidinodiamina (Compuesto 55)



RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 11,04 (s, 1H), 9,13 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,02 (m, 1H), 7,74 (m, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,31 (m, 1H), 6,32 (m, 1H), 4,90 (m, 1H), 4,34 (s a, 1H), 3,45 (m, 2H), 3,25 (m, 1H), 1,97 (m, 1H), 1,86 (m, 1H), 1,41 (s, 6H); LC-MS: pureza: 100,00 %; EM (m/e) : 467,08 (MH+).

5 Ejemplo 56

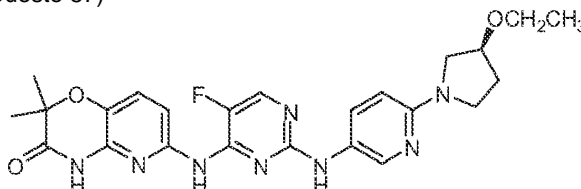
N4-(2,2-dimetil-3,4-dihidro-3-oxo-2H-pirido[3,2-b][1.4]oxazin-6-il)-5-fluoro-N2-[6-((3R)-3-metoxipirrolidin-1-ilo)piridin-3-il]-2,4-pirimidinodiamina (Compuesto 56)



10 RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 11,03 (s, 1H), 9,15 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,03 (m, 1H), 7,74 (m, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,31 (m, 1H), 6,35 (m, 1H), 4,03 (m, 1H), 3,43 (m, 4H), 3,24 (s, 3H), 2,02 (m, 2H), 1,41 (s, 6H); LC-MS: pureza: 100,00 %; EM (m/e): 481,11 (MH+).

15 Ejemplo 57

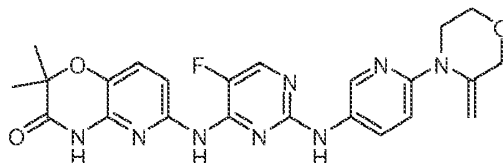
N4-(2,2-dimetil-3,4-dihidro-3-oxo-2H-pirido[3,2-b][1.4]oxazin-6-il)-5-fluoro-N2-[6-((3R)-3-etoxipirrolidin-1-ilo)piridin-3-il]-2,4-pirimidinodiamina (Compuesto 57)



20 RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 11,04 (s, 1H), 9,15 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,03 (m, 1H), 7,74 (m, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,31 (m, 1H), 6,35 (m, 1H), 4,13 (m, 1H), 3,48-3,43 (m, 6H), 2,01 (m, 2H), 1,41 (s, 6H), 1,08 (t, J = 7,2 Hz, 3H); LC-MS: pureza: 100,00 %; EM (m/e) : 495,11 (MH+).

25 Ejemplo 58

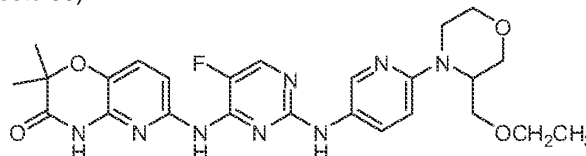
N4-(2,2-dimetil-3,4-dihidro-3-oxo-2H-pirido[3,2-b][1.4]oxazin-6-il)-5-fluoro-N2-[6-(3-metilenomorfolino)piridin-3-il]-2,4-pirimidinodiamina (Compuesto 58)



30 RMN ¹H (CD₃OD): δ 8,99 (s, 1H), 8,40 (m, 2H), 8,10 (m, 1H), 7,98 (m, 2H), 7,29 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 4,31 (m, 2H), 4,11 (m, 1H), 4,01 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 3,84 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 3,54 (m, 3H), 1,49 (s, 6H); LC-MS: pureza: 100,00 %; EM (m/e) : 479,09 (MH+).

35 Ejemplo 59

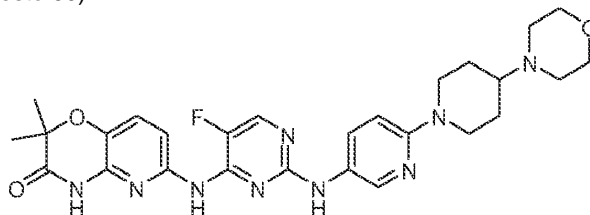
N4-(2,2-dimetil-3,4-dihidro-3-oxo-2H-pirido[3,2-b][1.4]oxazin-6-il)-5-fluoro-N2-[6-(3-(etoximetilo)morfolino)piridin-3-il]-2,4-pirimidinodiamina (Compuesto 59)



40 RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 11,04 (s, 1H), 9,18 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,06 (m, 1H), 7,81 (m, 1H), 7,46 (m, 1H), 7,32 (m, 1H), 6,68 (m, 1H), 4,18 (m, 1H), 3,93 (m, 2H), 3,66 (c, d = 7,2 Hz, 2H), 3,45 (m, 4H), 3,22 (m, 2H), 2,99 (m, 1H), 1,40 (s, 6H), 1,05 (t, J = 7,2 Hz, 3H); LC-MS: pureza: 100,00 %; EM (m/e) : 525,13 (MH+).

45 Ejemplo 60

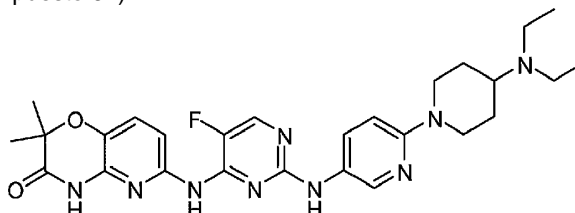
N4-(2,2-dimetil-3,4-dihidro-3-oxo-2H-pirido[3,2-b][1.4]oxazin-6-il)-5-fluoro-N2-[6-(4-morfolinopiperidin-1-ilo)piridin-3-il]-2,4-pirimidinodiamina (Compuesto 60)



5 RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 11,06 (s, 1H), 9,36 (s, 1H), 9,20 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,10 (m, 1H), 7,92 (m, 1H), 7,66 (m, 1H), 7,46 (m, 1H), 7,38 (m, 1H), 6,88 (m, 1H), 4,34 (m, 2H), 3,97 (m, 2H), 3,81 (m, 3H), 3,07 (m, 3H), 2,79 (m, 3H), 2,16 (m, 2H), 1,66 (m, 2H), 1,41 (s, 6H); LC-MS: pureza: 100,00 %; EM (m/e): 550,17 (MH⁺).

Ejemplo 61

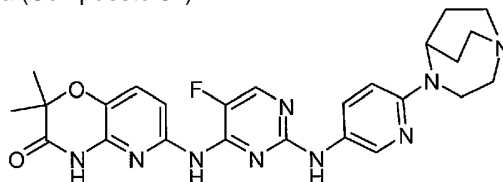
10 N4-(2,2-dimetil-3,4-dihidro-3-oxo-2H-pirido[3,2-b][1.4]oxazin-6-il)-5-fluoro-N2-[6-(4-(dietilamino)piperidin-1-ilo)piridin-3-il]-2,4-pirimidinodiamina (Compuesto 61)



15 RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 11,09 (s, 1H), 9,56 (s, 1H), 9,44 (s, 1H), 9,03 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,15 (m, 1H), 7,98 (m, 1H), 7,39 (m, 1H), 7,11 (m, 1H), 4,26 (m, 2H), 3,56 (m, 1H), 3,21 (m, 2H), 2,99 (m, 4H), 2,03 (m, 3H), 1,65 (m, 2H), 1,42 (s, 6H), 1,21 (t, J = 7,2 Hz, 6H); LC-MS: pureza: 100,00 %; EM (m/e) : 536,46 (MH⁺).

Ejemplo 62 (Referencia):

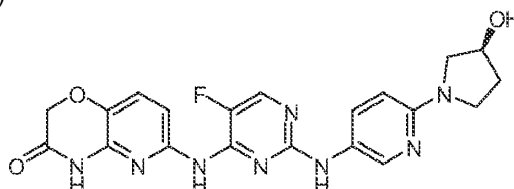
20 N4-(2,2-dimetil-3,4-dihidro-3-oxo-2H-pirido[3,2-b][1.4]oxazin-6-il)-5-fluoro-N2-[6-(1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonan-4-ilo)piridin-3-il]-2,4-pirimidinodiamina (Compuesto 62)



25 RMN ¹H (CD₃OD): δ 8,46 (m, 2H), 7,93 (m, 1H), 7,78 (m, 2H), 7,23 (m, 1H), 6,79 (m, 1H), 4,60 (m, 1H), 4,17 (m, 2H), 3,50 (m, 6H), 2,32 (m, 2H), 2,13 (m, 2H), 1,41 (s, 6H); LC-MS: pureza: 100,00 %; EM (m/e): 506,11 (MH⁺).

Ejemplo 63

30 N4-(3,4-dihidro-3-oxo-2H-pirido[3,2-b][1.4]oxazin-6-il)-5-fluoro-N2-[6-((3S)-3-hidroxipirrolidin-1-ilo)piridin-3-il]-2,4-pirimidinodiamina (Compuesto 63)

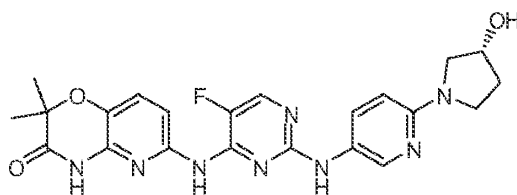


35 RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 11,14 (m, 1H), 9,42 (m, 2H), 8,38 (s, 1H), 8,15 (m, 2H), 7,40 (m, 2H), 7,02 (m, 1H), 5,23 (s a, 1H), 4,63 (s, 2H), 4,44 (s, 1H), 3,54 (m, 2H), 3,35 (m, 2H), 2,04 (m, 2H); LC-MS: pureza: 100,00 %; EM (m/e) : 439,20 (MH⁺).

Ejemplo 64

40 N4-(2,2-dimetil-3,4-dihidro-3-oxo-2H-pirido[3,2-b][1.4]oxazin-6-y1)-5-fluoro-N2-[6-((3R)-3-hidroxipirrolidin-1-ilo)piridin-3-il]-2,4-pirimidinodiamina (Compuesto 64)

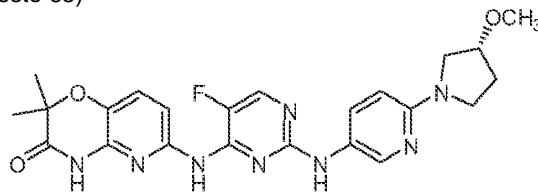
ES 2 562 419 T3



5 RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 11,04 (s, 1H), 9,13 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,02 (m, 1H), 7,74 (m, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,31 (m, 1H), 6,32 (m, 1H), 4,90 (m, 1H), 4,34 (s a, 1H), 3,45 (m, 2H), 3,25 (m, 1H), 1,97 (m, 1H), 1,86 (m, 1H), 1,41 (s, 6H); LC-MS: pureza: 100,00 %; EM (m/e) : 467,13 (MH+).

Ejemplo 65

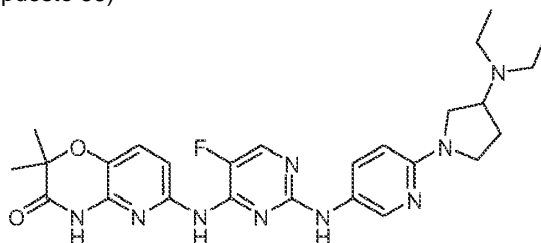
10 N4-(2,2-dimetil-3,4-dihidro-3-oxo-2H-pirido[3,2-b][1.4]oxazin-6-il)-5-fluoro-N2-[6-((3R)-3-metoxipirrodin-1-ilo)piridin-3-il]-2,4-pirimidinodiamina (Compuesto 65)



15 RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 11,03 (s, 1H), 9,14 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,02 (m, 1H), 7,72 (m, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,31 (m, 1H), 6,34 (m, 1H), 4,03 (s, 1H), 3,43 (m, 2H), 3,23 (m, 2H), 2,02 (m, 2H), 1,41 (s, 6H); LC-MS: pureza: 100,00 %; EM (m/e): 481,13 (MH+).

Ejemplo 66

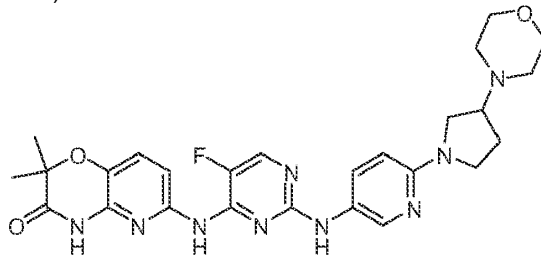
20 N4-(2,2-dimetil-3,4-dihidro-3-oxo-2H-pirido[3,2-b][1.4]oxazin-6-il)-5-fluoro-N2-[6-(3-(dietilamino)pirrolidin-1-ilo)piridin-3-il]-2,4-pirimidinodiamina (Compuesto 66)



25 RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 11,07 (s, 1H), 9,48 (s, 1H), 9,35 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,14 (m, 1H), 8,03 (m, 1H), 7,46 (m, 1H), 7,38 (m, 1H), 6,85 (m, 1H), 4,09 (m, 3H), 3,94 (m, 2H), 3,68-3,41 (m, 3H), 3,26 (m, 3H), 2,22 (m, 1H), 1,41 (s, 6H), 1,23 (m, 6H); LC-MS: pureza: 100,00 %; EM (m/e) : 522,15 (MH+).

Ejemplo 67

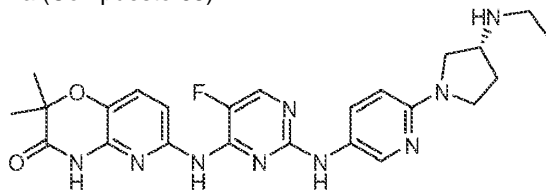
30 N4-(2,2-dimetil-3,4-dihidro-3-oxo-2H-pirido[3,2-b][1.4]oxazin-6-il)-5-fluoro-N2-[6-(3-morfolinopirrolidin-1-ilo)piridin-3-il]-2,4-pirimidinodiamina (Compuesto 67)



35 RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 11,03 (s, 1H), 9,20 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,36 (m, 1H), 8,05 (m, 1H), 7,79 (m, 1H), 7,44 (m, 1H), 7,38 (m, 1H), 6,42 (m, 1H), 3,80-3,42 (m, 6H), 3,32-3,24 (m, 7H), 2,26 (m, 2H), 1,41 (s, 6H); LC-MS: pureza: 100,00 %; EM (m/e) : 536,18 (MH+).

Ejemplo 68

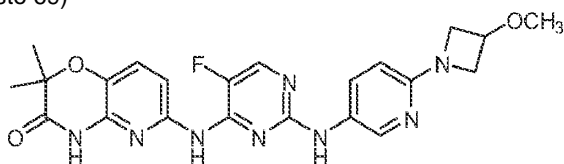
N4-(2,2-dimetil-3,4-dihidro-3-oxo-2H-pirido[3,2-b][1.4]oxazin-6-il)-5-fluoro-N2-[6-((3R)-3-(etilamino)pirrolidin-1-ilo)piridin-3-il]-2,4-pirimidinodiamina (Compuesto 68)



- 5 RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 11,03 (s, 1H), 9,18 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,25 (m, 1H), 8,03 (m, 1H), 7,73 (m, 1H), 7,44 (m, 1H), 7,30 (m, 1H), 6,31 (m, 1H), 3,52-3,25 (m, 4H), 3,06 (m, 1H), 2,58 (m, 2H), 2,06 (m, 1H), 1,74 (m, 2H), 1,41 (s, 6H), 0,99 (t, J = 7,2 Hz, 3H); LC-MS: pureza: 100,00 %; EM (m/e) : 494,16 (MH⁺).

Ejemplo 69

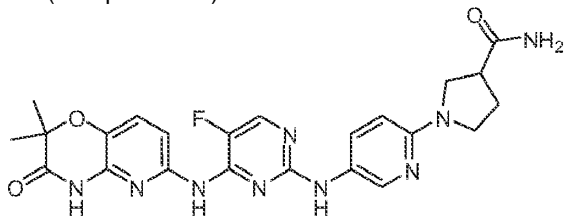
- 10 N4-(2,2-dimetil-3,4-dihidro-3-oxo-2H-pirido[3,2-b][1.4]oxazin-6-il)-5-fluoro-N2-[6-(3-metoxiazetidín-1-ilo)piridin-3-il]-2,4-pirimidinodiamina (Compuesto 69)



- 15 RMN ¹H (CD₃OD): δ 8,51 (m, 2H), 7,97 (m, 2H), 7,80 (m, 1H), 7,28 (m, 1H), 6,92 (m, 1H), 4,30 (m, 2H), 4,07 (s, 1H), 3,65 (m, 1H), 3,51 (m, 1H), 3,43 (s, 3H), 1,49 (s, 6H); LC-MS: pureza: 100,00 %; EM (m/e) : 467,09 (MH⁺).

Ejemplo 70

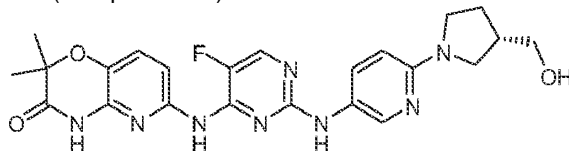
- 20 N4-(2,2-dimetil-3,4-dihidro-3-oxo-2H-pirido[3,2-b][1.4]oxazin-6-il)-5-fluoro-N2-[6-(3-(aminocarbonilo)pirrolidin-1-ilo)piridin-3-il]-2,4-pirimidinodiamina (Compuesto 70)



- 25 RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 11,11 (s, 1H), 9,43 (m, 2H), 8,36 (s, 1H), 8,17(m, 2H), 7,56 (m, 2H), 7,40 (m, 1H), 7,06 (m, 2H), 3,60 (m, 4H), 3,16 (m, 1H), 2,27 (m, 1H), 2,12 (m, 1H), 1,41 (s, 6H); LC-MS: pureza: 100,00 %; EM (m/e): 494,16 (MH⁺).

Ejemplo 71

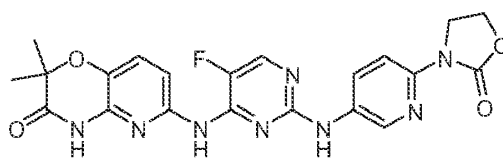
- 30 N4-(2,2-dimetil-3,4-dihidro-3-oxo-2H-pirido[3,2-b][1.4]oxazin-6-il)-5-fluoro-N2-[6-((3S)-3-(hidroximetilo)pirrolidin-1-ilo)piridin-3-il]-2,4-pirimidinodiamina (Compuesto 71)



- 35 RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 11,11 (s, 1H), 9,46 (m, 2H), 8,34 (s, 1H), 8,17 (m, 2H), 7,55 (m, 2H), 7,40 (m, 1H), 7,06 (m, 2H), 4,48 (m, 1H), 3,60-3,24 (m, 5H), 2,09 (m, 1H), 1,82 (m, 1H), 1,41 (s, 6H); LC-MS: pureza: 100,00 %; EM (m/e): 481,13 (MH⁺).

Ejemplo 72

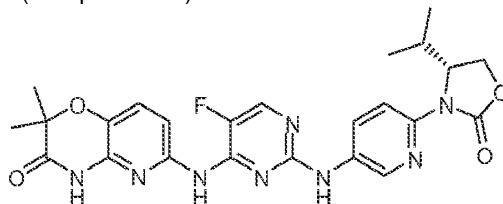
- 40 N4-(2,2-dimetil-3,4-dihidro-3-oxo-2H-pirido[3,2-b][1.4]oxazin-6-il)-5-fluoro-N2-[6-(2-oxooxazolidin-3-ilo)piridin-3-il]-2,4-pirimidinodiamina (Compuesto 72)



5 RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 11,02 (s, 1H), 9,39 (m, 2H), 8,66 (s, 1H), 8,14 (m, 2H), 7,86 (m, 1H), 7,40 (m, 2H), 4,41 (t, J = 8,4 Hz, 2H), 4,11 (t, J = 8,4 Hz, 2H), 1,42 (s, 6H); LC-MS: pureza: 100,00 %; EM (m/e): 467,10 (MH⁺).

Ejemplo 73

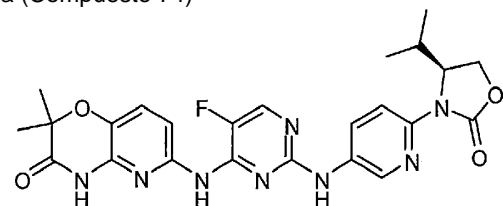
N4-(2,2-dimetil-3,4-dihidro-3-oxo-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-6-il)-5-fluoro-N2-[6-((4R)-4-isopropil-2-oxooxazolidin-3-ilo)piridin-3-il]-2,4-pirimidinodiamina (Compuesto 73)



10 RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 11,04 (s, 1 H), 9,41 (m, 2H), 8,69 (s, 1H), 8,08 (m, 2H), 7,78 (m, 1H), 7,36 (m, 2H), 4,75 (m, 1H), 4,36 (m, 2H), 2,25 (m, 1H), 1,42 (s, 6H), 0,84 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 0,71(d, J = 6,9 Hz, 3H); LC-MS: pureza: 100,00 %; EM (m/e) : 509,24 (MH⁺).

Ejemplo 74

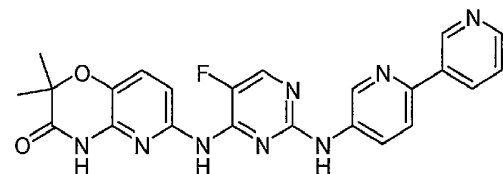
N4-(2,2-dimetil-3,4-dihidro-3-oxo-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-6-il)-5-fluoro-N2-[6-((4S)-4-isopropil-2-oxooxazolidin-3-ilo)piridin-3-il]-2,4-pirimidinodiamina (Compuesto 74)



20 RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 11,04 (s, 1H), 9,41 (m, 2H), 8,69 (s, 1H), 8,08 (m, 2H), 7,78 (m, 1H), 7,36 (m, 2H), 4,75 (m, 1H), 4,36 (m, 2H), 2,25 (m, 1H), 1,42 (s, 6H), 0,84 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 0,71(d, J = 6,9 Hz, 3H); LC-MS: pureza: 100,00 %; EM (m/e): 509,46 (MH⁺).

Ejemplo 75

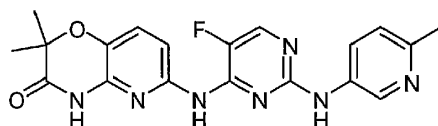
N4-(2,2-dimetil-3,4-dihidro-3-oxo-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-6-il)-5-fluoro-N2-[2,3'-bipiridin-5-il]-2,4-pirimidinodiamina (Compuesto 75)



30 RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 11,15 (s, 1H), 10,27 (s, 1H), 9,58 (m, 1H), 9,19 (m, 1H), 8,58 (m, 1H), 8,22 (m, 1H), 8,09 (m, 1 H), 7,92 (m, 1 H), 7,41 (m, 2H), 7,92 (m, 1 H), 7,41 (m, 2H), 7,06 (m, 1H), 6,09 (s, 2H), 1,44 (s, 6H); LC-MS: pureza: 100,00 %; EM (m/e): 459,03 (MH⁺).

Ejemplo 76

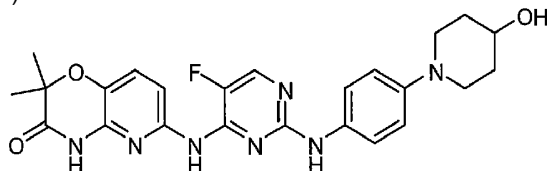
N4-(2,2-dimetil-3,4-dihidro-3-oxo-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-6-il)-5-fluoro-N2-[6-metilpiridin-3-il]-2,4-pirimidinodiamina (Compuesto 76)



RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 11,31 (s, 1H), 9,43 (s, 1H), 9,36 (s, 1H), 9,04 (s, 1H), 8,13 (m, 1H), 7,89 (m, 1H), 7,37 (s, 2H), 7,06 (m, 1H), 2,37 (s, 3H), 1,42 (s, 6H); LC-MS: pureza: 100,00 %; EM (m/e) : 396,08 (MH⁺).

Ejemplo 77 (Referencia):

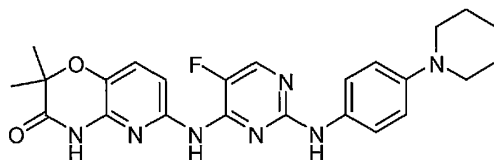
5 N4-(2,2-dimetil-3,4-dihidro-3-oxo-2H-pirido[3,2-b][1.4]oxazin-6-il)-5-fluoro-N2-[4-(4-hidroxipiperidin-1-ilo)fenil]-2,4-pirimidinodiamina (Compuesto 77)



10 RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 11,08 (s, 1H), 9,13 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,54 (m, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,34 (m, 2H), 6,79 (m, 2H), 4,64 (s a, 1H), 3,56 (m, 1H), 3,38 (m, 4H), 2,70 (m, 2H), 1,78 (m, 2H), 1,42 (s, 6H); LC-MS: pureza: 100,00 %; EM (m/e): 480,29 (MH⁺).

Ejemplo 78 (Referencia):

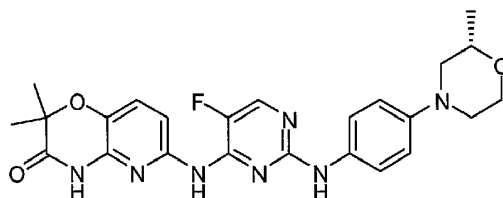
15 N4-(2,2-dimetil-3,4-dihidro-3-oxo-2H-pirido[3,2-b][1.4]oxazin-6-il)-5-fluoro-N2-[4-(piperidin-1-ilo)fenil]-2,4-pirimidinodiamina (Compuesto 78)



20 RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 11,08 (s, 1H), 9,12 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,56 (m, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,35 (m, 2H), 6,77 (m, 2H), 2,98 (m, 4H), 1,60 (m, 4H), 1,48 (m, 2H), 1,42 (s, 6H); LC-MS: pureza: 100,00 %; EM (m/e): 464,08 (MH⁺).

Ejemplo 79 (Referencia):

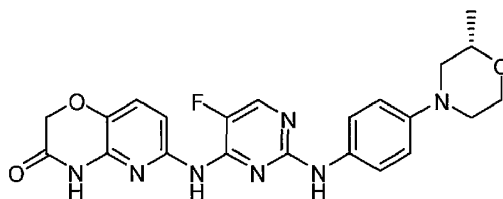
25 N4-(2,2-dimetil-3,4-dihidro-3-oxo-2H-pirido[3,2-b][1.4]oxazin-6-il)-5-fluoro-N2-[6-((2S)-2-metilmorfolino)fenil]-2,4-pirimidinodiamina (Compuesto 79)



30 RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 11,12 (s, 1H), 9,31 (s a, 1H), 9,12 (s, 1H), 8,08 (m, 1H), 7,47 (m, 3H), 7,37 (m, 1H), 6,83 (m, 2H), 3,87 (m, 1H), 3,61 (m, 2H), 3,41 (m, 2H), 2,57 (m, 1H), 2,25 (m, 1H), 1,42 (s, 6H), 1,12 (d, J = 6,3 Hz, 3H); LC-MS: pureza: 100,00 %; EM (m/e) : 480,22 (MH⁺).

Ejemplo 80 (Referencia):

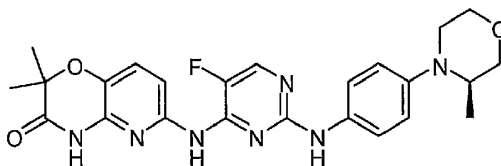
35 N4-(3,4-dihidro-3-oxo-2H-pirido[3,2-b][1.4]oxazin-6-il)-5-fluoro-N2-[6-((2S)-2-metilmorfolino)fenil]-2,4-pirimidinodiamina (Compuesto 80)



40 RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 11,14 (s, 1H), 9,13 (s a, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,06 (m, 1H), 7,57 (m, 1H), 7,46 (m, 2H), 7,35 (m, 1H), 6,81 (m, 2H), 4,61 (s, 2H), 3,87 (m, 1H), 3,61 (m, 2H), 3,41 (m, 2H), 2,54 (m, 1H), 2,22 (m, 1H), 1,12 (d, J = 6,3 Hz, 3H); LC-MS: pureza: 100,00 %; EM (m/e): 452,21 (MH⁺).

Ejemplo 81 (Referencia):

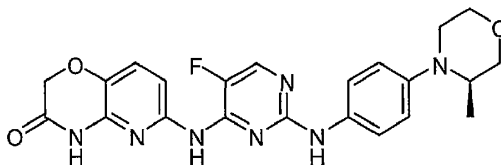
N4-(2,2-dimetil-3,4-dihidro-3-oxo-2H-pirido[3,2-b][1.4]oxazin-6-il)-5-fluoro-N2-[6-((3R)-2-metilmorfolino)fenil]-2,4-pirimidinodiamina (Compuesto 81)



5 RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 11,06 (s, 1H), 9,18 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,59 (m, 1H), 7,44 (m, 2H), 7,36 (m, 1H), 6,77 (m, 2H), 3,83-3,49 (m, 5H), 2,96 (m, 2H), 1,42 (s, 6H), 0,88 (d, J = 6,0 Hz, 3H); LC-MS: pureza: 100,00 %; EM (m/e): 479,87 (MH⁺).

10 Ejemplo 82 (Referencia):

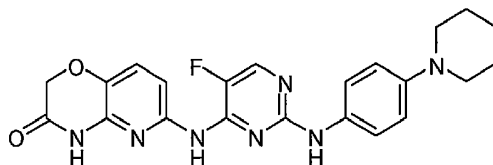
N4-(3,4-dihidro-3-oxo-2H-pirido[3,2-b][1.4]oxazin-6-il)-5-fluoro-N2-[6-((3R)-2-metilmorfolino)fenil]-2,4-pirimidinodiamina (Compuesto 82)



15 RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 11,12 (s, 1H), 9,13 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,59 (m, 1H), 7,44 (m, 2H), 7,32 (m, 1H), 6,79 (m, 2H), 4,61 (s, 2H), 3,84-3,53 (m, 5H), 2,94 (m, 2H), 0,89 (d, J = 6,3 Hz, 3H); LC-MS: pureza: 100,00 %; EM (m/e): 451,98 (MH⁺).

20 Ejemplo 83 (Referencia):

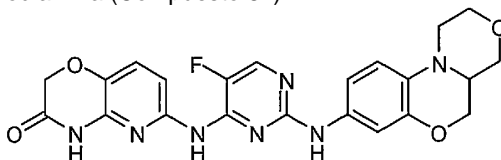
N4-(3,4-dihidro-3-oxo-2H-pirido[3,2-b][1.4]oxazin-6-il)-5-fluoro-N2-[4-(piperidin-1-ilo)fenil]-2,4-pirimidinodiamina (Compuesto 83)



25 RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 11,06 (s, 1H), 9,09 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,04 (m, 1H), 7,83 (m, 1H), 7,43 (m, 1H), 7,34 (m, 1H), 6,79 (m, 2H), 4,61 (s, 2H), 2,98 (m, 4H), 1,60 (m, 4H), 1,48 (m, 2H); LC-MS: pureza: 100,00 %; EM (m/e): 436,06 (MH⁺).

30 Ejemplo 84 (Referencia):

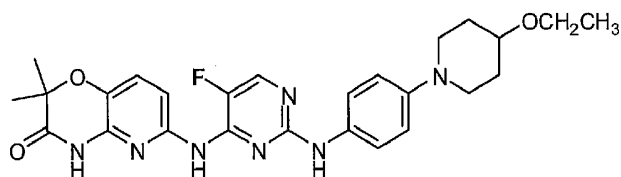
N4-(3,4-dihidro-3-oxo-2H-pirido[3,2-b][1.4]oxazin-6-il)-5-fluoro-N2-[1,2,4a,5-tetrahidro-4H-[1.4]oxazino[3,4-c][1.4]benzoxazin-8-il]-2,4-pirimidinodiamina (Compuesto 84)



35 RMN ¹H (CD₃OD): δ 8,50 (s, 1H), 7,98 (m, 1H), 7,83 (m, 1H), 7,18 (m, 1H), 7,13 (m, 1H), 6,86 (m, 1H), 6,78 (m, 1H), 6,71 (m, 1H), 4,58 (s, 2H), 4,46 (m, 1H), 4,24-3,52 (m, 8H); LC-MS: pureza: 100,00 %; EM (m/e) : 466,02 (MH⁺).

40 Ejemplo 85 (Referencia):

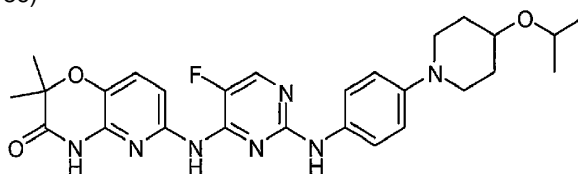
N4-(2,2-dimetil-3,4-dihidro-3-oxo-2H-pirido[3,2-b][1.4]oxazin-6-il)-5-fluoro-N2-[4-(4-etoxipiperidin-1-ilo)fenil]-2,4-pirimidinodiamina (Compuesto 85)



5 RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 11,08 (s, 1H), 9,18 (m, 1H), 9,02 (m, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,58-7,32 (m, 4H), 6,81 (m, 2H), 3,47 (c, d = 6,9 Hz, 2H), 3,33 (m, 3H), 2,73 (m, 2H), 1,86 (m, 2H), 1,49 (m, 2H), 1,42 (s, 6H), 1,10 (t, J = 6,9 Hz, 3H); LC-MS: pureza: 100,00 %; EM (m/e) : 508,11 (MH⁺).

Ejemplo 86 (Referencia):

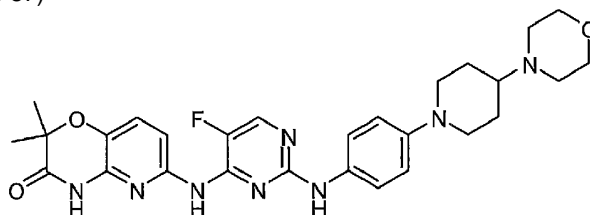
10 N4-(2,2-dimetil-3,4-dihidro-3-oxo-2H-pirido[3,2-b][1.4]oxazin-6-il)-5-fluoro-N2-[4-(4-isopropoxipiperidin-1-ilo)fenil]-2,4-pirimidinodiamina (Compuesto 86)



15 RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 11,12 (s, 1H), 9,49 (m, 2H), 8,14 (m, 1H), 7,68 (m, 2H), 7,48 (m, 1H), 7,41 (m, 1H), 7,32 (m, 2H), 3,71 (m, 2H), 3,49 (m, 3H), 2,06 (m, 3H), 1,78 (m, 2H), 1,43 (s, 6H), 1,10 (t, J = 6,0 Hz, 6H); LC-MS: pureza: 100,00 %; EM (m/e) : 522,06 (MH⁺).

Ejemplo 87 (Referencia):

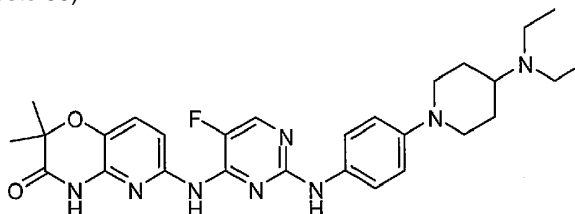
20 N4-(2,2-dimetil-3,4-dihidro-3-oxo-2H-pirido[3,2-b][1.4]oxazin-6-il)-5-fluoro-N2-[4-(4-morfolinopiperidin-1-ilo)fenil]-2,4-pirimidinodiamina (Compuesto 87)



25 RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 11,09 (s, 1H), 10,10 (m, 1H), 9,15 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,04 (m, 1H), 7,50-7,34 (m, 3H), 6,81 (m, 2H), 3,96 (m, 1H), 3,72 (m, 3H), 3,43 (m, 2H), 3,09 (m, 2H), 2,58 (m, 5H), 2,14 (m, 2H), 1,63 (m, 2H), 1,42 (s, 6H); LC-MS: pureza: 100,00 %; EM (m/e): 549,09 (MH⁺).

Ejemplo 88 (Referencia):

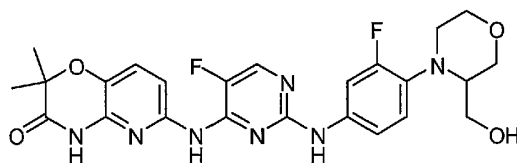
30 N4-(2,2-dimetil-3,4-dihidro-3-oxo-2H-pirido[3,2-b][1.4]oxazin-6-il)-5-fluoro-N2-[4-(4-(dietilamino)piperidin-1-ilo)fenil]-2,4-pirimidinodiamina (Compuesto 88)



35 RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 11,07 (s, 1H), 9,11 (m, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,05 (m, 1H), 7,59-7,33 (m, 4H), 6,78 (m, 2H), 3,58 (m, 2H), 2,53 (m, 7H), 1,68 (m, 2H), 1,46 (m, 2H), 1,41 (s, 6H), 0,94 (t, J = 6,9 Hz, 6H); LC-MS: pureza: 100,00 %; EM (m/e) : 535,24 (MH⁺).

Ejemplo 89 (Referencia):

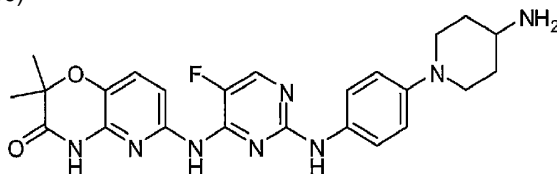
40 N4-(2,2-dimetil-3,4-dihidro-3-oxo-2H-pirido[3,2-b][1.4]oxazin-6-il)-5-fluoro-N2-[3-fluoro-4-(3-(hidroximetilo)morfolino)fenil]-2,4-pirimidinodiamina (Compuesto 89)



RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 11,10 (s, 1H), 9,32 (m, 2H), 8,12 (m, 1H), 7,60 (m, 1H), 7,49 (m, 1H), 7,37 (m, 1H), 7,25 (m, 1H), 6,96 (m, 1H), 3,76-3,59 (m, 4H), 3,41 (t, J = 9,6 Hz, 2H), 3,21-3,03 (m, 3H), 2,76 (m, 1H), 1,42 (s, 6H); LC-MS: pureza: 100,00 %; EM (m/e): 549,09 (MH⁺).

Ejemplo 90 (Referencia):

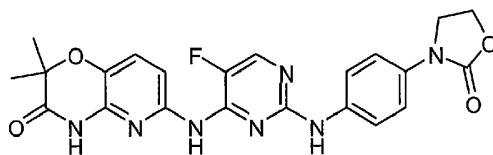
N4-(2,2-dimetil-3,4-dihidro-3-oxo-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-6-il)-5-fluoro-N2-[4-(4-aminopiperidin-1-ilo)fenil]-2,4-pirimidinodiamina (Compuesto 90)



RMN ¹H (CD₃OD): δ 8,35 (s, 1H), 7,92 (m, 1H), 7,86 (m, 1H), 7,41 (m, 2H), 7,16 (m, 1H), 6,95 (m, 2H), 3,66 (m, 2H), 3,17 (m, 1H), 2,77 (m, 2H), 2,09 (m, 2H), 1,79 (m, 2H), 1,49 (s, 6H); LC-MS: pureza: 100,00 %; EM (m/e): 549,09 (MH⁺).

Ejemplo 91 (Referencia):

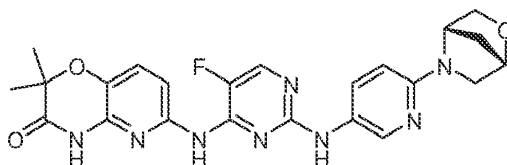
N4-(2,2-dimetil-3,4-dihidro-3-oxo-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-6-il)-5-fluoro-N2-[4-(2-oxooxazolidin-3-ilo)fenil]-2,4-pirimidinodiamina (Compuesto 91)



RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 11,09 (s, 1H), 8,25 (s, 2H), 8,11 (m, 1H), 7,63 (m, 2H), 7,53 (m, 1H), 7,35 (m, 3H), 4,39 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 3,98 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 1,42 (s, 6H); LC-MS: pureza: 100,00 %; EM (m/e): 466,12 (MH⁺).

Ejemplo 92

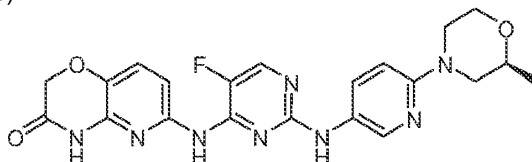
N4-(2,2-dimetil-3,4-dihidro-3-oxo-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-6-il)-5-fluoro-N2-[6-((1S,4S)-5-oxa-2-aza-biciclo[2.2.1]heptan-2-ilo)piridin-3-il]-2,4-pirimidinodiamina (Compuesto 92)



RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 11,02 (s, 1H), 9,19 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,05 (d, 1H, J = 3,5 Hz), 7,75 (dd, 1H, J = 2,4 y 8,8 Hz), 7,45 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,32 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 6,44 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 4,75 (s, 1H), 4,59 (s, 1H), 3,73 (d, 1H, J = 7,0 Hz), 3,59 (d, 1H, J = 7,3 Hz), 3,41 (d, 1H, J = 9,3 Hz), 3,14 (d, 1H, J = 9,3 Hz), 1,87 (d, 1H, J = 9,7 Hz), 1,80 (d, 1H, J = 9,4 Hz); LCMS: pureza: 99 %; EM (m/e): 479 (MH⁺)

Ejemplo 93

N4-(3,4-dihidro-3-oxo-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-6-il)-5-fluoro-N2-[6-((2S)-2-metilmorfolino)piridin-3-il]-2,4-pirimidinodiamina (Compuesto 93)

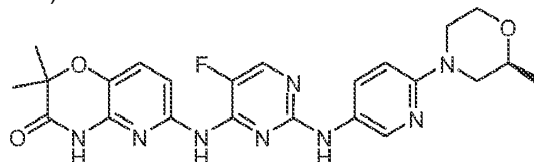


RMN ¹H (DMSO-*d*₆): d 11,10 (s, 1H), 9,41 (s, 1H), 9,25 (s, 1H), 8,46 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 8,11 (d, 1H, J = 3,8 Hz), 7,94 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,44 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,35 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 6,96 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 4,62 (s, 2H), 4,01 (d, 1H, J = 11,5 Hz), 3,89 (d, 2H, J = 11,5 Hz), 3,58-3,31 (m, 2H), 2,86-2,78 (m, 1H), 2,39 (t, 1H, J = 11,2 Hz), 1,13 (d, 3H, J = 6,3 Hz); LCMS: pureza: 98 %; EM (m/e): 453 (MH⁺)

5

Ejemplo 94

N4-(2,2-dimetil-3,4-dihidro-3-oxo-2H-pirido[3,2-b][1.4]oxazin-6-il)-5-fluoro-N2-[6-((2S)-2-metilmorfolino)piridin-3-il]-2,4-pirimidinodiamina (Compuesto 94)



10

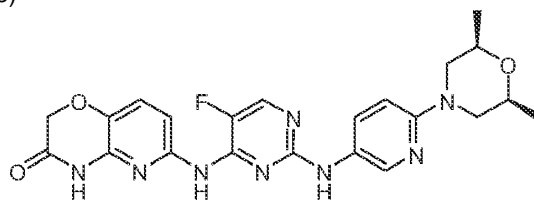
RMN ¹H (DMSO-*d*₆): d 11,02 (s, 1H), 9,23 (s, 1H), 9,04 (s, 1H), 8,43 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 8,07 (d, 1H, J = 3,5 Hz), 7,85 (d, 1H, J = 9,1 Hz), 7,44 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 7,34 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 6,74 (d, 1H, J = 9,1 Hz), 3,98 (d, 1H, J = 11,2 Hz), 3,88 (d, 2H, J = 11,2 Hz), 3,54 (t aparente, 2H), 2,71-2,64 (m, 1H), 2,35 (t, 1H, J = 11,2 Hz), 1,41 (s, 6H), 1,14 (d, 3H, J = 6,3 Hz), LCMS: pureza: 99 %; EM (m/e): 481 (MH⁺)

15

Ejemplo 95

rac-Cis-N4-(3,4-dihidro-3-oxo-2H-pirido[3,2-b][1.4]oxazin-6-il)-N2-[6-(2,6-dimetilmorfolino)piridin-3-il]-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina (Compuesto 95)

20



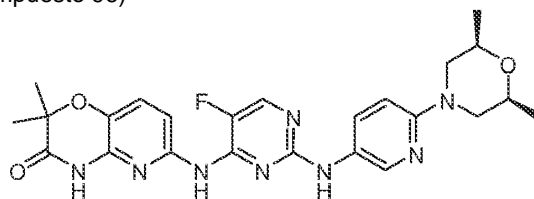
25

RMN ¹H (DMSO-*d*₆): d 11,07 (s, 1H), 9,26 (s, 1H), 9,04 (s, 1H), 8,46 (d, 1H, J = 2,2 Hz), 8,07 (d, 1H, J = 3,5 Hz), 7,83 (d, 1H, J = 2,2 y 9,1 Hz), 7,44 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 7,33(d, 1H, J = 8,5 Hz), 6,77 (d, 1H, J = 9,1 Hz), 4,61 (s, 2H), 4,00 (d, 2H, J = 11,1 Hz), 3,63-3,54 (m, 2H), 2,29 (t, 2H, J = 11,1 Hz), 1,14 (d, 6H, J = 6,2 Hz); LCMS: pureza: 94 %; EM (m/e): 467 (MH⁺)

Ejemplo 96

rac-Cis-N4-(2,2-dimetil-3,4-dihidro-3-oxo-2H-pirido[3,2-b][1.4]oxazin-6-il)-N2-[6-(2,6-dimetilmorfolino)piridin-3-il]-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina (Compuesto 96)

30



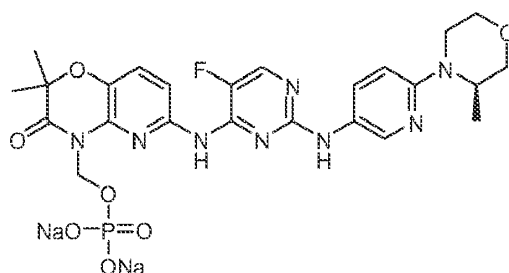
35

RMN ¹H (DMSO-*d*₆): d 11,03 (s, 1H), 9,25 (s, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,43 (d, 1H, J = 2,3 Hz), 8,06 (d, 1H, J = 3,5 Hz), 7,83 (dd, 1H, J = 2,3 y 9,1 Hz), 7,42 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 7,34 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 6,72 (d, 1H, J = 9,1 Hz), 3,99 (d, 2H, J = 11,1 Hz), 3,61-3,54 (m, 2H), 2,26 (t, 2H, J = 11,1 Hz), 1,41 (s, 6H), 1,14 (d, 3H, J = 6,3 Hz); LCMS: pureza: 94 %; EM (m/e): 495 (MH⁺)

Ejemplo 97

N4-(2,2-dimetil-3,4-dihidro-4-[(dihidrógeno fosfonoxi)metil]-3-oxo-2H-pirido[3,2-b][1.4]oxazin-6-il)-5-fluoro-N2-[6-((3S)-3-metilmorfolino)piridin-3-il]-2,4-pirimidinodiamina disodium salt (Compuesto 97)

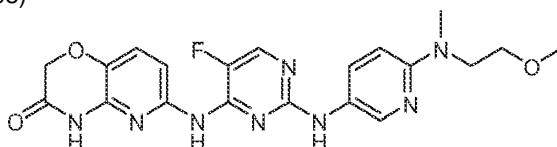
40



5 RMN ¹H (D₂O): d 7,80 (d, 1H, J = 2,3 Hz), 7,60 (d, 1H, J = 3,8 Hz), 7,33 (dd, 1H, J = 2,3 y 9,3 Hz), 7,27 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 6,75 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 6,44 (d, 1H, J = 9,3 Hz), 5,46 (s aparente, 2H), 3,87 (d, 2H, J = 8,6 Hz), 3,63 (s aparente, 2H), 3,46 (t, 1H, J = 11,2 Hz), 3,50 (t aparente, 2H, J = 11,2 Hz), 3,24 (d, 1H, J = 11,2 Hz), 2,93 (t aparente, 1H, J = 8,5 Hz), 1,29 (s, 6H), 0,87 (d, 3H, J = 6,7 Hz). LCMS: pureza: 99 %; EM (m/e): 591 (MH⁺+2Na+2H)

Ejemplo 98

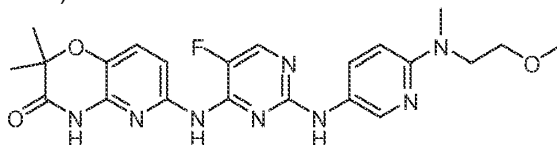
10 N4-(3,4-dihidro-3-oxo-2H-pirido[3,2-b][1.4]oxazin-6-il)-5-fluoro-N2-[6-(2-metoxietilo)metilamino]piridin-3-il]-2,4-pirimidinodiamina (Compuesto 98)



15 RMN ¹H (DMSO-*d*₆): d 11,09 (s, 1H), 9,15 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,23 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 8,03 (d, 1H, J = 3,5 Hz), 7,70 (d, 1H, J = 2,0 y 9,1 Hz), 7,44 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,35 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 8,29 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 6,53 (d, 1H, J = 9,1 Hz), 4,60 (s, 2H), 3,62 (t, 2H, J = 5,8 Hz), 3,45 (t, 2H, J = 5,8 Hz), 3,22 (s, 3H), 2,95 (s, 3H); LCMS: pureza: 99 %; EM (m/e): 441 (MH⁺)

Ejemplo 99

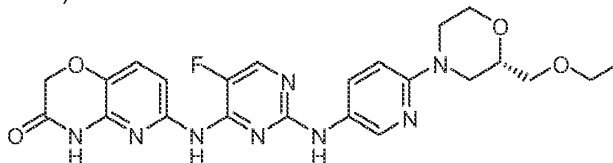
20 N4-(2,2-dimetil-3,4-dihidro-3-oxo-2H-pirido[3,2-b][1.4]oxazin-6-il)-5-fluoro-N2-[6-(2-metoxietilo)metilamino]piridin-3-il]-2,4-pirimidinodiamina (Compuesto 99)



25 RMN ¹H (DMSO-*d*₆): d 11,11 (s, 1H), 9,46 (s, 1H), 9,45 (s, 1H), 8,36 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 8,16 (d, 1H, J = 3,5 Hz), 8,12 (d, 1H, J = 9,1 Hz), 7,53 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 7,39 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 7,20 (d, 1H, J = 9,1 Hz), 3,71 (t, 2H, J = 5,8 Hz), 3,52 (t, 2H, J = 5,8 Hz), 3,23 (s, 3H), 3,12 (s, 3H), 1,41 (s, 6H); LCMS: pureza: 99 %; EM (m/e): 469 (MH⁺)

Ejemplo 100

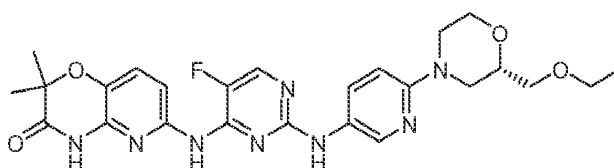
30 N4-(3,4-dihidro-3-oxo-2H-pirido[3,2-b][1.4]oxazin-6-il)-N2-[6-((2S)-2-etoximetilo)morfolino]piridin-3-il]-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina (Compuesto 100)



35 RMN ¹H (DMSO-*d*₆): d 11,09 (s, 1H), 9,24 (s, 1H), 9,04 (s, 1H), 8,44 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 8,06 (dd, 1H, J = 3,5 Hz), 7,83 (dd, 1H, J = 2,3 y 9,1 Hz), 7,44 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 7,33 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 6,74 (d, 1H, J = 9,1 Hz), 4,61 (s, 2H), 4,01 (d, 1H, J = 11,7 Hz), 3,88 (t aparente, 2H, J = 12,1 Hz), 3,59-3,41 (m, 6H), 2,71 (t aparente, 1H, J = 11,7 Hz), 2,42 (d, 1H, J = 11,7 Hz), 1,10 (t, 3H, J = 7,0 Hz); LCMS: pureza: 99 %; EM (m/e): 497 (MH⁺)

Ejemplo 101

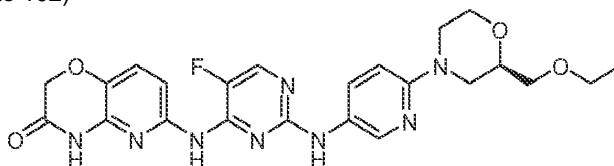
40 N-(2,2-dimetil-3,4-dihidro-3-oxo-2H-pirido[3,2-b][1.4]oxazin-6-il)-N2-[6-((2S)-2-etoximetilo)morfolino]piridin-3-il]-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina (Compuesto 101)



5 RMN ¹H (DMSO-*d*₆): d 11,05 (s, 1H), 9,24 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,44 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 8,07 (d, 1H, J = 3,5 Hz), 7,85 (dd, 1H, J = 2,0 y 9,1 Hz), 7,44 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 7,33 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 6,72 (d, 1H, J = 9,1 Hz), 4,01 (d, 1H, J = 12,3 Hz), 3,88 (t aparente, 2H, J = 12,3 Hz), 3,61-3,41 (m, 6H), 2,71 (t aparente, 1H, J = 11,7 Hz), 2,43 (d, 1H, J = 11,7 Hz), 1,41 (s, 6H), 1,10 (t, 3H, J = 7,0 Hz); LCMS: pureza: 99 %; EM (m/e): 525 (MH⁺)

Ejemplo 102

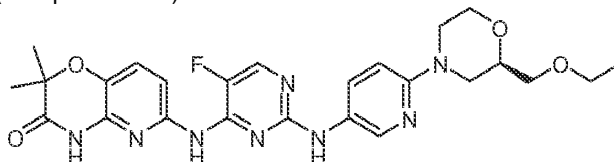
- 10 N4-(3,4-dihidro-3-oxo-2H-pirido[3,2-b][1.4]oxazin-6-il)-N2-[6-(((2R)-2-etoximetilo)morfolino)piridin-3-il]-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina (Compuesto 102)



15 RMN ¹H (DMSO-*d*₆): d 11,09 (s, 1H), 9,24 (s, 1H), 9,04 (s, 1H), 8,44 (d, 1H, J = 1,7 Hz), 8,06 (dd, 1H, J = 3,5 Hz), 7,83 (dd, 1H, J = 2,3 y 9,1 Hz), 7,44 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 7,33 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 6,74 (d, 1H, J = 9,1 Hz), 4,61 (s, 2H), 4,01 (d, 1H, J = 11,7 Hz), 3,88 (t aparente, 2H, J = 12,1 Hz), 3,59-3,41 (m, 6H), 2,71 (t aparente, 1H, J = 11,7 Hz), 2,42 (d, 1H, J = 11,7 Hz), 1,10 (t, 3H, J = 7,0 Hz); LCMS: pureza: 99 %; EM (m/e): 497 (MH⁺)

Ejemplo 103

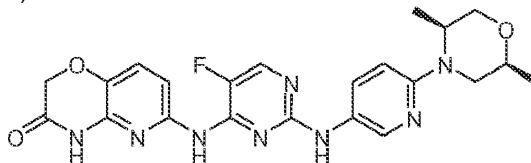
- 20 N4-(2,2-dimetil-3,4-dihidro-3-oxo-2H-pirido[3,2-b][1.4]oxazin-6-il)-N2-[6-(((2R)-2-etoximetilo)morfolino)piridin-3-il]-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina (Compuesto 103)



25 RMN ¹H (DMSO-*d*₆): d 11,05 (s, 1H), 9,24 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,44 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 8,07 (d, 1H, J = 3,5 Hz), 7,85 (dd, 1H, J = 2,0 y 9,1 Hz), 7,44 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 7,33 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 6,72 (d, 1H, J = 9,1 Hz), 4,01 (d, 1H, J = 12,3 Hz), 3,88 (t aparente, 2H, J = 12,3 Hz), 3,61-3,41 (m, 6H), 2,71 (t aparente, 1H, J = 11,7 Hz), 2,43 (d, 1H, J = 11,7 Hz), 1,41 (s, 6H), 1,10 (t, 3H, J = 7,0 Hz); LCMS: pureza: 99 %; EM (m/e): 525 (MH⁺)

Ejemplo 104

30 *rac*-N4-(3,4-dihidro-3-oxo-2H-pirido[3,2-b][1.4]oxazin-6-il)-N2-[6-(2,5-dimetilmorfolino)piridin-3-il]-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina (Compuesto 104)

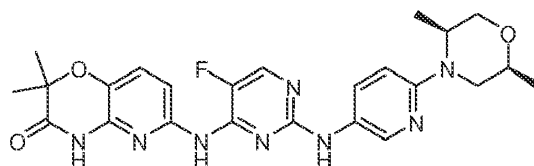


35 RMN ¹H (DMSO-*d*₆): d 11,11 (s, 1H), 9,27 (s, 1H), 9,09 (s, 1H), 8,46(s, 1H), 8,07 (d, 1H, J = 3,5 Hz), 7,84 (d, 1H, J = 9,1 Hz), 7,46 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 7,32 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 6,74 (d, 1H, J = 9,1 Hz), 4,61 (s, 2H), 3,90-3,85 (m, 2H), 3,74-3,71 (m, 1H), 3,30-3,26 (m, 2H), 3,10-3,04 (m, 1H), 1,14 (d, 3H, J = 6,1 Hz), 0,99 (d, 3H, J = 6,1 Hz); LCMS: pureza: 99 %; EM (m/e): 467 (MH⁺)

Ejemplo 105

40 *rac*-N4-(2,2-dimetil-3,4-dihidro-3-oxo-2H-pirido[3,2-b][1.4]oxazin-6-il)-5-N2-[6-(2,5-dimetilmorfolino)piridin-3-il]-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina (Compuesto 105)

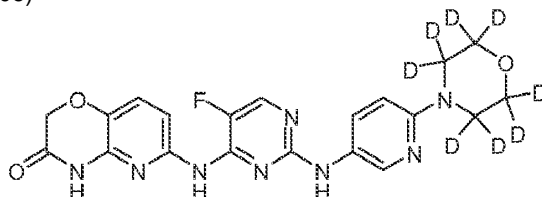
45



5 RMN ¹H (DMSO-*d*₆): d 11,16 (s, 1H), 9,27 (s, 1H), 9,09 (s, 1H), 8,44(d, 1H, J = 2,3 Hz), 8,07 (d, 1H, J = 3,5 Hz), 7,86 (dd, 1H, J = 2,3 y 9,1 Hz), 7,45 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 7,33 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 6,74 (d, 1H, J = 9,1 Hz), 3,90-3,85 (m, 2H), 3,71-3,68 (m, 1H), 3,30-3,26 (m, 2H), 3,08-3,02(m, 1H), 1,41 (s, 6H), 1,13 (d, 3H, J = 6,1 Hz), 0,99 (d, 3H, J = 6,1 Hz); LCMS: pureza: 99 %; EM (m/e): 495 (MH⁺)

Ejemplo 106

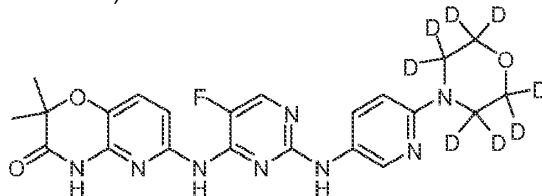
- 10 N4-(3,4-dihidro-3-oxo-2H-pirido[3,2-b][1.4]oxazin-6-il)-5-fluoro-N2-[6-(2,2,3,3,5,5,6,6-*d*₈-morfolino)piridin-3-il]-2,4-pirimidinodiamina (Compuesto 106)



15 RMN ¹H (DMSO-*d*₆): d 11,13 (s, 1H), 9,56 (s, 1H), 9,51 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,16 (d, 1H, J = 3,5 Hz), 8,07 (d, 1H, J = 9,1 Hz), 7,44 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 7,38 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 7,15 (d, 1H, J = 9,1 Hz), 4,62 (s, 2H); LCMS: pureza: 99 %; EM (m/e): 447 (MH⁺)

Ejemplo 107

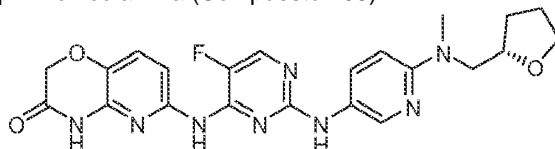
- 20 N4-(2,2-dimetil-3,4-dihidro-3-oxo-2H-pirido[3,2-b][1.4]oxazin-6-il)-5-fluoro-N2-[6-(2,2,3,3,5,5,6,6-*d*₈-morfolino)piridin-3-il]-2,4-pirimidinodiamina (Compuesto 107)



25 RMN ¹H (DMSO-*d*₆): d 11,02 (s, 1H), 9,22 (s, 1H), 9,03 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,07 (d, 1H, J = 3,5 Hz), 7,83 (d, 1H, J = 9,1 Hz), 7,45 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 7,34 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 6,73 (d, 1H, J = 9,1 Hz), 1,41 (s, 6H); LCMS: pureza: 99 %; EM (m/e): 475 (MH⁺)

Ejemplo 108

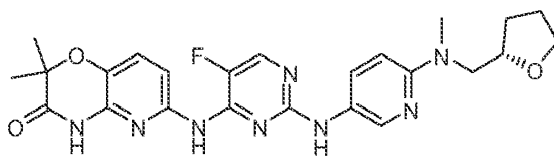
- 30 N4-(3,4-dihidro-3-oxo-2H-pirido[3,2-b][1.4]oxazin-6-il)-5-fluoro-N2-[6-(((S)-metil(tetrahidrofurano-2-ilo)metilo)amino)piridin-3-il]-2,4-pirimidinodiamina (Compuesto 108)



35 RMN ¹H (DMSO-*d*₆): d 11,12 (s, 1H), 9,24 (s, 1H), 9,04 (s, 1H), 8,44 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 8,06 (d, 1H, J = 3,5 Hz), 7,79 (d, 1H, J = 2,3 y 9,1 Hz), 7,49 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 7,33 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 6,69 (d, 1H, J = 9,1 Hz), 4,61 (s, 2H), 4,02-3,90 (m, 1H), 3,75 (ct, 1H, J = 7,0 Hz), 3,65-3,42 (m, 3H), 3,01 (s, 3H), 1,92-1,75 (m, 3H), 1,53-1,45 (m, 1H); LCMS: pureza: 99 %; EM (m/e): 497 (MH⁺)

Ejemplo 109

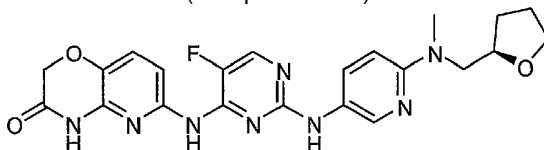
- 40 N4-(2,2-dimetil-3,4-dihidro-3-oxo-2H-pirido[3,2-b][1.4]oxazin-6-il)-5-fluoro-N2-[6-(((S)-metil(tetrahidrofurano-2-ilo)metilo)amino)piridin-3-il]-2,4-pirimidinodiamina (Compuesto 109)



5 RMN ¹H (DMSO-*d*₆): d 11,10 (s, 1H), 9,40 (s, 1H), 9,30 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,14 (d, 1H, J = 3,5 Hz), 8,05 (d, 1H, J = 9,1 Hz), 7,51 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 7,37 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 7,10 (d, 1H, J = 9,1 Hz), 4,03-3,90 (m, 1H), 3,75 (ct, 1H, J = 7,0 Hz), 3,65-3,51 (m, 3H), 3,11 (s, 3H), 1,96-1,76 (m, 3H), 1,52-1,45 (m, 1H), 1,41 (s, 6H); LCMS: pureza: 99 %; EM (m/e): 467 (MH⁺)

Ejemplo 110

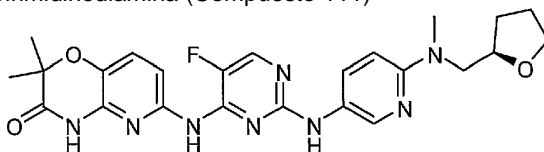
10 N4-(3,4-dihidro-3-oxo-2H-pirido [3,2-b] [1.4]oxazin-6-il)-5-fluoro-N2-[6-(((R)-metil(tetrahidrofurano-2-ilo)metilo)amino)piridin-3-il]-2,4-pirimidinodiamina (Compuesto 110)



15 RMN ¹H (DMSO-*d*₆): d 11,12 (s, 1H), 9,24 (s, 1H), 9,04 (s, 1H), 8,44 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 8,06 (d, 1H, J = 3,5 Hz), 7,79 (d, 1H, J = 2,3 y 9,1 Hz), 7,49 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 7,33 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 6,69 (d, 1H, J = 9,1 Hz), 4,61 (s, 2H), 4,02-3,90 (m, 1H), 3,75 (ct, 1H, J = 7,0 Hz), 3,65-3,42 (m, 3H), 3,01 (s, 3H), 1,92-1,75 (m, 3H), 1,53-1,45 (m, 1H); LCMS: pureza: 99 %; EM (m/e): 497 (MH⁺)

Ejemplo 111

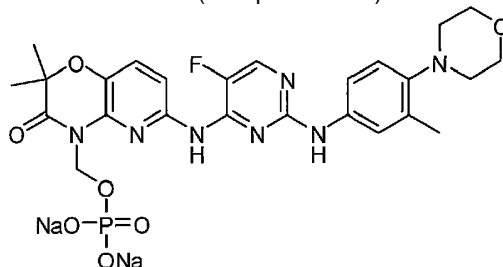
20 N4-(2,2-dimetil-3,4-dihidro-3-oxo-2H-pirido[3,2-b][1.4]oxazin-6-il)-5-fluoro-N2-[6-(((R)-metil(tetrahidrofurano-2-ilo)metilo)amino)piridin-3-il]-2,4-pirimidinodiamina (Compuesto 111)



25 RMN ¹H (DMSO-*d*₆): d 11,10 (s, 1H), 9,40 (s, 1H), 9,30 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,14 (d, 1H, J = 3,5 Hz), 8,05 (d, 1H, J = 9,1 Hz), 7,51 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 7,37 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 7,10 (d, 1H, J = 9,1 Hz), 4,03-3,90 (m, 1H), 3,75 (ct, 1H, J = 7,0 Hz), 3,65-3,51 (m, 3H), 3,11 (s, 3H), 1,96-1,76 (m, 3H), 1,52-1,45 (m, 1H), 1,41 (s, 6H); LCMS: pureza: 99 %; EM (m/e): 495 (MH⁺)

30 Ejemplo 112 (Referencia):

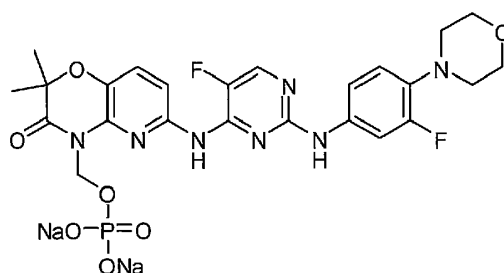
N4-(2,2-dimetil-3,4-dihidro-4-[(dihidrógeno fosfonoxi)metil]-3-oxo-2H-pirido[3,2-b][1.4]oxazin-6-il)-5-fluoro-N2-(3-metil-4-morfolinofenil)-2,4-pirimidinodiamina disodium salt (Compuesto 112)



35 RMN ¹H (D₂O): d 7,67 (d, 1H, J = 3,5 Hz), 7,42 (d, 1H, J = 9,1 Hz), 6,94 (s, 1H), 6,82 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 6,68 (d, 1H, J = 9,1 Hz), 6,44 (d, 1H, J = 9,3 Hz), 5,49 (s aparente, 2H), 3,75 (s aparente, 4H), 2,71 (s aparente, 4H), 1,33 (s, 6H). LCMS: pureza: 99 %; EM (m/e): 590 (MH⁺-2Na+2H)

40 Ejemplo 113 (Referencia):

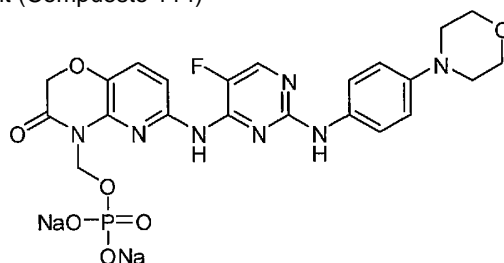
N4-(2,2-dimetil-3,4-dihidro-4-[(dihidrógeno fosfonoxi)metil]-3-oxo-2H-pirido[3,2-b][1.4]oxazin-6-il)-5-fluoro-N2-(3-fluoro-4-morfolinofenil)-2,4-pirimidinodiamina disodium salt (Compuesto 113)



5 RMN ¹H (D₂O): d 7,63 (d, 1H, J = 3,5 Hz), 7,32-7,28 (m, 1H), 6,98 (d, 1H, J = 12 Hz), 6,74 (d, 1H, J = 9,1 Hz), 6,65 (m, 2H), 5,49 (s aparente, 2H), 3,75 (s aparente, 4H), 2,81 (s aparente, 4H), 1,33 (s, 6H). LCMS: pureza: 99 %; EM (m/e): 594 (MH⁺+2Na+2H)

Ejemplo 114 (Referencia):

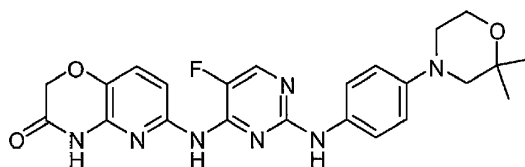
10 N4-(3,4-dihidro-4-[(dihidrógeno fosfonoxi)metil]-3-oxo-2H-pirido[3,2-b][1.4]oxazin-6-il)-5-fluoro-N2-(4-morfolinofenil)-2,4-pirimidinodiamina disodium salt (Compuesto 114)



15 RMN ¹H (D₂O): d 7,59 (d, 1H, J = 3,5 Hz), 7,29 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 6,93 (d, 2H, J = 8,5 Hz), 6,70 (d, 2H, J = 8,5 Hz), 6,64 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 5,47 (s aparente, 2H), 4,40 (s aparente, 2H), 3,73 (s aparente, 4H), 2,86 (s aparente, 4H). LCMS: pureza: 99 %; EM (m/e): 548 (MH⁺+2Na+2H)

Ejemplo 115 (Referencia):

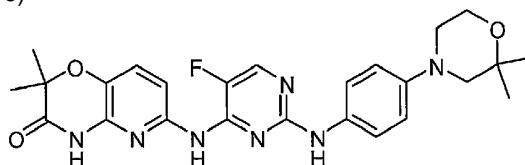
20 N4-(3,4-dihidro-3-oxo-2H-pirido[3,2-b][1.4]oxazin-6-il)-N2-[4-(2,2-dimetilmorfolino)fenil]-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina (Compuesto 115)



25 RMN ¹H (DMSO-d₆): d 11,12 (s, 1H), 9,11 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,06 (d, 1H, J = 3,5 Hz), 7,55 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 7,45 (d, 2H, J = 9,1 Hz), 7,34 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 6,79 (d, 2H, J = 9,1 Hz), 4,61 (s, 2H), 3,73-3,70 (m, 2H), 2,93-2,90 (m, 2H), 2,80 (s, 2H), 1,21 (s, 6H); LCMS: pureza: 99 %; EM (m/e): 466 (MH⁺)

Ejemplo 116 (Referencia):

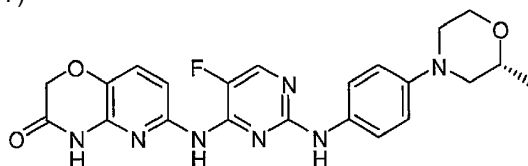
30 N4-(2,2-dimetil-3,4-dihidro-3-oxo-2H-pirido[3,2-b][1.4]oxazin-6-il)-N2-[4-(2,2-dimetilmorfolino)fenil]-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina (Compuesto 116)



35 RMN ¹H (DMSO-d₆): d 11,09 (s, 1H), 9,15 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,06 (d, 1H, J = 3,5 Hz), 7,50 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 7,47 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 7,37 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 6,78 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 3,73-3,70 (m, 2H), 2,92-2,89 (m, 2H), 2,78 (s, 2H), 1,41 (s, 6H), 1,21 (s, 6H); LCMS: pureza: 99 %; EM (m/e): 494 (MH⁺)

Ejemplo 117 (Referencia):

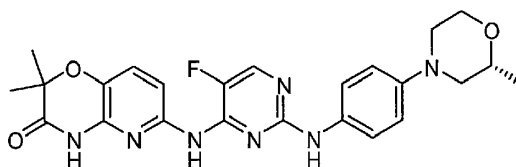
N4-(3,4-dihidro-3-oxo-2H-pirido[3,2-b][1.4]oxazin-6-il)-5-fluoro-N2-[4-((2R)-2-metilmorfolino)fenil]-2,4-pirimidinodiamina (Compuesto 117)



5 RMN ¹H (DMSO-*d*₆): d 11,12 (s, 1H), 9,11 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,06 (d, 1H, J = 3,5 Hz), 7,57 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 7,46 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 7,35 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 6,81 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 4,62 (s, 2H), 3,86 (dd, 1H, J = 2,1 y 10,5 Hz), 3,64-3,57 (m, 2H), 3,44 (d, 1H, J = 11,4 Hz), 3,34 (d, 1H, J = 11,4 Hz), 2,55 (dt, 1H, J = 2,4 y 11,4 Hz), 2,23 (t, 1H, J = 11,4 Hz), 1,12 (d, 2H, J = 6,3 Hz); LCMS: pureza: 96 %; EM (m/e): 452 (MH⁺)

10 Ejemplo 118 (Referencia):

N4-(2,2-dimetil-3,4-dihidro-3-oxo-2H-pirido[3,2-b][1.4]oxazin-6-il)-5-fluoro-N2-[4-((2R)-2-metilmorfolino)fenil]-2,4-pirimidinodiamina (Compuesto 118)

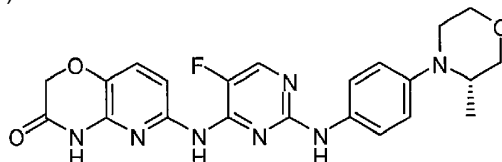


15 RMN ¹H (DMSO-*d*₆): d 11,08 (s, 1H), 9,13 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,06 (d, 1H, J = 3,5 Hz), 7,52 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 7,46 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 7,36 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 6,80 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 3,86 (dd, 1H, J = 2,1 y 10,5 Hz), 3,64-3,57 (m, 2H), 3,42 (d, 1H, J = 11,4 Hz), 3,34 (d, 1H, J = 11,4 Hz), 2,55 (dt, 1H, J = 2,4 y 11,4 Hz), 2,22 (t, 1H, J = 11,4 Hz), 1,41 (s, 6H), 1,12 (d, 2H, J = 6,3 Hz); LCMS: pureza: 98 %; EM (m/e): 480 (MH⁺)

20

Ejemplo 119 (Referencia):

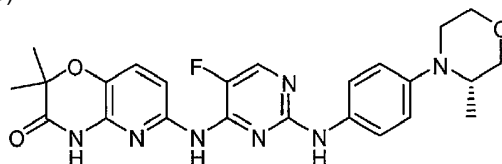
25 N4-(3,4-dihidro-3-oxo-2H-pirido[3,2-b][1.4]oxazin-6-il)-5-fluoro-N2-[4-((3S)-3-metilmorfolino)fenil]-2,4-pirimidinodiamina (Compuesto 119)



30 RMN ¹H (DMSO-*d*₆): d 11,12 (s, 1H), 9,11 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,06 (d, 1H, J = 3,5 Hz), 7,56 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 7,46 (d, 2H, J = 9,1 Hz), 7,33 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 6,81 (d, 2H, J = 9,1 Hz), 4,61 (s, 2H), 3,84 (d, 1H, J = 10,5 Hz), 3,71 (d, 1H, J = 10,5 Hz), 3,60 (m, 3H), 2,97-2,91 (m, 2H), 0,89 (d, 2H, J = 6,4 Hz); LCMS: pureza: 96 %; EM (m/e): 452 (MH⁺)

Ejemplo 120 (Referencia):

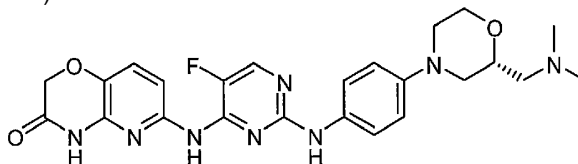
35 N4-(2,2-dimetil-3,4-dihidro-3-oxo-2H-pirido[3,2-b][1.4]oxazin-6-il)-5-fluoro-N2-[4-((3S)-3-metilmorfolino)fenil]-2,4-pirimidinodiamina (Compuesto 120)



40 RMN ¹H (DMSO-*d*₆): d 11,08 (s, 1H), 9,13 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,06 (d, 1H, J = 3,5 Hz), 7,52 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 7,46 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 7,36 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 6,80 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 3,84 (d, 1H, J = 10,5 Hz), 3,71 (d, 1H, J = 10,5 Hz), 3,60 (m, 3H), 2,97-2,91 (m, 2H), 0,89 (d, 2H, J = 6,4 Hz), 1,41 (s, 6H), 0,89 (d, 2H, J = 6,3 Hz); LCMS: pureza: 98 %; EM (m/e): 480 (MH⁺)

45 Ejemplo 121 (Referencia):

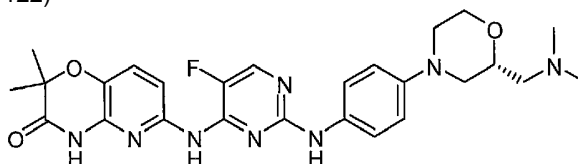
rac-N4-(3,4-dihidro-3-oxo-2H-pirido[3,2-b][1.4]oxazin-6-il)-N2-[4-((2-dimetilaminometilo)morfolino)fenil]-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina (Compuesto 121)



5 RMN ¹H (DMSO-*d*₆): d 11,11 (s, 1H), 9,11 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,06 (d, 1H, J = 3,5 Hz), 7,56 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 7,46 (d, 2H, J = 9,1 Hz), 7,34 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 6,80 (d, 2H, J = 9,1 Hz), 4,61 (s, 2H), 3,89 (d, 1H, J = 9,6 Hz), 3,64-3,57 (m, 2H), 3,43 (d, 1H, J = 12,3 Hz), 3,35 (d, 1H, J = 12,3 Hz), 2,60-2,53 (m, 1H), 2,32-2,28 (m, 3H), 2,16 (s, 6H); LCMS: pureza: 95 %; EM (m/e): 495 (MH⁺)

10 Ejemplo 122 (Referencia):

N4-(2,2-dimetil-3,4-dihidro-3-oxo-2H-pirido[3,2-b][1.4]oxazin-6-il)-N2-[4-((3S)-3-metilmorfolino)fenil]-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina (Compuesto 122)

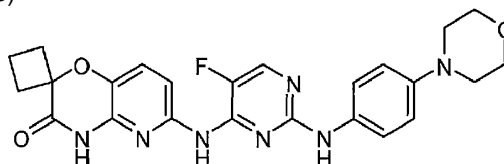


15 RMN ¹H (DMSO-*d*₆): d 11,09 (s, 1H), 9,14 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,06 (d, 1H, J = 3,5 Hz), 7,51 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 7,47 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 7,35 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 6,78 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 3,89 (d, 1H, J = 11,7 Hz), 3,64-3,57 (m, 2H), 3,43 (d, 1H, J = 11,4 Hz), 3,35 (d, 1H, J = 11,4 Hz), 2,60-2,53 (m, 1H), 2,34-2,24 (m, 3H), 2,16 (s, 6H), 1,42 (s, 6H); LCMS: pureza: 95 %; EM (m/e): 523 (MH⁺)

20

Ejemplo 123 (Referencia):

5-Fluoro-N2-(4-morfolinofenil)-N4-(3'-oxo-3',4'-dihidrospiro[ciclobutano-1,2'-pirido[3,2-b][1.4]oxazina]-6-il)-2,4-pirimidinodiamina (Compuesto 123)



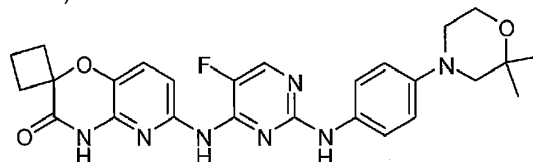
25

RMN ¹H (DMSO-*d*₆): d 11,10 (s, 1H), 9,16 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,06 (d, 1H, J = 3,2 Hz), 7,53 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 7,47 (d, 2H, J = 9,1 Hz), 7,42 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 6,81 (d, 2H, J = 9,1 Hz), 3,72-3,69 (m, 4H), 3,00-2,97 (m, 4H), 2,50-2,49 (m, 2H), 2,30-2,20 (ct ap., 2H, J = 9,4 Hz), 1,93-1,77 (m, 2H); LCMS: pureza: 92 %; EM (m/e): 478 (MH⁺)

30

Ejemplo 124 (Referencia):

N2-[4-(2,2-Dimetilmorfolino)fenil]-5-fluoro-N4-(3'-oxo-3',4'-dihidrospiro[ciclobutano-1,2'-pirido[3,2-b][1.4]oxazina]-6-il)-2,4-pirimidinodiamina (Compuesto 124)



35

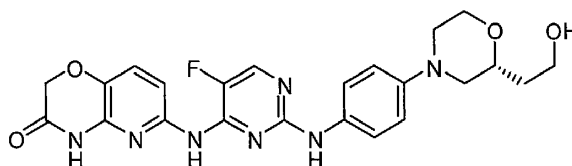
RMN ¹H (DMSO-*d*₆): d 11,11 (s, 1H), 9,18 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,06 (d, 1H, J = 3,2 Hz), 7,47-7,40 (m, 4H), 6,78 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 3,73-3,70 (m, 4H), 2,91-2,89 (m, 4H), 2,50-2,49 (m, 2H), 2,30-2,20 (ct ap., 2H, J = 9,4 Hz), 1,93-1,77 (m, 2H), 1,21 (s, 6H); LCMS: pureza: 91 %; EM (m/e): 506 (MH⁺)

40

Ejemplo 125 (Referencia):

N4-(3,4-dihidro-3-oxo-2H-pirido[3,2-b][1.4]oxazin-6-il)-5-fluoro-N2-[4-((2-hidroxietilo)morfolino)fenil]-2,4-pirimidinodiamina (Compuesto 125)

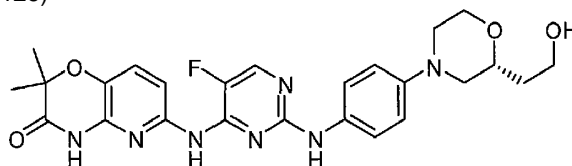
45



5 RMN ¹H (DMSO-*d*₆): d 11,15 (s, 1H), 9,17 (s, 1H), 9,01 (s, 1H), 8,06 (d, 1H, J = 3,5 Hz), 7,56 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 7,46 (d, 2H, J = 9,1 Hz), 7,35 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 6,82 (d, 2H, J = 9,1 Hz), 4,61 (s, 2H), 4,46 (t, 1H, J = 4,9 Hz), 3,87 (d, 1H, J = 11,1 Hz), 3,61-3,37 (m, 6H), 2,56 (t, 1H, J = 11,1 Hz), 2,28 (t, 1H, J = 11,1 Hz), 1,59 (ct, 2H, J = 6,4 Hz); LCMS: pureza: 96 %; EM (m/e): 482 (MH⁺)

Ejemplo 126 (Referencia):

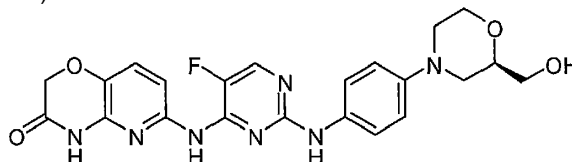
- 10 N4-(2,2-dimetil-3,4-dihidro-3-oxo-2H-pirido[3,2-b][1.4]oxazin-6-il)-5-fluoro-N2-[4-((2-hidroxi)etilo)morfolino]fenil]-2,4-pirimidinodiamina (Compuesto 126)



15 RMN ¹H (DMSO-*d*₆): d 11,10 (s, 1H), 9,15 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,06 (d, 1H, J = 3,5 Hz), 7,52 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 7,46 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 7,36 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 6,80 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 4,46 (t, 1H, J = 4,9 Hz), 3,88 (d, 1H, J = 11,1 Hz), 3,61-3,38 (m, 6H), 2,54 (t, 1H, J = 11,1 Hz), 2,26 (t, 1H, J = 11,1 Hz), 1,59 (ct, 2H, J = 6,4 Hz), 1,41 (s, 6H); LCMS: pureza: 98 %; EM (m/e): 510 (MH⁺)

Ejemplo 127 (Referencia):

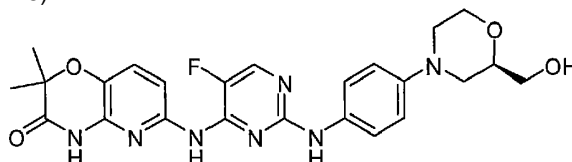
- 20 N4-(3,4-dihidro-3-oxo-2H-pirido[3,2-b][1.4]oxazin-6-il)-5-fluoro-N2-[4-((2-hidroxi)metilo)morfolino]fenil]-2,4-pirimidinodiamina (Compuesto 127)



- 25 RMN ¹H (DMSO-*d*₆): d 11,14 (s, 1H), 9,15 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,06 (d, 1H, J = 3,5 Hz), 7,56 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 7,46 (d, 2H, J = 9,1 Hz), 7,35 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 6,82 (d, 2H, J = 9,1 Hz), 4,74 (s a, 1H), 4,61 (s, 2H), 3,90 (d, 1H, J = 11,1 Hz), 3,64-3,38 (m, 5H), 2,56 (t, 1H, J = 11,1 Hz), 2,31 (t, 1H, J = 11,1 Hz); LCMS: pureza: 96 %; EM (m/e): 468 (MH⁺)

- 30 Ejemplo 128 (Referencia):

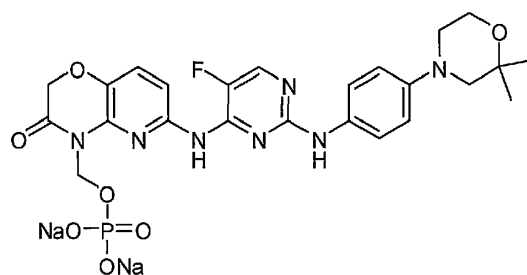
N4-(2,2-dimetil-3,4-dihidro-3-oxo-2H-pirido[3,2-b][1.4]oxazin-6-il)-5-fluoro-N2-[4-((2-hidroxi)metilo)morfolino]fenil]-2,4-pirimidinodiamina (Compuesto 128)



35 RMN ¹H (DMSO-*d*₆): d 11,10 (s, 1H), 9,15 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,06 (d, 1H, J = 3,5 Hz), 7,52 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 7,46 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 7,36 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 6,80 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 4,74 (s a, 1H), 3,90 (d, 1H, J = 11,1 Hz), 3,64-3,36 (m, 5H), 2,56 (t, 1H, J = 11,1 Hz), 2,30 (t, 1H, J = 11,1 Hz), 1,41 (s, 6H); LCMS: pureza: 98 %; EM (m/e): 496 (MH⁺)

- 40 Ejemplo 129 (Referencia):

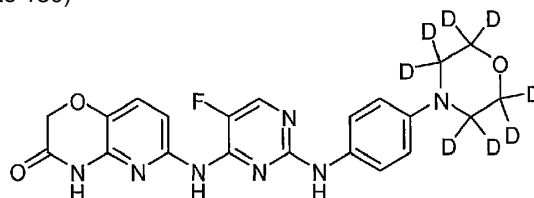
45 N4-(3,4-dihidro-4-[(dihidrógeno fosfonoxi)metil]-3-oxo-2H-pirido[3,2-b][1.4]oxazin-6-il)-5-fluoro-N2-[4-(2,2-dimetilmorfolino)fenil]-2,4-pirimidinodiamina disodium salt (Compuesto 129)



RMN ^1H (D_2O): d 7,57 (s, 1H), 7,24 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 6,87 (d, 2H, J = 7,9 Hz), 6,59 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 6,50 (d, 2H, J = 7,9 Hz), 5,44 (s, 2H), 3,71 (s, 2H), 2,75 (s, 2H), 2,63 (s, 2H), 1,16 (s, 6H). LCMS: pureza: 99 %; EM (m/e): 576 ($\text{MH}^+ - 2\text{Na} + 2\text{H}$)

Ejemplo 130 (Referencia):

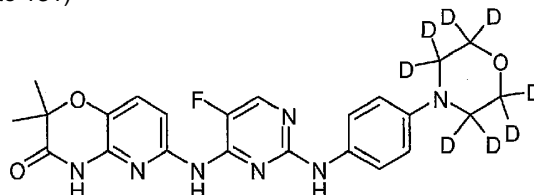
N4-(2,2-dimetil-3,4-dihidro-3-oxo-2H-pirido[3,2-b][1.4]oxazin-6-il)-5-fluoro-N2-[4-(2,2,3,3,5,5,6,6- d_8 -morfolino)fenil]-2,4-pirimidinodiamina (Compuesto 130)



RMN ^1H ($\text{DMSO}-d_6$): d 11,13 (s, 1H), 9,12 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,06 (d, 1H, J = 3,5 Hz), 7,57 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 7,46 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 7,35 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 6,80 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 4,62 (s, 2H); LCMS: pureza: 97 %; EM (m/e): 446 (MH^+)

Ejemplo 131 (Referencia):

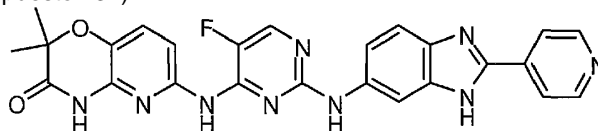
N4-(2,2-dimetil-3,4-dihidro-3-oxo-2H-pirido[3,2-b][1.4]oxazin-6-il)-5-fluoro-N2-[4-(2,2,3,3,5,5,6,6- d_8 -morfolino)fenil]-2,4-pirimidinodiamina (Compuesto 131)



RMN ^1H ($\text{DMSO}-d_6$): d 11,09 (s, 1H), 9,11 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,06 (d, 1H, J = 3,5 Hz), 7,56 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 7,46 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 7,36 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 6,80 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 1,41 (s, 6H); LCMS: pureza: 93 %; EM (m/e): 474 (MH^+)

Ejemplo 132 (Referencia):

N4-(2,2-dimetil-3,4-dihidro-3-oxo-2H-pirido[3,2-b][1.4]oxazin-6-il)-5-fluoro-N2-[2-(piridin-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-6-il]-2,4-pirimidinodiamina (Compuesto 132)



RMN ^1H ($\text{DMSO}-d_6$): δ 8,71 (d, 1H, J = 5,1 Hz), 8,11 (m, 4H), 7,72 (m, 1H), 7,41 (m, 4H), 1,41 (s, 6H); LCMS: pureza: 99 %; EM (m/e): 498 (MH^+)

Ejemplo 133 (Referencia):

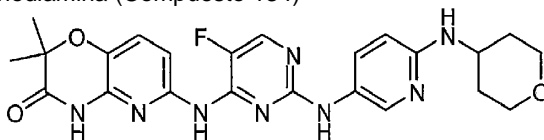
N4-(2,2-dimetil-3,4-dihidro-3-oxo-2H-pirido[3,2-b][1.4]oxazin-6-il)-5-fluoro-N2-(isoquinolin-7-il)-2,4-pirimidinodiamina (Compuesto 133)



Una mezcla de 1,6 g de 2-cloro-5-fluoro-N4-[2,2-dimetil-3,4-dihidro-3-oxo-pirido[3,2-b][1.4]oxazin-6-il]-4-pirimidinamina, 800 mg de 7-aminoisquinolina, 320 mg de acetato de paladio, 320 mg de rac-Binap y 3,68 g de carbonato de cesio en 32 ml de 1,4-dioxano y 8 ml de NMP se calentó a reflujo a 100 °C durante toda la noche en atmósfera de argón. La reacción se enfrió, se diluyó con CH₂Cl₂/MeOH y se filtró. El filtrado se diluyó con agua y la fase orgánica se evaporó para dar el producto en bruto que se disolvió en acetona/MeOH y se evaporó sobre gel de sílice. El material se purificó por cromatografía ultrarrápida eluyendo isocráticamente con una solución de CH₂Cl₂/amoníaco 2 N en MeOH 15:1 para producir 330 mg del compuesto del título. ¹H RMN (DMSO-d₆): δ 8,91 (s,1H), 8,48 (s,1H), 8,28 (d, 1H), J = 5,4 Hz), 8,16 (d, 1H, J = 2,1 Hz), 7,82 (m, 2H), 7,68 (d, 1H, J = 6 Hz), 7,51 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 7,30 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 1,43(s, 6H); LCMS: pureza: 99 %; EM (m/e): 432 (MH⁺)

Ejemplo 134

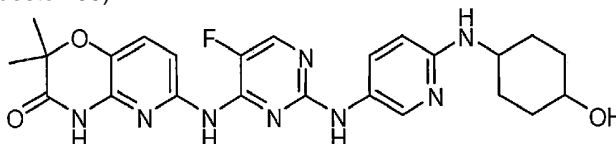
15 N4-(2,2-dimetil-3,4-dihidro-3-oxo-2H-pirido[3,2-b][1.4] oxazin-6-il)-5-fluoro-N2-(6-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)piridin-3-ilo)-2,4-pirimidinodiamina (Compuesto 134)



20 RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) 11,1 (s, 1H), 9,14 (m, 1H), 8,81 (m, 1H), 8,19 (m, 2H), 8,01 (m, 1H), 7,51 (m, 2H), 7,27 (m, 1H), 6,38 (m, 1H), 6,11 (m, 1H), 3,82 (m, 2H), 3,68 (m, 2H), 1,83 (m, 1H), 1,38 (m, 10H) ppm; EM (ES) 481,1 (M+H)

Ejemplo 135 (Referencia):

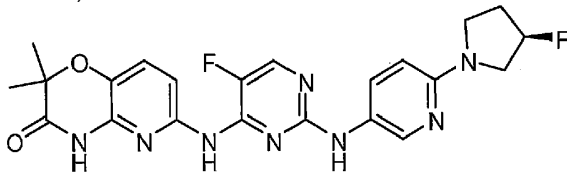
25 N4-(2,2-dimetil-3,4-dihidro-3-oxo-2H-pirido[3,2-b][1.4]oxazin-6-il)-5-fluoro-N2-[4-(4-hidroxiciclohexilo)aminopirid-3-il]-2,4-pirimidinodiamina (Compuesto 135)



30 RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) 11,1 (s, 1H), 9,41 (m, 2H), 8,40 (m, 1H), 8,14 (m, 2H), 7,52 (m, 1H), 7,39 (m, 1H), 6,95 (m, 1H), 5,50 (m, 1H), 3,49 (m, 3H), 2,22 (m,3H), 1,41 (s, 6H) ppm; EM (ES) 469,1 (M+H)

Ejemplo 136

(R)-N4-(2,2-dimetil-3,4-dihidro-3-oxo-2H-pirido[3,2-b][1.4]oxazin-6-il)-5-fluoro-N2-[6-(3-fluoropirrolidin-1-ilo)pirid-3-il]-2,4-pirimidinodiamina (Compuesto 136)

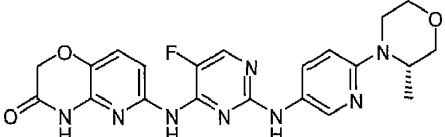
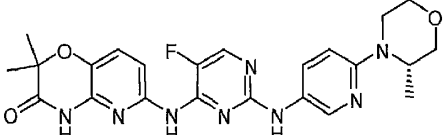
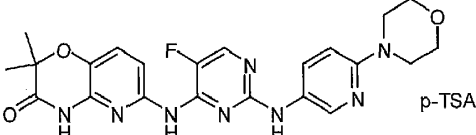
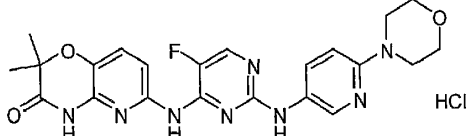
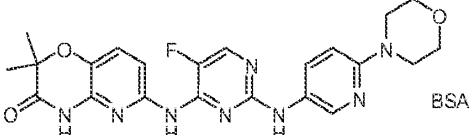
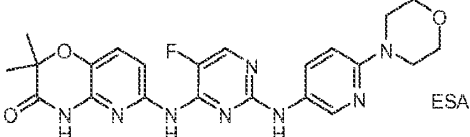
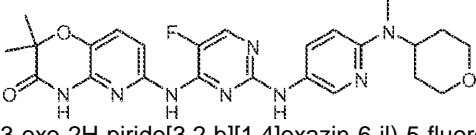
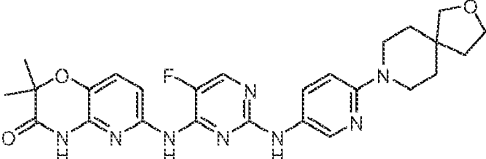
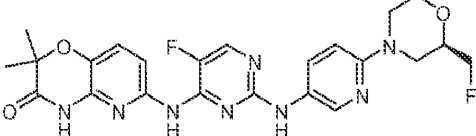


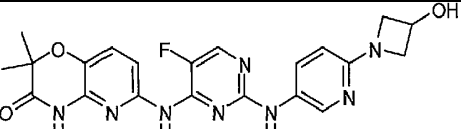
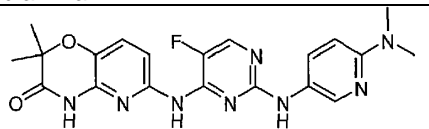
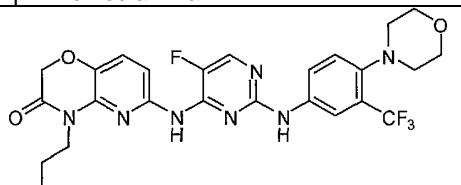
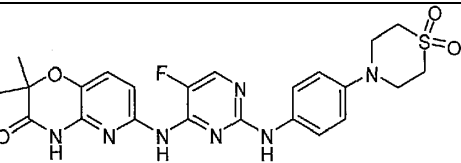
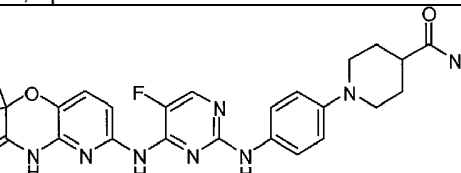
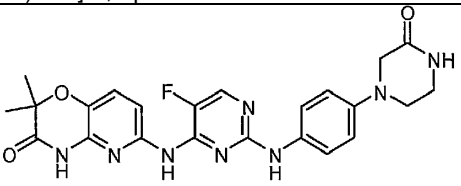
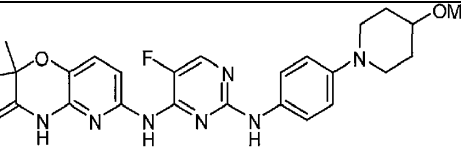
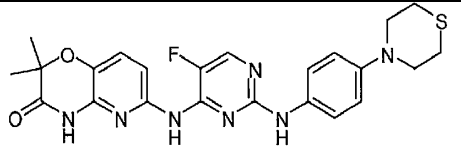
35 RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) 11,1 (s, 1H), 9,12 (m, 1H), 8,77 (m, 1H), 8,16 (m, 1H), 8,00 (m, 1H), 7,51 (m, 2H), 7,25 (m, 1H), 6,40 (m, 1H), 6,00 (m, 1H), 4,36 (s a, 1H), 3,66 (m,2H), 1,56 (m, 8H), 1,41 (s, 6H) ppm; EM (ES) 495,1 (M+H)

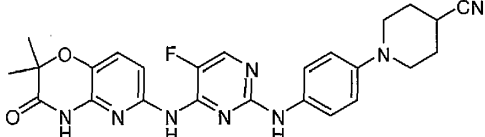
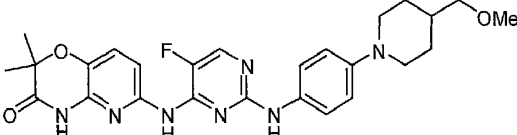
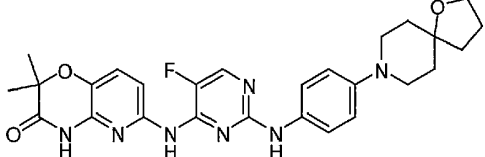
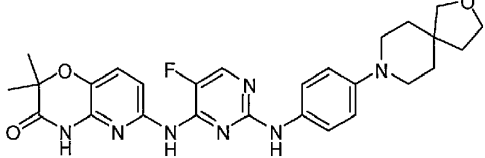
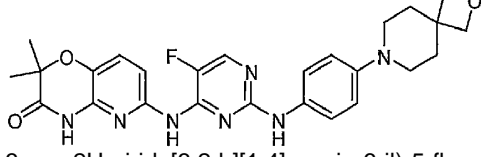
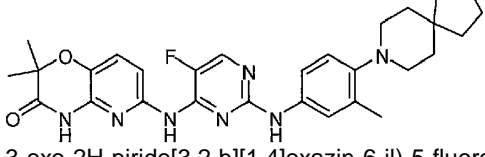
40

Ejemplos 137-159 ("*" indica Ejemplo de Referencia)

N.º de compuesto	Estructura Nombre químico
------------------	------------------------------

N.º de compuesto	Estructura Nombre químico
137	 <p>N4-(2,2-dimetil-3,4-dihidro-3-oxo-2H-pirido[3,2-b][1.4]oxazin-6-il)-5-fluoro-N2-[6-((3S)-3-metilmorfolino)piridin-3-il]-2,4-pirimidinodiamina</p>
138	 <p>N4-(2,2-dimetil-3,4-dihidro-3-oxo-2H-pirido[3,2-b][1.4]oxazin-6-il)-5-fluoro-N2-[6-((3S)-3-metilmorfolino)piridin-3-il]-2,4-pirimidinodiamina</p>
139	 <p>Sal de ácido p-toluensulfónico de N4-(2,2-dimetil-3,4-dihidro-3-oxo-2H-pirido[3,2-b][1.4]oxazin-6-il)-5-fluoro-N2-[6-morfolinopiridin-3-il]-2,4-pirimidinodiamina</p>
140	 <p>Sal de ácido clorhídrico de N4-(2,2-dimetil-3,4-dihidro-3-oxo-2H-pirido[3,2-b][1.4]oxazin-6-il)-5-fluoro-N2-[6-morfolinopiridin-3-il]-2,4-pirimidinodiamina</p>
141	 <p>Sal de ácido bencensulfónico de N4-(2,2-dimetil-3,4-dihidro-3-oxo-2H-pirido[3,2-b][1.4]oxazin-6-il)-5-fluoro-N2-[6-morfolinopiridin-3-il]-2,4-pirimidinodiamina</p>
142	 <p>Sal de ácido etansulfónico de N4-(2,2-dimetil-3,4-dihidro-3-oxo-2H-pirido[3,2-b][1.4]oxazin-6-il)-5-fluoro-N2-[6-morfolinopiridin-3-il]-2,4-pirimidinodiamina</p>
143	 <p>N4-(2,2-dimetil-3,4-dihidro-3-oxo-2H-pirido[3,2-b][1.4]oxazin-6-il)-5-fluoro-N2-[6-(metil(tetrahidro-2H-piran-4-ilo)amino)piridin-3-il]-2,4-pirimidinodiamina</p>
144	 <p>N4-(2,2-dimetil-3,4-dihidro-3-oxo-2H-pirido[3,2-b][1.4]oxazin-6-il)-5-fluoro-N2-[6-(2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-ilo)piridin-3-il]-2,4-pirimidinodiamina</p>
145	 <p>N4-(2,2-dimetil-3,4-dihidro-3-oxo-2H-pirido[3,2-b][1.4]oxazin-6-il)-5-fluoro-N2-[6-(2-(2-fluoroetil)amino)piridin-3-il]-2,4-pirimidinodiamina</p>

N.º de compuesto	Estructura Nombre químico
	N4-(2,2-dimetil-3,4-dihidro-3-oxo-2H-pirido[3,2-b][1.4]oxazin-6-il)-5-fluoro-N2-[6-((2R)-2-(fluorometilo)morfolino)piridin-3-il]-2,4-pirimidinodiamina
146	 <p data-bbox="359 510 1423 566">N4-(2,2-dimetil-3,4-dihidro-3-oxo-2H-pirido[3,2-b][1.4]oxazin-6-il)-5-fluoro-N2-[6-(3-hidroxiacetidin-1-ilo)piridin-3-il]-2,4-pirimidinodiamina</p>
147	 <p data-bbox="359 701 1423 745">N4-(2,2-dimetil-3,4-dihidro-3-oxo-2H-pirido[3,2-b][1.4]oxazin-6-il)-5-fluoro-N2-[6-(dimetilamino)piridin-3-il]-2,4-pirimidinodiamina</p>
148 *	 <p data-bbox="359 936 1423 992">N4-(3,4-dihidro-3-oxo-4-propil-2H-pirido[3,2-b][1.4]oxazin-6-il)-5-fluoro-N2-[4-morfolino-3-(trifluorometilo)fenil]-2,4-pirimidinodiamina</p>
149*	 <p data-bbox="359 1160 1423 1205">N4-(2,2-dimetil-3,4-dihidro-3-oxo-2H-pirido[3,2-b][1.4]oxazin-6-il)-5-fluoro-N2-[4-(1,1-dioxidotiomorfolin-4-ilo)fenil]-2,4-pirimidinodiamina</p>
150*	 <p data-bbox="359 1384 1423 1440">N4-(2,2-dimetil-3,4-dihidro-3-oxo-2H-pirido[3,2-b][1.4]oxazin-6-il)-5-fluoro-N2-[4-(4-(aminocarbonilo)piperidin-1-ilo)fenil]-2,4-pirimidinodiamina</p>
151*	 <p data-bbox="359 1630 1423 1675">N4-(2,2-dimetil-3,4-dihidro-3-oxo-2H-pirido[3,2-b][1.4]oxazin-6-il)-5-fluoro-N2-[4-(3-oxopiperazin-1-ilo)fenil]-2,4-pirimidinodiamina</p>
152*	 <p data-bbox="359 1832 1423 1877">N4-(2,2-dimetil-3,4-dihidro-3-oxo-2H-pirido[3,2-b][1.4]oxazin-6-il)-5-fluoro-N2-[4-(4-metoxipiperidin-1-ilo)fenil]-2,4-pirimidinodiamina</p>
153*	 <p data-bbox="359 2033 1423 2072">N4-(2,2-dimetil-3,4-dihidro-3-oxo-2H-pirido[3,2-b][1.4]oxazin-6-il)-5-fluoro-N2-[4-tiomorfolinofenil]-2,4-pirimidinodiamina</p>

N.º de compuesto	Estructura Nombre químico
154*	 <p data-bbox="359 465 1404 517">N4-(2,2-dimetil-3,4-dihidro-3-oxo-2H-pirido[3,2-b][1.4]oxazin-6-il)-5-fluoro-N2-[4-(4-cianopiperidin-1-ilo)fenil]-2,4-pirimidinodiamina</p>
155*	 <p data-bbox="359 667 1244 719">N4-(2,2-dimetil-3,4-dihidro-3-oxo-2H-pirido[3,2-b][1.4]oxazin-6-il)-5-fluoro-N2-[4-(4-(metoximetilo)piperidin-1-ilo)fenil]-2,4-pirimidinodiamina</p>
156*	 <p data-bbox="359 891 1316 943">N4-(2,2-dimetil-3,4-dihidro-3-oxo-2H-pirido[3,2-b][1.4]oxazin-6-il)-5-fluoro-N2-[4-(1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-ilo)fenil]-2,4-pirimidinodiamina</p>
157*	 <p data-bbox="359 1115 1316 1167">N4-(2,2-dimetil-3,4-dihidro-3-oxo-2H-pirido[3,2-b][1.4]oxazin-6-il)-5-fluoro-N2-[4-(2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-ilo)fenil]-2,4-pirimidinodiamina</p>
158*	 <p data-bbox="359 1339 1316 1391">N4-(2,2-dimetil-3,4-dihidro-3-oxo-2H-pirido[3,2-b][1.4]oxazin-6-il)-5-fluoro-N2-[4-(2-oxa-7-azaespiro[3.5]nonan-7-ilo)fenil]-2,4-pirimidinodiamina</p>
159*	 <p data-bbox="359 1563 1396 1592">N4-(2,2-dimetil-3,4-dihidro-3-oxo-2H-pirido[3,2-b][1.4]oxazin-6-il)-5-fluoro-N2-[3-metil-4-(2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-ilo)fenil]-2,4-pirimidinodiamina</p>

Ensayo de liberación de triptasa de los compuestos de los ejemplos

5 Los compuestos son ensayados en cuanto a la inhibición de la activación de mastocitos inducida mediante enlace cruzado con FcγR midiendo la actividad de triptasa liberada tras la desgranulación como sigue:

10 Se cultivaron mastocitos humanos y se diferencian de las células progenitoras negativas CDR8 como se describe en la publicación de la patente de EE.UU nº 2005/0234049, incorporada en la presente memoria descriptiva por referencia. Por ejemplo, se prepararon 65 µl de diversas concentraciones del compuesto a ensayarse en MT (NaCl 137 mM, KCl 2,7 mM, CaCl₂ 1,8 mM, MgCl₂ 1,0 mM, glucosa 5,6 mM, Hepes 20 mM (pH 7,4), albúmina de suero bovino al 0,1% (Sigma A4503)) que contienen 2% de MeOH y 1% DMSO o tampón testigo y se añaden a placas de fondo en V de 96 pocillos por duplicado. Células CHMC (65 µl) sedimentadas y vueltas a poner en suspensión (en MT caliente) se añadieron a cada una de las placas de 96 pocillos, se mezclaron y se incubaron durante 1 hora a 37 °C. Se añadieron 25 µl de 6x de IgG anti-humano de conejo anti-IgG, se purificaron mediante afinidad (Bethyl Laboratories, #A80-105A3), concentración final de 1 µg/ml, a los pocillos del ensayo. Se añadió MT (25 µl) a los pocillos testigos. Después de una incubación de 60 minutos a 37 °C, las células y el debris celular se sedimentan mediante centrifugación a 1000 rpm durante 10 minutos y se midieron los niveles de triptasa y leucotrieno C₄.

ES 2 562 419 T3

Para medir los niveles de triptasa, se transfirieron 25 μ l de material sobrenadante de cada pocillo a una placa de fondo negro de 96 pocillos de nueva aportación, a la que se añadieron 100 μ l de solución de sustrato de triptasa de nueva aportación solution [(Z-Ala-Lys-Arg-AMC2TFA; Enzyme Systems Products, #AMC-246)] 1:2000 en tampón de ensayo de triptasa [Hepes 0,1 M (pH 7,5), 10% de glicerol p/v, heparina 100 μ M (Sigma H-4898) y 0,01% de NaN_3].
5 Después de 30 minutos de incubación a temperatura ambiente, se mide la densidad óptica de las placas a 355 nm/460 nm en un lector de placa espectrofotométrico. La Tabla 1 proporciona los valores IC_{50} .

Los compuestos de la descripción fueron ensayados en cuanto a su capacidad para inhibir la activación de mastocitos inducida por unión de $\text{Fc}\gamma\text{R}$ midiendo la actividad de triptasa liberada tras la desgranulación. Los valores de IC_{50} para el ensayo de triptasa LD se presentan en la tabla 2, en la que "0" es $>100 \mu\text{M}$; "A" es 1-100 μM ; "B" es 0,5-1 μM ; "C" es 0,1-0,5 μM ; y "D" es menos de 0,1 μM :
10

Tabla 2

Compuesto N.º	CHMC de LD Triptasa
Compuesto 58	A
Compuesto 59	C
Compuesto 60	C
Compuesto 61	C
Compuesto 62	B
Compuesto 63	C
Compuesto 64	C
Compuesto 65	C
Compuesto 66	B
Compuesto 67	C
Compuesto 68	C
Compuesto 69	Ø
Compuesto 70	B
Compuesto 71	C
Compuesto 72	C
Compuesto 73	C
Compuesto 74	A
Compuesto 75	A
Compuesto 76	C
Compuesto 77	D
Compuesto 78	A
Compuesto 79	C
Compuesto 80	D
Compuesto 81	C
Compuesto 82	C
Compuesto 83	C
Compuesto 84	C
Compuesto 85	C
Compuesto 86	A
Compuesto 87	C

Compuesto N.º	CHMC de LD Triptasa
Compuesto 88	C
Compuesto 89	C
Compuesto 90	C
Compuesto 91	D
Compuesto 92	D
Compuesto 93	C
Compuesto 94	C
Compuesto 95	C
Compuesto 96	C
Compuesto 97	A
Compuesto 98	B
Compuesto 99	C
Compuesto 100	C
Compuesto 101	C
Compuesto 102	C
Compuesto 103	C
Compuesto 104	C
Compuesto 105	C
Compuesto 106	D
Compuesto 107	D
Compuesto 108	C
Compuesto 109	C
Compuesto 110	A
Compuesto 111	C
Compuesto 112	B
Compuesto 113	A
Compuesto 114	A
Compuesto 115	D
Compuesto 116	D
Compuesto 117	D

Compuesto N.º	CHMC de LD Triptasa
Compuesto 118	D
Compuesto 119	D
Compuesto 120	C
Compuesto 121	D
Compuesto 122	C
Compuesto 123	C
Compuesto 124	A
Compuesto 125	D
Compuesto 126	C
Compuesto 127	D
Compuesto 128	D
Compuesto 129	A
Compuesto 130	D
Compuesto 131	D
Compuesto 132	D
Compuesto 133	D
Compuesto 134	D
Compuesto 135	D
Compuesto 136	D
Compuesto 137	D
Compuesto 138	C
Compuesto 139	B
Compuesto 140	B
Compuesto 141	C
Compuesto 142	C
Compuesto 143	D
Compuesto 144	C
Compuesto 145	D
Compuesto 146	A
Compuesto 147	C

Compuesto N.º	CHMC de LD Triptasa
Compuesto 148	D
Compuesto 149	D
Compuesto 150	C
Compuesto 151	C
Compuesto 152	D
Compuesto 153	A
Compuesto 154	C
Compuesto 155	C
Compuesto 156	C
Compuesto 157	C
Compuesto 158	C
Compuesto 159	B

Ensayo de Syk quinasa de polarización de fluorescencia

- 5 Los compuestos son ensayados en cuanto a la capacidad para inhibir la fosforilación catalizada por Syk quinasa de un sustrato péptido en un ensayo de bioquímico de polarización de fluorescencia con Syk quinasa aislada.

Las soluciones madre del compuesto del ensayo (10 mM) se diluyeron en serie en DMSO partiendo de 2,5 mM y seguidamente se diluyeron adicionalmente hasta la concentración deseada de 50 μ M (5X) para producir una

concentración en DMSO de 2% en tampón de quinasa (HEPES 20 mM, pH 7,4, MgCl₂ 5 mM, MnCl₂ 2 mM, DTT 1 mM, 0,1 mg/ml de gamma-globulina bovina acetilada). El ensayo se lleva a cabo en una placa de bajo volumen de 96 pocillos negra (Molecular Devices #42-000-0117) transfiriendo el compuesto en DMSO a 2% (DMSO al 0,4% final) previamente mezclado con ATP/sustrato (péptido TK2) en tampón de quinasa a temperatura ambiente. Se añade Syk-quinasa (Millipore, #14-314) hasta un volumen de reacción final de 20 µl y seguidamente la reacción se incuba durante 30 minutos a temperatura ambiente. Las condiciones finales de la reacción enzimática son de HEPES 20 mM, pH 7,4, MgCl₂ 4,5 mM, MnCl₂ 2 mM, DTT 1 mM, 0,1 mg/ml de gamma-globulina bovina acetilada (Invitrogen, #P2255), 25 ng de Syk, ATP 2,5 µM, sustrato péptido 5 µM (Biotina- EGPWLLEEEEEAYGWMDf-CONH₂, Anaspec, #60329-1). La reacción se detiene mediante la adición de 20 µl de mezcla de inactivación de PTK que contiene EDTA (10 µM final)/anticuerpo anti-fosfotiroxina (1X final)/trazador de fosfopéptido fluorescente (0,5X final) diluido en tampón de dilución de FP para detener la reacción a un volumen total de µl según las instrucciones del fabricante (Invitrogen). La placa se incuba en la oscuridad durante 30 minutos adicionales a temperatura ambiente y seguidamente se lee en un lector de placas de polarización de fluorescencia Polarion (Tecan). Los datos se convierten en cantidad de fosfopéptido presente usando una curva de calibración generada mediante competición con competidor de fosfopéptido proporcionado en el estuche de ensayo de tiroxina quinasa, Green (Invitrogen, #P2837).

Ensayo de CD63

Los compuestos se ensayan en cuanto a la capacidad de inhibir la desgranulación de basófilos inducida por alérgenos. Se usa en este ensayo el estuche BASOTEST® (Orpegen Pharma GmbH, #10-0500). En un tubo FACS de 5 ml se incuban 150 µl de sangre completa heparinizada, 25 µl de solución de compuesto de ensayo (en DMSO) a temperatura ambiente durante 30-60 minutos. Para inducir la desgranulación se añaden 20 µl de tampón de estimulación (reactivo B) y el tubo se incuba durante 10 minutos en un baño de agua a 37 °C. Seguidamente se añaden 100 µl anti-IgE (2 µg/ml), o se añaden 100 l de solución de lavado (reactivo A) (es decir, un testigo negativo). El tubo se incuba durante 20 minutos en un baño de agua a 37 °C. La desgranulación se detiene seguidamente mediante incubación sobre hielo durante 5 minutos. Se añaden 20 µl de reactivo de tinción (reactivo F) y el tubo se incuba sobre hielo en la oscuridad durante 20 minutos. Se añaden 2 ml solución de lisado a temperatura ambiente y el tubo se incuba a temperatura ambiente durante 10 minutos. Los tubos se centrifugan a 4 °C durante 5 minutos a 1600 rpm y la materia sobrenadante se desecha. Se añaden 3 ml de solución de lavado (reactivo A) y los tubos se centrifugan a 4 °C durante 5 minutos a 1600 rpm y la materia sobrenadante se desecha. Se añaden 200 µl de solución de lavado al sedimento celular restante y las muestras se incuban sobre hielo en la oscuridad hasta el análisis (en 2 h). Se realiza el análisis usando citometría de flujo a 488 nm usando las condiciones especificadas en las instrucciones del estuche de ensayo BASOTEST® para determinar el porcentaje de granulocitos basófilos activados.

Ensayo bioquímico VEGFR

Los compuestos se ensayan en cuanto a la capacidad para inhibir VEGF2 en un ensayo ELISA. Placas de 96 pocillos NUNC MAXISORP (#436110) se revisten 0,01 mg/ml de NeutrAvidin en 1x PBS (100 µl/pocillo) durante 18-24 h a 4 °C. Las placas se lavan seguidamente con 1x PBST usando lavador de placas, seguidamente se bloquean con 2% de BSA en 1x PBST (100 µl/pocillo) durante 1 h a temperatura ambiente. Las placas revestidas con NeutrAvidin se lavan nuevamente con 1x PBST usando un lavador de placas.

Se transfieren soluciones del compuesto del ensayo (4,8 µl/pocillo) de diversas concentraciones (en DMSO) a pocillos de una placa de 96 pocillos sin revestir de nueva aportación, junto con 115 µl/pocillo de solución de reacción (4700 partes de tampón de quinasa (5772 partes agua, 120 partes de HEPES 1M (pH 7,4), 30 partes MgCl₂ 1 M, 12 partes de MnCl₂ 1 M, 6 partes de DTT 1 M, 60 partes de Brij-35 al 1%), 1,14 partes de ATP 10 mM, 11,4 partes de péptido PK2 1 mM (AnaSpec #60329-1)). El compuesto de ensayo/soluciones de reacciones mixtas se añade a los pocillos de las placas revestidas con NeutrAvidin (50 µl/pocillo). Se añade solución enzimática 6x (100 partes de tampón de quinasa, 0,6 partes de enzima KDR/VEGFR2 (50 µg/ml, Millipore #14-630) a los pocillos excepto los indicados como testigos negativos. Las placas se incuban durante 30 minutos en un agitador en temperatura ambiente.

El reactivo de detección se prepara mezclando 10000 partes de BSA al 0,1% en PBST con 1 parte de mAb de ratón anti-pTyr (Cell Signaling, #9411) y 1 parte de IgG anti-ratón de HRP-cabra (Jackson Immunoresearch, #115-035-003). El reactivo de detección se añade a 100 µl/pocillo y las placas se incuban durante 60 minutos a temperatura ambiente, seguidamente se lavan con 1x PBST usando un lavador de placas. Las placas se revelan añadiendo 100 l de sustrato ELISA Pico Chemi (Fisher Scientific, #PI-37069) y se leen mediante quimioluminiscencia (0,1 s) usando un contador Wallac 1420.

Ensayo celular VEGFR

Los compuestos se ensayan en cuanto a la capacidad de exhibir fosforilación inducida por VEGF de VEGFR en células HUVEC.

Placas blancas opacas de unión elevada de 96 pocillos (Pierce, #15042) son revestidas durante una noche con 0,5 µg/ml de VEGFR2 mAb anti-humano de ratón (R&D Systems, #MAB3572). Las placas revestidas se bloquean seguidamente con BSA al 2% en PBS durante 2 horas.

5 Células HUVEC (Cambrex, #CC-2519, cultivadas en medio completo e incubadas en atmósfera humidificada de 5% de CO₂ a 37 °C) se siembran a una densidad de 18-20 K células/pocillo en 100 µl de medio completo (EGM-2 BulletKit, Cambrex, #CC-3162) en una placa de fondo transparente de 96 pocillos durante 24 horas en un incubador a 37 °C/5% de CO₂. Las células se lavan 1x con PBS. Se añaden 100 µl de medio de inanición (medios EBM2, Cambrex, #CC3156, que contiene 1% de BSA y 0,2% de FBS) y las células se devuelven al incubador durante 20-24
10 horas. Los compuestos del ensayo y de los fármacos testigos se diluyen en serie en DMSO en una placa de compuestos y se diluyen adicionalmente 1:250 en medio de inanición. Se dosifican 100 µl de esta concentración 2x a las células. Después de 1 hora de pre-tratamiento, las células son estimuladas con 100 ng/ml de VEGF165 humano recombinante (R&D Systems, #293-VE) durante 5 minutos. Inmediatamente después de la estimulación, las células se lavan 1x con PBS frío y 33 µl de tampón de lisis frío (9ml de tampón RIPA, Teknova, #R3792) que
15 contiene una pastilla de inhibidor de proteasa (Roche, #1697498), NEM 1 mM, PMSF 1 mM, MG132 10 µM y NaVO₄ 1mM y se añade 1 ml de tampón de lisis celular 10x (Cell Signal Technology, #9803). Las placas se colocan seguidamente en un balanceador/agitador a 4 °C durante 1 hora.

20 El VEGFR2 fosforilado se determina mediante ensayo ELISA. Después de un lavado con TBST, se transfieren 30 µl/pocillo del lisado celular a placas revestidas con VEGFR2 mAb anti-humano (anteriormente descrito) que contienen 200 µl/pocillo de BSA al 1% en PBS y se incuban con agitación a 4 °C durante una noche. Las placas se lavan 4x con TBST y se tiñen con mAb de conejo fosfo-VEGFR2 diluido 1:1000 (Cell Signal Technology, 2478), en BSA al 0,2% en TBST y se deja agitar durante 2 horas. Las placas se lavan 4x con TBST y se añade HRP anti-conejo con dilución 1:5000 (Jackson ImmunoResearch, #111-035-144) en BSA al 0,2% en TBST y las placas se colocan en el agitador durante otra hora. Se añade un lavado 4x final con TBST y sustrato SuperSignal ELISA Pico (Pierce, #37070a/b) a una relación de 1:1:1 de compuesto de ensayo, A, B y agua para una detección quimioluminiscente del conjugado HRP. La señal se lee usando un lector de placas SpectraMax M5.

30 Los datos del ensayo de VEGF son significativos porque, sin desear quedar limitados por teoría alguna, los presentes solicitantes actualmente creen que la inhibición de VEGF da lugar a presión sanguínea elevada (véase Kamba et al., British Journal of Cancer 96:1788-1795 (2007); Roodhart et al. Current Clinical Pharmacology 3:132-143 (2008); Franklin et al. JPET 329:928-937 (2009)).

Ensayo de Ret celular

35 Los compuestos se ensayan en cuanto a la capacidad de inhibir Ret quinasa en células. Células de neuroblastoma cerebral SK-N-SH (ATCC, #HTB-1, mantenidas y dispuestas en placas en DMEM (Cellgro Mediatech, #10-013-CV) con 10% de suero bovino fetal (JRH, #12106-500M) se siembran en placas de 10 cm en 10 ml de medio de cultivo y se deja que alcancen una confluencia de 85% en el día siguiente. El medio se sustituye con 5 ml de DMEM (sin suero bovino fetal) que contiene DMSO o compuesto del ensayo (DMSO al 0,1% final) y se incuba a 37 °C/5% de CO₂ durante 1 hora. Las células SK-N-SH se estimulan seguidamente con 50 mg/ml de GDNF recombinante humano (Peprotech, #450-10), durante 10 minutos. Las células se lavan una vez con 1x PBS frío y son lisadas con 500 µl de tampón de lisis NP-40 al 1% (Tris-HCl, pH 7,4 con NaCl 150 mM, NaVn 1 mM, Nonidet-P40 al 1% (Fisher Scientific, #PI-28324), pastilla de inhibidor de proteasa (Roche, 1697498)). Las células son raspadas de la placa en
45 tampón de lisis después de asentar sobre hielo durante 10 minutos. La fracción insoluble en detergente se separa por centrifugación a 14000 rpm durante 10 minutos a 4 °C. El Ret es inmunoprecipitado del lisado celular soluble en detergente mediante rotación con 3 µl de anticuerpo policlonal de conejo anti-Ret (Cell Signaling Technology, Cat# 3220) y 15 µl de proteína A/G agarosa (Fisher Scientific, #PI-20421) a 4 °C durante 1 noche.

50 La agarosa se lava dos veces con tampón de lisis y las proteínas de Ret se eluyen calentando a 98 °C durante 5 minutos en tampón de muestra 1x NuPAGE LDS (Invitrogen, #NP0007). Las proteínas eluidas se separan mediante electroforesis en un gel de Tris-Bis (NuPAGE Bis-Tris 4-12% Gel, 1,0 mm, 15 pocillos, Invitrogen, #NP0323BOX) y se transfieren a una membrana PVDF Invitrolon (tamaño de poros 0,45 µm, Invitrogen, #LC2005). La membrana es bloqueada durante 1 hora en 1x TBST que contiene 5% de leche. La membrana es sondada durante una noche a 4
55 °C con anticuerpo monoclonal de ratón anti-fosfotirosina (4G10) (Millipore Corporation, Cat# 05-321, 1:5.000) en 1x TBST + 5% de leche.

Después de lavar con 1x TBST durante 2 horas con cinco cambios de tampón, la membrana es sondada con anticuerpo IgG HRP anti-ratón de cabra (Jackson ImmunoResearch Labs, #115-035-146, 1:2000) en 1x TBST +5%
60 de leche durante 1 hora a temperatura ambiente. La membrana se lava con TBST durante 2 horas con cinco cambios de tampón, se trata con reactivo de detección de transferencia Western ECL plus (GE Healthcare, anteriormente Amersham, #RPN2132) según el manual de instrucciones y la señal quimioluminiscente se detecta en una película Kodak Biomax MR (VWR, #IB8701302).

65

Ensayo bioquímico de Ret

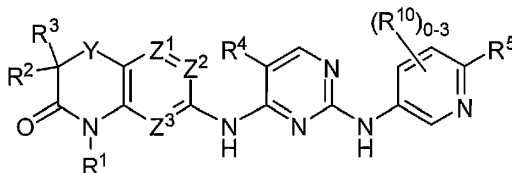
5 Los compuestos se ensayan en cuanto a la capacidad para inhibir Ret quinasa en un ensayo basado en ELISA. El ensayo se lleva a cabo en una placa de 96 pocillos blanca Costar (Fisher Scientific, #07-200-591) revestida durante una noche con 0,01 mg/ml de NeutrAvidin (Pierce, 10 μ l/pocillo) a 4 °C. La placa de 96 pocillos previamente revestida es bloqueada con 2% de BSA en tampón PBST durante al menos 1 h a temperatura ambiente antes de comenzar el ensayo. Se prepara una solución madre de compuesto del ensayo diluida en serie separadamente en solución DMSO partiendo de 300 μ M y se añaden 2 μ l/pocillo de este compuesto diluido (concentración final en DMSO de 3%) directamente a la placa de ensayo revestida NeutrAvidin que contiene 55,5 μ l/pocillo de tampón de reacción de quinasa (HEPES 20 mM, pH 7,4, MgCl₂ 5 mM, DTT 1 mM, 0,01% de Brij-35) previamente mezclado con ATP y sustrato de quinasa (péptido PK2). La reacción se inicia añadiendo 2,5 μ l/pocillo de Ret quinasa (Millipore, #14-570) dando lugar a un volumen final de reacción de 60 μ l. La reacción se deja continuar durante 30 minutos a temperatura ambiente. Las condiciones de la reacción enzimática final en 60 μ l son HEPES 20 mM, pH 7,4, MgCl₂ 5 mM, DTT 1 mM, 0,01% de Brij-35, 0,15 ng de Ret, ATP 2 μ M, sustrato de PK2 péptido 2 μ M (xxx). Después de completar la reacción, los pocillos se lavan tres veces con PBST y se incuban durante 1 h a temperatura ambiente con 100 μ l/pocillo de solución de anticuerpo de detección de fosfopéptido (mezcla de anticuerpo monoclonal anti-p Tyr de ratón diluido 1:10000 (Cell Signal Technology, #9411) y IgG anti-ratón conjugada a HRP de cabra diluida 1:10000 (Jackson Immunoresearch, #115-035-003)). La placa se lava con tres veces con PBST, se revela con sustrato pico-quimioluminiscente ELISA supersignal (Pierce) y se lee en un lector de microplacas SpectraMax M5 (Molecular Devices).

20 La Ret quinasa se cree que es necesaria para el desarrollo del riñón. Como hay más pacientes de artritis en mujeres que en hombres, cualquier toxicidad de desarrollo potencial, como puede estar asociada con la inhibición de Ret, es una limitación grave (véase la publicación de Clemens et al. Birth defect Research (Part A) 85:130-136 (2009)).

25 Se entiende que los ejemplos y realizaciones descritos en la presente memoria descriptiva son solamente para fines ilustrativos y que podrán sugerirse diversas modificaciones o cambios a la luz de los mismos a expertos en la materia.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula:



5

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

Y es oxígeno o azufre;

10 Z^1 , Z^2 y Z^3 se seleccionan independientemente entre CH y N;

R^1 es hidrógeno, alquilo C_1-C_6 o R^8 ;

R^2 y R^3 se seleccionan independientemente entre hidrógeno y metilo;

R^4 es hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, alquilo C_1-C_6 o halo(alquilo C_1-C_6);

R^5 es

15

heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 grupos R^6 , en el que el heterocicloalquilo es morfolinilo, tiomorfolinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, oxazolidinilo, azetidino, tetrahidropirano, oxazepano o 2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptano,

$-N(R^7)_2$,

20

alquilo C_1-C_6 ,

arilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 grupos R^6 ,

heteroarilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 grupos R^6 o

cicloalquilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 grupos R^6 , en que

25

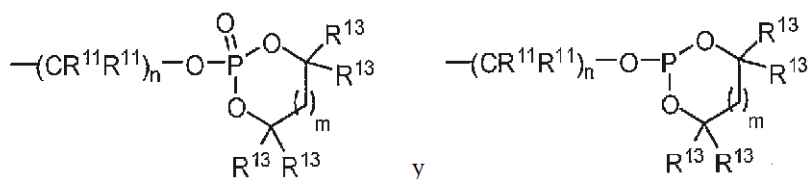
cada R^6 se selecciona independientemente entre deuterio, halógeno, ciano, nitro, hidroxilo, alquilo C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 , alquino C_2-C_6 , halo(alquilo C_1-C_6), alcoxi C_1-C_6 , halo(alcoxi C_1-C_6), amino, (alquil C_1-C_6)amino, di(alquil C_1-C_6)amino, hidroxilo(alquilo C_1-C_6), (alcoxi C_1-C_6)alquilo C_1-C_6 , amino(alquilo C_1-C_6), ((alquil C_1-C_6)amino)(alquilo C_1-C_6), (di(alquil C_1-C_6)amino)(alquilo C_1-C_6), $-C(O)OH$, $-C(O)NH_2$, cicloalquilo C_3-C_8 , arilo, heteroarilo y heterocicloalquilo o dos grupos R^6 forman un cicloalquilo C_3-C_6 espiro-condensado, un heterocicloalquilo espiro-condensado, oxo, $=CH_2$ o $=CH$ (alquilo C_1-C_6); y

30

cada R^7 se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 , alquino C_2-C_6 , halo(alquilo C_1-C_6), hidroxilo(alquilo C_1-C_6), (alcoxi C_1-C_6)alquilo C_1-C_6 , arilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, (aril)alquilo C_1-C_6 , (heteroaril)alquilo C_1-C_6 y (heterocicloalquil)alquilo C_1-C_6 ; y

35

R^8 se selecciona entre $-(CR^{11}R^{11})_k-O-P(O)(OR^{12})_2$,



y

,

en que

40

cada R^{11} se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , arilo, y (aril)alquilo C_1-C_6 , en que cada alquilo o arilo está opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, alcoxi C_1-C_6 , ariloxi, o (alquil C_1-C_6)ariloxi o dos grupos R^{11} junto con el carbono al que están unidos forman cicloalquilo C_3-C_6 ,

45

cada R^{12} se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , arilo, (aril)alquilo C_1-C_6 , $-(CR^{11}R^{11})_k-OR^{16}$, $-(CR^{11}R^{11})_k-O-C(O)R^{16}$, $-(CR^{11}R^{11})_k-O-C(O)OR^{16}$, $-(CR^{11}R^{11})_k-S-C(O)R^{16}$, $-(CR^{11}R^{11})_k-S-C(O)OR^{16}$, $-(CR^{11}R^{11})_k-NH-C(O)R^{16}$, $-(CR^{11}R^{11})_k-NH-C(O)OR^{16}$ y $-Si(R^{11})_3$, en que cada alquilo o arilo está opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, alcoxi C_1-C_6 , ariloxi o (alquil C_1-C_6)ariloxi y cada R^{16} se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , arilo y (aril)alquilo C_1-C_6 ,

50

cada R^{13} se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , arilo, (aril)alquilo C_1-C_6 , heteroarilo y heterocicloalquilo,

cada k es 1, 2 o 3,

cada m es 0, 1 o 2 y

cada n es 1, 2 o 3;

cada R¹⁰ se selecciona independientemente entre halógeno, ciano, alquilo C₁-C₆, halo(alquilo C₁-C₆), alcoxi C₁-C₆ y halo(alcoxi C₁-C₆), con la condición de que el compuesto no sea

- 5 N4-(2,2-dimetil-3,4-dihidro-3-oxo-2H-pirido[3,2-b][1.4]oxazin-6-il)-5-fluoro-N2-(6-morfolinopirid-3-il)-2,4-pirimidinodiamina, o
N4-(2,2-dimetil-3,4-dihidro-4-[(dihidrógeno fosfonoxi)metil]-3-oxo-2H-pirido[3,2-b][1.4]oxazin-6-il)-5-fluoro-N2-(6-morfolinopirid-3-il)-2,4-pirimidinodiamina.
- 10 2. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1, en el que Y es oxígeno.
3. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-2, en el que Z¹ es CH, Z² es CH y Z³ es nitrógeno.
- 15 4. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que R² y R³ son metilo.
5. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en el que R₁ es hidrógeno.
6. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en el que R¹ es -CH₂-O-P(O)(OH)(OH).
- 20 7. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en el que R⁴ es -F.
8. Los compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en el que el piridileno no está sustituido o está sustituido con un R¹⁰ seleccionado de halógeno, metilo, metoxi, isopropoxi, trifluorometilo y trifluorometoxi.
- 25 9. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en el que R⁵ es heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 R⁶.
- 30 10. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en el que R⁵ es heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con 1 o 2 R⁶.
11. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 9 o la reivindicación 10, en el que el heterocicloalquilo es morfolinilo, tiomorfolinilo, oxazolidinilo, tetrahidropirranilo, oxazepanilo o 2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptanilo.
- 35 12. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-11, en el que cada R⁶ se selecciona independientemente entre hidroxilo, alquilo C₁-C₆, halo(alquilo C₁-C₆), alcoxi C₁-C₆, hidroxilo(alquilo C₁-C₆), (alcoxi C₁-C₆)alquilo C₁-C₆, amino, (alquilo C₁-C₆)amino y di(alquilo C₁-C₆)amino.
- 40 13. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-11, en el que R⁵ está sin sustituir.
14. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en el que R⁵ es -N(R⁷)₂, en que cada R⁷ se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, halo(alquilo C₁-C₆), hidroxilo(alquilo C₁-C₆), (alcoxi C₁-C₆)alquilo C₁-C₆, arilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, (arilo)alquilo C₁-C₆, (heteroarilo)alquilo C₁-C₆ y (heterocicloalquilo)alquilo C₁-C₆.
- 45 15. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 14, en el que cada R⁷ se selecciona independientemente entre alquilo C₁-C₆, (alcoxi C₁-C₆)alquilo C₁-C₆, heterocicloalquilo y (heterocicloalquilo)alquilo C₁-C₆.
- 50 16. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 14 o la reivindicación 15, en el que al menos un R⁷ es metilo.
17. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es:
- 55 N4-(3,4-dihidro-3-oxo-2H-pirido[3,2-b][1.4]oxazin-6-il)-5-fluoro-N2-[6-morfolinopiridin-3-il]-2,4-pirimidinodiamina;
N4-(3,4-dihidro-3-oxo-2H-pirido[3,2-b][1.4]oxazin-6-il)-5-fluoro-N2-[6-((2R)-2-metilmorfolino)piridin-3-il]-2,4-pirimidinodiamina;
N4-(2,2-dimetil-3,4-dihidro-3-oxo-2H-pirido[3,2-b][1.4]oxazin-6-il)-5-fluoro-N2-[6-((2S)-2-metilmorfolino)piridin-3-il]-2,4-pirimidinodiamina;
N4-(2,2-Dimetil-3-oxo-2H-pirido[3,2-b][1.4]oxazin-6-il)-5-fluoro-N2-[6-(2,2-dimetilmorfolino)piridin-3-il]-2,4-pirimidinodiamina;
- 60 N4-(3,4-dihidro-3-oxo-2H-pirido[3,2-b][1.4]oxazin-6-il)-5-fluoro-N2-[6-(2,2-dimetilmorfolino)piridin-3-il]-2,4-pirimidinodiamina;
N4-(2,2-dimetil-3,4-dihidro-3-oxo-2H-pirido[3,2-b][1.4]oxazin-6-il)-5-fluoro-N2-[5-fluoro-6-morfolinopiridin-3-il]-2,4-pirimidinodiamina;
- 65 N4-(3,4-dihidro-3-oxo-2H-pirido[3,2-b][1.4]oxazin-6-il)-5-fluoro-N2-[5-metil-6-morfolinopiridin-3-il]-2,4-pirimidinodiamina;

- N4-(3,4-dihidro-3-oxo-2H-pirido[3,2-b][1.4]oxazin-6-il)-5-fluoro-N2-[5-metil-6-(2,2-dimetilmorfolino)piridin-3-il]-2,4-pirimidinodiamina;
- N4-(2,2-dimetil-3,4-dihidro-3-oxo-2H-pirido[3,2-b][1.4]oxazin-6-il)-5-fluoro-N2-[5-metil-6-morfolinopiridin-3-il]-2,4-pirimidinodiamina;
- 5 N4-(2,2-dimetil-3,4-dihidro-3-oxo-2H-pirido[3,2-b][1.4]oxazin-6-il)-5-fluoro-N2-[5-metil-6-(2,2-dimetilmorfolino)piridin-3-il]-2,4-pirimidinodiamina;
- N4-(2,2-dimetil-3,4-dihidro-3-oxo-2H-pirido[3,2-b][1.4]oxazin-6-il)-5-fluoro-N2-[5-fluoro-6-(2,2-dimetilmorfolino)piridin-3-il]-2,4-pirimidinodiamina;
- 10 N4-(3,4-dihidro-3-oxo-2H-pirido[3,2-b][1.4]oxazin-6-il)-5-fluoro-N2-[5-fluoro-6-morfolinopiridin-3-il]-2,4-pirimidinodiamina;
- N4-(3,4-dihidro-3-oxo-2H-pirido[3,2-b][1.4]oxazin-6-il)-5-fluoro-N2-[5-fluoro-6-(2,2-dimetilmorfolino)piridin-3-il]-2,4-pirimidinodiamina;
- N4-(2,2-dimetil-3,4-dihidro-3-oxo-2H-pirido[3,2-b][1.4]oxazin-6-il)-5-fluoro-N2-[6-(homomorfolino)piridin-3-il]-2,4-pirimidinodiamina;
- 15 N4-(2,2-dimetil-3,4-dihidro-3-oxo-2H-pirido[3,2-b][1.4]oxazin-6-il)-5-fluoro-N2-[5-metoxi-6-morfolinopiridin-3-il]-2,4-pirimidinodiamina;
- N4-(2,2-dimetil-3,4-dihidro-3-oxo-2H-pirido[3,2-b][1.4]oxazin-6-il)-5-fluoro-N2-[6-tetrahidropiranopiridin-3-il]-2,4-pirimidinodiamina;
- 20 N4-(2,2-dimetil-3,4-dihidro-3-oxo-2H-pirido[3,2-b][1.4]oxazin-6-il)-5-fluoro-N2-[6-((3R)-3-metilmorfolino)piridin-3-il]-2,4-pirimidinodiamina;
- N4-(3,4-dihidro-3-oxo-2H-pirido[3,2-b][1.4]oxazin-6-il)-5-fluoro-N2-[6-((3R)-3-metilmorfolino)piridin-3-il]-2,4-pirimidinodiamina;
- N4-(2,2-dimetil-3,4-dihidro-3-oxo-2H-pirido[3,2-b][1.4]oxazin-6-il)-5-fluoro-N2-[6-(4-hidroxipiperidin-1-ilo)piridin-3-il]-2,4-pirimidinodiamina;
- 25 N4-(2,2-dimetil-3,4-dihidro-3-oxo-2H-pirido[3,2-b][1.4]oxazin-6-il)-5-fluoro-N2-[6-(4-metoxipiperidin-1-ilo)piridin-3-il]-2,4-pirimidinodiamina;
- N4-(2,2-dimetil-3,4-dihidro-3-oxo-2H-pirido[3,2-b][1.4]oxazin-6-il)-5-fluoro-N2-[6-(4-etoxipiperidin-1-ilo)piridin-3-il]-2,4-pirimidinodiamina;
- 30 N4-(2,2-dimetil-3,4-dihidro-3-oxo-2H-pirido[3,2-b][1.4]oxazin-6-il)-5-fluoro-N2-[6-((3R)-3-hidroxipirrolidin-1-ilo)piridin-3-il]-2,4-pirimidinodiamina;
- N4-(2,2-dimetil-3,4-dihidro-3-oxo-2H-pirido[3,2-b][1.4]oxazin-6-il)-5-fluoro-N2-[6-((3R)-3-metoxipirrolidin-1-ilo)piridin-3-il]-2,4-pirimidinodiamina;
- N4-(2,2-dimetil-3,4-dihidro-3-oxo-2H-pirido[3,2-b][1.4]oxazin-6-il)-5-fluoro-N2-[6-((3R)-3-etoxipirrolidin-1-ilo)piridin-3-il]-2,4-pirimidinodiamina;
- 35 N4-(2,2-dimetil-3,4-dihidro-3-oxo-2H-pirido[3,2-b][1.4]oxazin-6-il)-5-fluoro-N2-[6-(3-metilenomorfolino)piridin-3-il]-2,4-pirimidinodiamina;
- N4-(2,2-dimetil-3,4-dihidro-3-oxo-2H-pirido[3,2-b][1.4]oxazin-6-il)-5-fluoro-N2-[6-(3-(etoximetilo)morfolino)piridin-3-il]-2,4-pirimidinodiamina;
- N4-(2,2-dimetil-3,4-dihidro-3-oxo-2H-pirido[3,2-b][1.4]oxazin-6-il)-5-fluoro-N2-[6-(4-morfolinopiperidin-1-ilo)piridin-3-il]-2,4-pirimidinodiamina;
- 40 N4-(2,2-dimetil-3,4-dihidro-3-oxo-2H-pirido[3,2-b][1.4]oxazin-6-il)-5-fluoro-N2-[6-(4-(dietilamino)piperidin-1-ilo)piridin-3-il]-2,4-pirimidinodiamina;
- N4-(3,4-dihidro-3-oxo-2H-pirido[3,2-b][1.4]oxazin-6-il)-5-fluoro-N2-[6-((3S)-3-hidroxipirrolidin-1-ilo)piridin-3-il]-2,4-pirimidinodiamina;
- 45 N4-(2,2-dimetil-3,4-dihidro-3-oxo-2H-pirido[3,2-b][1.4]oxazin-6-il)-5-fluoro-N2-[6-((3R)-3-hidroxipirrolidin-1-ilo)piridin-3-il]-2,4-pirimidinodiamina;
- N4-(2,2-dimetil-3,4-dihidro-3-oxo-2H-pirido[3,2-b][1.4]oxazin-6-il)-5-fluoro-N2-[6-((3R)-3-metoxipirrolidin-1-ilo)piridin-3-il]-2,4-pirimidinodiamina;
- N4-(2,2-dimetil-3,4-dihidro-3-oxo-2H-pirido[3,2-b][1.4]oxazin-6-il)-5-fluoro-N2-[6-(3-(dietilamino)pirrolidin-1-ilo)piridin-3-il]-2,4-pirimidinodiamina;
- 50 N4-(2,2-dimetil-3,4-dihidro-3-oxo-2H-pirido[3,2-b][1.4]oxazin-6-il)-5-fluoro-N2-[6-(3-morfolinopirrolidin-1-ilo)piridin-3-il]-2,4-pirimidinodiamina;
- N4-(2,2-dimetil-3,4-dihidro-3-oxo-2H-pirido[3,2-b][1.4]oxazin-6-il)-5-fluoro-N2-[6-((3R)-3-(etilamino)pirrolidin-1-ilo)piridin-3-il]-2,4-pirimidinodiamina;
- 55 N4-(2,2-dimetil-3,4-dihidro-3-oxo-2H-pirido[3,2-b][1.4]oxazin-6-il)-5-fluoro-N2-[6-(3-metoxiazetidina-1-ilo)piridin-3-il]-2,4-pirimidinodiamina;
- N4-(2,2-dimetil-3,4-dihidro-3-oxo-2H-pirido[3,2-b][1.4]oxazin-6-il)-5-fluoro-N2-[6-(3-(aminocarbonilo)pirrolidin-1-ilo)piridin-3-il]-2,4-pirimidinodiamina;
- N4-(2,2-dimetil-3,4-dihidro-3-oxo-2H-pirido[3,2-b][1.4]oxazin-6-il)-5-fluoro-N2-[6-((3S)-3-(hidroximetilo)pirrolidin-1-ilo)piridin-3-il]-2,4-pirimidinodiamina;
- 60 N4-(2,2-dimetil-3,4-dihidro-3-oxo-2H-pirido[3,2-b][1.4]oxazin-6-il)-5-fluoro-N2-[6-(2-oxooxazolidin-3-ilo)piridin-3-il]-2,4-pirimidinodiamina;
- N4-(2,2-dimetil-3,4-dihidro-3-oxo-2H-pirido[3,2-b][1.4]oxazin-6-il)-5-fluoro-N2-[6-((4R)-4-isopropil-2-oxooxazolidin-3-ilo)piridin-3-il]-2,4-pirimidinodiamina;
- 65 N4-(2,2-dimetil-3,4-dihidro-3-oxo-2H-pirido[3,2-b][1.4]oxazin-6-il)-5-fluoro-N2-[6-((4S)-4-isopropil-2-oxooxazolidin-3-ilo)piridin-3-il]-2,4-pirimidinodiamina;

- N4-(2,2-dimetil-3,4-dihidro-3-oxo-2H-pirido[3,2-b][1.4]oxazin-6-il)-5-fluoro-N2-[2,3'-bipiridin-5-ilo]-2,4-pirimidinodiamina;
 N4-(2,2-dimetil-3,4-dihidro-3-oxo-2H-pirido[3,2-b][1.4]oxazin-6-il)-5-fluoro-N2-[6-metilpiridin-3-il]-2,4-pirimidinodiamina;
 5 N4-(2,2-dimetil-3,4-dihidro-3-oxo-2H-pirido[3,2-b][1.4]oxazin-6-il)-5-fluoro-N2-[6-((1S,4S)-5-oxa-2-aza-biciclo[2.2.1]heptan-2-ilo)piridin-3-il]-2,4-pirimidinodiamina;
 N4-(3,4-dihidro-3-oxo-2H-pirido[3,2-b][1.4]oxazin-6-il)-5-fluoro-N2-[6-((2S)-2-metilmorfolino)piridin-3-il]-2,4-pirimidinodiamina;
 10 N4-(2,2-dimetil-3,4-dihidro-3-oxo-2H-pirido[3,2-b][1.4]oxazin-6-il)-5-fluoro-N2-[6-((2S)-2-metilmorfolino)piridin-3-il]-2,4-pirimidinodiamina;
rac-Cis-N4-(3,4-dihidro-3-oxo-2H-pirido[3,2-b][1.4]oxazin-6-il)-N2-[6-(2,6-dimetilmorfolino)piridin-3-il]-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina;
rac-Cis-N4-(2,2-dimetil-3,4-dihidro-3-oxo-2H-pirido[3,2-b][1.4]oxazin-6-il)-N2-[6-(2,6-dimetilmorfolino)piridin-3-il]-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina;
 15 N4-(2,2-dimetil-4-[(dihidrogenosfonoxi)metil]-3-oxo-2H-pirido[3,2-b][1.4]oxazin-6-il)-5-fluoro-N2-[6-((3S)-3-metilmorfolino)piridin-3-il]-2,4-pirimidinodiamina;
 N4-(3,4-dihidro-3-oxo-2H-pirido[3,2-b][1.4]oxazin-6-il)-5-fluoro-N2-[6-(2-metoxietilo)metilamino]piridin-3-il]-2,4-pirimidinodiamina;
 20 N4-(2,2-dimetil-3,4-dihidro-3-oxo-2H-pirido[3,2-b][1.4]oxazin-6-il)-5-fluoro-N2-[6-(2-metoxietilo)metilamino]piridin-3-il]-2,4-pirimidinodiamina;
 N4-(3,4-dihidro-3-oxo-2H-pirido[3,2-b][1.4]oxazin-6-il)-N2-[6-(((2S)-2-etoximetilo)morfolino)piridin-3-il]-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina;
 N4-(2,2-dimetil-3,4-dihidro-3-oxo-2H-pirido[3,2-b][1.4]oxazin-6-il)-N2-[6-(((2S)-2-etoximetilo)morfolino)piridin-3-il]-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina;
 25 N4-(3,4-dihidro-3-oxo-2H-pirido[3,2-b][1.4]oxazin-6-il)-N2-[6-(((2R)-2-etoximetilo)morfolino)piridin-3-il]-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina;
 N4-(2,2-dimetil-3,4-dihidro-3-oxo-2H-pirido[3,2-b][1.4]oxazin-6-il)-N2-[6-(((2R)-2-etoximetilo)morfolino)piridin-3-il]-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina;
 30 *rac*-N4-(3,4-dihidro-3-oxo-2H-pirido[3,2-b][1.4]oxazin-6-il)-N2-[6-(2,5-dimetilmorfolino)piridin-3-il]-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina;
rac-N4-(2,2-dimetil-3,4-dihidro-3-oxo-2H-pirido[3,2-b][1.4]oxazin-6-il)-5-N2-[6-(2,5-dimetilmorfolino)piridin-3-il]-5-fluoro-2,4-pirimidinodiamina;
 N4-(3,4-dihidro-3-oxo-2H-pirido[3,2-b][1.4]oxazin-6-il)-5-fluoro-N2-[6-(2,2,3,3,5,5,6,6-*d*₈-morfolino)piridin-3-il]-2,4-pirimidinodiamina;
 35 N4-(2,2-dimetil-3,4-dihidro-3-oxo-2H-pirido[3,2-b][1.4]oxazin-6-il)-5-fluoro-N2-[6-(2,2,3,3,5,5,6,6-*d*₈-morfolino)piridin-3-il]-2,4-pirimidinodiamina;
 N4-(3,4-dihidro-3-oxo-2H-pirido[3,2-b][1.4]oxazin-6-il)-5-fluoro-N2-[6-(((S)-metil(tetrahidrofurano-2-ilo)metilo)amino)piridin-3-il]-2,4-pirimidinodiamina;
 40 N4-(2,2-dimetil-3,4-dihidro-3-oxo-2H-pirido[3,2-b][1.4]oxazin-6-il)-5-fluoro-N2-[6-(((S)-metil(tetrahidrofurano-2-ilo)metilo)amino)piridin-3-il]-2,4-pirimidinodiamina;
 N4-(3,4-dihidro-3-oxo-2H-pirido[3,2-b][1.4]oxazin-6-il)-5-fluoro-N2-[6-(((R)-metil(tetrahidrofurano-2-ilo)metilo)amino)piridin-3-il]-2,4-pirimidinodiamina;
 45 N4-(2,2-dimetil-3,4-dihidro-3-oxo-2H-pirido[3,2-b][1.4]oxazin-6-il)-5-fluoro-N2-[6-(((R)-metil(tetrahidrofurano-2-ilo)metilo)amino)piridin-3-il]-2,4-pirimidinodiamina;
 N4-(2,2-dimetil-3,4-dihidro-3-oxo-2H-pirido[3,2-b][1.4]oxazin-6-il)-5-fluoro-N2-[6-((3S)-3-metilmorfolino)piridin-3-il]-2,4-pirimidinodiamina;
 N4-(2,2-dimetil-3,4-dihidro-3-oxo-2H-pirido[3,2-b][1.4]oxazin-6-il)-5-fluoro-N2-[6-((3S)-3-metilmorfolino)piridin-3-il]-2,4-pirimidinodiamina;
 50 N4-(2,2-dimetil-3,4-dihidro-3-oxo-2H-pirido[3,2-b][1.4]oxazin-6-il)-5-fluoro-N2-[6-(metil(tetrahidro-2H-piran-4-ilo)amino)piridin-3-il]-2,4-pirimidinodiamina;
 N4-(2,2-dimetil-3,4-dihidro-3-oxo-2H-pirido[3,2-b][1.4]oxazin-6-il)-5-fluoro-N2-[6-(2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-ilo)piridin-3-il]-2,4-pirimidinodiamina;
 N4-(2,2-dimetil-3,4-dihidro-3-oxo-2H-pirido[3,2-b][1.4]oxazin-6-il)-5-fluoro-N2-[6-((2R)-2-(fluorometilo)morfolino)piridin-3-il]-2,4-pirimidinodiamina;
 55 N4-(2,2-dimetil-3,4-dihidro-3-oxo-2H-pirido[3,2-b][1.4]oxazin-6-il)-5-fluoro-N2-[6-(3-hidroxiacetidin-1-ilo)piridin-3-il]-2,4-pirimidinodiamina;
 N4-(2,2-dimetil-3,4-dihidro-3-oxo-2H-pirido[3,2-b][1.4]oxazin-6-il)-5-fluoro-N2-[6-(dimetilamino)piridin-3-il]-2,4-pirimidinodiamina;

60 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

18. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto o sal según de las reivindicaciones 1-17 y un vehículo, excipiente y/o diluyente aceptable.

65 19. Un compuesto o sal de una cualquiera de las reivindicaciones 1-18 o una composición farmacéuticamente aceptable del mismo, para usar tratando o previniendo una enfermedad seleccionada entre una enfermedad

alérgica, cicatriz de grado bajo, una enfermedad asociada con la destrucción de tejidos, una enfermedad asociada con la desgranulación celular, una enfermedad asociada con la inflamación de tejidos, una enfermedad inflamatoria, una enfermedad autoinmune y cicatrización, comprendiendo dicho método administrar al sujeto una cantidad farmacéuticamente eficaz de dicho compuesto, sal o composición.

5 20. El compuesto o la sal para usar de acuerdo con la reivindicación 19 en el que la enfermedad es artritis reumatoide.

10 21. El compuesto o la sal para usar de acuerdo con la reivindicación 19, en el que la enfermedad se selecciona entre osteoartritis, enfermedad inflamatoria del intestino, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, enfermedad idiopática inflamatoria del intestino, síndrome de colon irritable, colon espástico, cicatriz de grado bajo, escleroderma, fibrosis aumentada, queloides, cicatrices post-quirúrgicas, fibrosis pulmonar, espasmos vasculares, migraña, daño de perfusión, post infarto de miocardio, complejo o síndrome sicca, escleroderma, post infarto de miocardio, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, síndrome inflamatorio del intestino, asma, COPD, inflamación pulmonar, tuberculosis, lepra, sarcoidosis y silicosis, nefritis, amiloidosis, artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, 15 bronquitis crónica, lupus, polimiositis, apendicitis, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, psoriasis, enfermedad inflamatoria pélvica, síndrome de colon irritable, enfermedad inflamatoria orbital, enfermedad trombótica, respuestas alérgicas inapropiadas a estímulos medioambientales, tiroiditis de Hashimoto, anemia hemolítica autoinmune, gastritis atrófica autoinmune de anemia perniciosa, encefalomiелitis autoinmune, 20 orquitis autoinmune, enfermedad de Goodpasture, trombocitopenia autoinmune, oftalmia simpática, miastenia gravis, enfermedad de Graves, cirrosis biliar primaria, hepatitis crónica agresiva, colitis ulcerosa, glomerulonefritis y glomerulopatía membranosa, una enfermedad designada que implica un trastorno autoinmune sistémico, lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, síndrome de Sjogren, síndrome de Reiter, polimiositis-dermatomiositis, esclerosis sistémica, poliarteritis nodosa, esclerosis múltiple y penfigoide ampolloso.