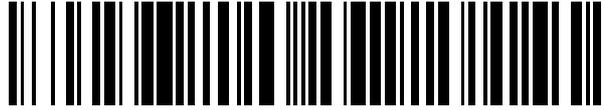


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 562 428**

51 Int. Cl.:

C07D 239/95 (2006.01)
C07D 473/16 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)
C07D 495/04 (2006.01)
A61K 31/52 (2006.01)
A61K 31/505 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
A61P 7/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.12.2006 E 06840283 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.12.2015 EP 1960372**

54 Título: **Inhibidores de cinasa y sus usos**

30 Prioridad:

15.12.2005 US 751393 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:

**DING, PINGYU;
ARGADE, ANKUSH;
GOFF, DANE;
SINGH, RAJINDER;
MASUDA, ESTEBAN;
TAYLOR, VANESSA y
HOLLAND, SACHA**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 562 428 T3

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

DESCRIPCIÓN

Inhibidores de cinasa y sus usos

5 Referencia cruzada a solicitudes relacionadas

Esta solicitud reivindica el beneficio de la Solicitud Provisional de los Estados Unidos número 60/751.373, presentada el 15 de diciembre de 2005.

10 1. Campo

La presente divulgación proporciona compuestos que inhiben a las proteínas cinasas, y composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos.

15 2. Antecedentes

Las proteínas cinasas participan en los eventos de señalización que controlan la activación, crecimiento y diferenciación de células en respuesta a mediadores extracelulares y a cambios en el ambiente. En general, estas cinasas se encuentran en dos grupos; aquellas que fosforilan preferentemente restos de serina y/o treonina y aquellas que fosforilan preferentemente restos de tirosina (Hanks y Hunter T, 1995, FASEB. J. 9:576-596). Las serina/treonina cinasas incluyen, por ejemplo, isoformas de proteína cinasa C (Newton, 1995, J. Biol. Chem. 270:28495-28498) y un grupo de cinasas dependientes de ciclinas, tales como cdc2 (Pines, 1995, Trends in Biochemical Sciences 18:195-197). Las tirosina cinasas incluyen receptores de factor de crecimiento transmembrana, tales como el factor de crecimiento epidérmico (Iwashita y Kobayashi, 1992, Cellular Signaling 4:123-132), y cinasas no receptoras citosólicas, tales como ZAP-70 y csk cinasas (Chan et al., 1994, Ann. Rev. Immunol. 12:555-592).

La actividad de proteína cinasa inadecuadamente alta se ha implicado en muchas enfermedades resultantes de una función celular anormal. Esto puede surgir directa o indirectamente, por ejemplo mediante fallo de los mecanismos de control adecuados para la cinasa, relacionados, por ejemplo, con mutación, sobreexpresión o activación inadecuada de la enzima; o mediante la sobreproducción o la falta de producción de citocinas o factores de crecimiento que también participan en la transducción de señales aguas arriba o aguas abajo de la cinasa. En todos estos casos, puede esperarse que la inhibición selectiva de la acción de la cinasa tenga un efecto beneficioso.

Todas las proteínas cinasas que se han identificado hasta la fecha en el genoma humano comparten un dominio catalítico altamente conservado de aproximadamente 300 aa. Este dominio se pliega en una estructura bilobulada en la que residen sitios de unión a ATP y catalíticos. La complejidad de la regulación de proteínas cinasas permite muchos mecanismos potenciales de inhibición, incluyendo la competición con ligandos activadores, la modulación de reguladores positivos y negativos, la interferencia con la dimerización de proteínas, y la inhibición alostérica o competitiva en el sustrato o sitios de unión a ATP.

2.1 Axl cinasa

Axl (también conocida como UFO, ARK, y Tyro7; números de referencia de nucleótidos NM_021913 y NM_001699; números de referencia de proteínas NP_068713 y NP_001690) es una proteína tirosina cinasa receptora (RTK) que comprende un dominio de unión a ligando extracelular C-terminal y una región citoplásmica N-terminal que contiene al dominio catalítico. El dominio extracelular de Axl tiene una estructura única que se yuxtapone a repeticiones de inmunoglobulina y de fibronectina de tipo II y es reminiscente de la estructura de las moléculas de adhesión celular neurales. Axl y sus dos parientes cercanos, Mer/Nyk y Sky (Tyro3/Rse/Dtk), conocidos colectivamente como la familia Tyro3 de RTK, se unen a y se estimulan en distinto grado por el mismo ligando, Gas6 (específico de arresto del crecimiento-6), una proteína secretada de ~76kDa con una homología significativa con el regulador de la cascada de coagulación, la proteína S. Además de unirse a ligandos, se ha demostrado que el dominio extracelular de Axl sufre interacciones homófilas que median la agregación celular, lo que sugiere que una función importante de Axl pueda ser la mediación de la adhesión célula-célula.

Axl se expresa predominantemente en la vasculatura tanto en células endoteliales (EC) como en células musculares lisas vasculares (VSMC) y en células de linaje mielóide y también se detecta en las células epiteliales mamarias, condrocitos, células de Sertoli y neuronas. Se han descrito varias funciones, incluyendo la protección frente a la apoptosis inducida por el ayuno de suero, TNF- α o la proteína viral E1A, así como la migración y diferenciación celular para la señalización de Axl en cultivo celular. Sin embargo, Los ratones Axl^{-/-} no muestran un fenotipo de desarrollo abierto y la función de Axl *in vivo* está establecida claramente en la bibliografía.

La angiogénesis (la formación de nuevos vasos sanguíneos) se limita a funciones tales como la curación de heridas y al ciclo reproductivo femenino en los adultos sanos. Este proceso fisiológico ha sido adoptado por tumores, asegurando de este modo un suministro de sangre adecuado que alimente el crecimiento del tumor y facilite la metástasis. La angiogénesis desregulada es también una característica de muchas otras enfermedades (por

ejemplo, psoriasis, artritis reumatoide, endometriosis y ceguera debido a la degeneración macular asociada a la edad (AMD), la retinopatía del prematuro y la diabetes) y a menudo contribuye a la progresión o patología de la afección.

- 5 La sobreexpresión de Axl y/o su ligando también se ha comunicado en una amplia variedad de tipos de tumor sólido incluyendo, pero sin limitación, de mama, renal, endometrial, ovárico, tiroides, carcinoma no microcítico de pulmón, y melanoma uveal, así como leucemias mieloides. Además, posee actividad transformante en células NIH3T3 y 32D. Se ha demostrado que la pérdida de la expresión de Axl en células tumorales bloquea el crecimiento de neoplasias sólidas humanas en un modelo de xenoinjerto de carcinoma de mama de MDA-MB-231 *in vivo*. En su conjunto, Estos datos sugieren que la señalización de Axl puede regular independientemente la angiogénesis de EC y el crecimiento tumoral y por lo tanto representa una nueva clase de dianas para el desarrollo terapéutico de tumores.

15 La expresión de las proteínas Axl y Gas6 se regula positivamente en una diversidad de otras patologías incluyendo endometriosis, lesión vascular y enfermedad renal y la señalización de Axl está implicada funcionalmente en las dos últimas indicaciones. La señalización de Axl-Gas6 amplifica las respuestas de plaquetas y está implicada en la formación de trombos. Por lo tanto, Axl puede representar potencialmente una diana terapéutica para una serie de diversas afecciones, incluyendo tumores sólidos, incluyendo, pero sin limitación, de mama, renal, endometrial, ovárico, tiroides, carcinoma no microcítico de pulmón y melanoma uveal; tumores líquidos, incluyendo, pero sin limitación, leucemias (en particular, leucemias mieloides) y linfomas; endometriosis, enfermedad/lesión vascular (incluyendo, sin limitación, restenosis, aterosclerosis y trombosis), psoriasis; insuficiencia visual debido a degeneración macular; retinopatía diabética y retinopatía del prematuro; enfermedad renal (incluyendo, pero sin limitación, glomerulonefritis, retinopatía diabética y rechazo de trasplante renal), artritis reumatoide; artrosis y cataratas.

25 2.2 JAK cinasa

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

40 Las JAK cinasas se unen a varias proteínas STAT (transductoras de señales y activadoras de la transcripción). Las proteínas STAT, que son proteínas de unión a ADN activadas por la fosforilación de restos de tirosina, funcionan como moléculas de señalización al igual que como factores de transcripción y en última instancia se unen a secuencias de ADN específicas presentes en los promotores de los genes que responden a las citocinas (Leonard et al., (2000), J. Allergy Clin. Immunol. 105:877-888). La señalización de JAK/STAT se ha implicado en la mediación de muchas respuestas inmunitarias anormales, tales como alergias, asma, enfermedades autoinmunitarias, tales como rechazo de trasplantes (aloinjertos), artritis reumatoide, esclerosis lateral amiotrófica y esclerosis múltiple, así como en neoplasias sólidas y hematológicas, tales como leucemia y linfomas. Para una revisión de la intervención farmacéutica de la ruta de JAK/STAT véase Frank, (1999), Mol. Med. 5:432:456 y Seidel et al., (2000), Oncogene 19:2645-2656.

50 JAK3 se ha implicado en particular en una diversidad de procesos biológicos. Por ejemplo, la proliferación y supervivencia de mastocitos inducida por IL-4 e IL-9 ha demostrado ser dependiente de la señalización de JAK3 y de la cadena gamma (Suzuki et al., (2000), Blood. 96:2172-2180). JAK3 también desempeña un papel crucial en las respuestas de desgranulación de mastocitos mediada por receptor de IgE (Malaviya et al., (1999), Biochem. Biophys. Res. Commun. 257:807-813), y se ha demostrado que la inhibición de JAK3 previene las reacciones de hipersensibilidad de tipo I, incluyendo la anafilaxis (Malaviya et al., (1999), J. Biol. Chem. 274:27028-27038). también se ha demostrado que la inhibición de JAK3 da como resultado la supresión inmunitaria para el rechazo de trasplantes (Kirken, (2001), Transpl. Proc. 33:3268-3270). También se ha implicado a las JAK3 cinasas en el mecanismo implicado en los estadios tempranos y tardíos de la artritis reumatoide (Muller-Ladner et al., (2000), J. Immunol. 164:3894-3901); la esclerosis lateral amiotrófica (Trieu et al., (2000), Biochem Biophys. Res. Commun. 267:22-25); leucemia (Sudbeck et al., (1999), Clin. Cancer Res. 5:1569-1582); mycosis fungoides, una forma de linfoma de células T (Nielsen et al., (1997), Prac. Natl. Acad. Sci. USA-94:6764-6769); y crecimiento celular anormal (Yu et al., (1997), J. Immunol. 159:5206-5210; Catlett-Falcone et al., (1999), Immunity 10:105-115).

65 Las JAK cinasas, incluyendo JAK3, se expresan abundantemente en las células leucémicas primarias de niños con leucemia linfoblástica aguda, la forma más común de cáncer en la infancia, y los estudios han correlacionado la activación de STAT con determinadas células con señales que regulan la apoptosis (Demoulin et al., (1996), Mol.

Cell. Biol. 16:4710-6; Jurlander et al., (1997), Blood. 89:4146-52; Kaneko et al., (1997), Clin. Exp. Immun. 109:185-193; y Nakamura et al., (1996), J. Biol. Chem. 271:19483-8). También se sabe que son importantes para la diferenciación, función y supervivencia de linfocitos. JAK3, en particular, desempeña un papel esencial en la función de los linfocitos, macrófagos, y mastocitos. Dada la importancia de esta JAK cinasa, los compuestos que modulan la ruta de JAK, incluyendo aquellos selectivos para JAK3, pueden ser útiles para tratar enfermedades o afecciones donde la función de los linfocitos, macrófagos, o mastocitos está involucrada (Kudlacz et al., (2004) Am. J. Transplant 4:51-57; Changelian (2003) Science 302:875-878). Las afecciones en las que el uso como diana de la ruta de JAK o la modulación de las JAK cinasas, particularmente de JAK3, puede ser terapéuticamente útil incluyen leucemia, linfoma, rechazo de trasplantes (por ejemplo, rechazo de trasplante de islotes pancreáticos), aplicaciones para el trasplante de médula ósea (por ejemplo, enfermedad de injerto contra hospedador), enfermedades autoinmunitarias (por ejemplo, diabetes), e inflamación (por ejemplo, asma, reacciones alérgicas). Las afecciones que puedan beneficiar la inhibición de JAK3 se discuten en más detalle más adelante.

A la vista de las numerosas afecciones que pueden beneficiarse por el tratamiento que implica la modulación de la ruta de JAK se evidencia de manera inmediata que los nuevos compuestos que modulan las rutas de JAK y los métodos para usar estos compuestos deben proporcionar un beneficio terapéutico sustancial a una gran diversidad de pacientes.

2.3 Syk cinasa

La reticulación de los receptores de Fc, tales como el receptor de alta afinidad para IgE (FcεRI) y/o el receptor de alta afinidad para IgG (FcγRI) activa una cascada de señalización en mastocitos, basófilos y otras células inmunitarias que dan como resultado la liberación de mediadores químicos responsables de numerosos eventos adversos. Por ejemplo, dicha reticulación da lugar a la liberación de mediadores preformados de reacciones de hipersensibilidad anafilácticas de tipo I (inmediatos), tales como histamina, desde los sitios de almacenamiento en gránulos mediante la desgranulación. También da lugar a la síntesis y liberación de otros mediadores, incluyendo leucotrienos, prostaglandinas y factores de activación de plaquetas (PAF), que desempeñan papeles importantes en reacciones inflamatorias. Los mediadores adicionales que se sintetizan y liberan tras la reticulación de receptores de Fc incluyen citocinas y óxido nítrico.

Las cascadas de señalización activadas por la reticulación de receptores de Fc, tales como FcεRI y/o FcγRI comprende una serie de proteínas celulares. Entre los propagadores de señales intracelulares más importantes se encuentran las tirosina cinasas. Una tirosina cinasa importante implicada en las rutas de transducción de señales asociadas con la reticulación de los receptores FcεRI y/o FcγRI, así como otras cascadas de transducción de señales, es la Syk cinasa (véase Valent et al., 2002, IntL J. Hematol. 75(4):257-362 para una revisión). Los mediadores liberados como consecuencia de la reticulación de los receptores FcεRI y FcγRI son los responsables de, o desempeñan papeles importantes en, la manifestación de numerosos eventos adversos. Por lo tanto, existe una necesidad de compuestos que son capaces de inhibir de manera eficaz a la Syk cinasa.

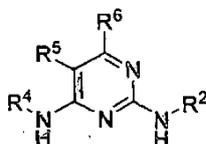
Los documentos WO 00/49018 y WO 97 /16452 divulgan 2-amino-6-anilino-purinas y su uso como inhibidores de proteína cinasas. Estos compuestos inhiben a la p34^{cdc2}/ciclina B^{cdc13} cinasa y a la proteína tirosina cinasa pp60^{c-src}.

Perreira et al, J. Med. Chem, 2005, 48(15), págs. 4910- 4918 divulga [2-(4-morfolinoanilino)-N⁶-ciclohexiladenina] y sus derivados de adenina 2 sustituidos como inhibidores potentes y selectivos del receptor de adenosina A₃.

3. Sumario

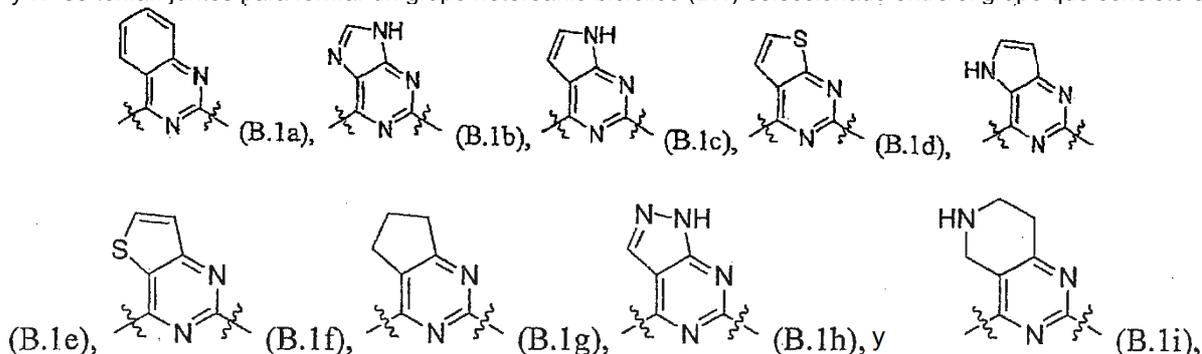
En un aspecto, la presente invención proporciona compuestos que exhiben actividades biológicas, tales como la capacidad para inhibir proteínas. Los compuestos generalmente comprenden tres principales características estructurales: (i) un anillo cicloalquilo "A" puenteado, saturado o insaturado, que incluye un sustituyente amida o éster; (ii) un anillo heteroarilo "B" bicíclico opcionalmente sustituido; y (iii) un anillo arilo o heteroarilo "C" opcionalmente sustituido. Los anillos "A" y "C", que se describen con más detalle en conexión con los sustituyentes R⁴ y R², respectivamente, a continuación, se unen al anillo "B" a través de un engarce. Los engarces típicos incluyen, pero sin limitación, -NH-, -S-, -C(O)-, -S(O)₂-, -NR-C(O)-, -NR-C(O)-NR-, -O-C(O)-NR-, -NR-C(S)-, -NR-C(S)-NR-, -CH₂-, -CH₂-CH₂-, -CH=CH-, -C≡C-, en los que R es hidrógeno, alquilo C₁-C₈, arilo (C₆-C₁₀) o arilalquilo (C₇-C₁₆).

En un aspecto de la invención se proporciona un compuesto de acuerdo con la fórmula estructural (Ia):



o una sal, hidrato, solvato o N-óxido de los mismos, en el que:

R⁵ y R⁶ se toman juntos para formar un grupo heteroarilo bicíclico (B.1) seleccionado entre el grupo que consiste en:



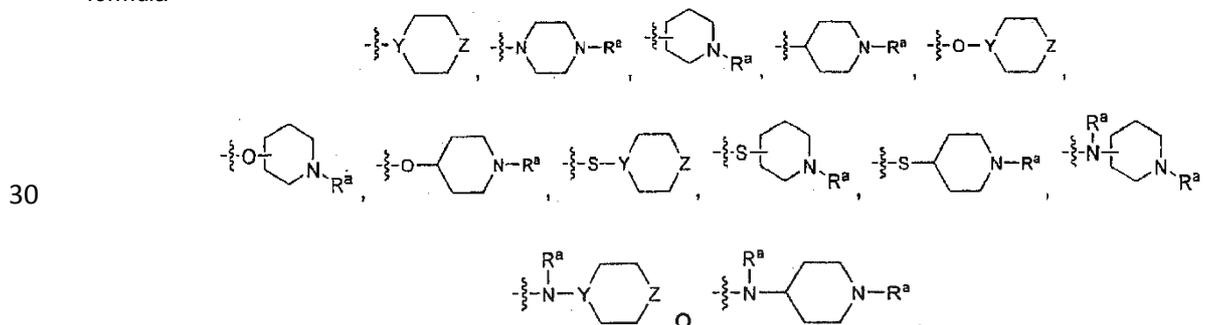
en el que cada uno de los grupos precedentes están opcionalmente sustituidos con 1 o 2 R⁹,

10 en el que cada R⁹ es independientemente =O, -OH, -alcoxi C₁-C₆, haloalquiloxi (C₁-C₃), -NR^cR^c, halógeno, -alquilo C₁-C₃, -haloalquilo C₁-C₃, -CN, -NO₂, -S(O)₂R^a, -S(O)₂OR^a, -S(O)₂NR^cR^c, -OS(O)₂R^a, -OS(O)₂OR^a, -OS(O)₂NR^cR^c, -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -C(O)NR^cR^c, -C(O)NR^aOR^a, -C(NR^a)NR^cR^c, -C(NOH)R^a, -C(NOH)NR^cR^c, -OC(O)R^a, -OC(O)OR^a, -OC(O)NR^cR^c, -OC(NR^a)NR^cR^c; arilo o arilalquilo (C₇-C₂₀);

15 R² es fenilo sustituido con uno o más de los mismos o diferentes R⁸, o R² es un heteroarilo, opcionalmente sustituido con uno o más R^h, en el que cada R^h es independientemente =O, -OH, -alcoxi C₁-C₆, -alquilo C₁-C₃, haloalquiloxi (C₁-C₃), -NR^cR^c, halógeno, -haloalquilo C₁-C₃, -CN, -NO₂, -S(O)₂R^a, -S(O)₂OR^a, -S(O)₂NR^cR^c, -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -C(O)NR^cR^c, arilo o arilalquilo (C₇-C₂₀); R⁴ se selecciona entre el grupo que consiste en



25 en el que R⁷ se selecciona entre el grupo que consiste en -C(O)OR^a y -C(O)NR^cR^c; cada grupo R⁸, independientemente de los otros, se selecciona entre el grupo que consiste en R^a, R^b, alquilo C₁-C₈ opcionalmente sustituido con uno o más R^a y/o R^b, cicloalquilo C₃-C₈ opcionalmente sustituido con uno o más R^a y/o R^b, heterocicloalquilo que contiene de 3 a 12 átomos anulares, opcionalmente sustituido con uno o más R^a y/o R^b, alcoxi C₁-C₈ opcionalmente sustituido con uno o más R^a y/o R^b, y -O(CH₂)_x-R^b, en el que x es de 1 - 6, un grupo de la fórmula



40 en la que Y se selecciona entre el grupo que consiste en CH y N, Z se selecciona entre el grupo que consiste en -C(H(R^a))- , -CH₂- , -O- , -S- , -N= , =N- , -NH- , -N(-(CH₂)_y-R^a)- , -N(-(CH₂)_y-C(O)R^a)- , -N(-(CH₂)_y-C(O)OR^a)- , -N(-(CH₂)_y-S(O)₂R^a)- , -N(-(CH₂)_y-S(O)₂OR^a)- y -N(-(CH₂)_y-C(O)NR^cR^c)- , con la condición de que Y y Z no sean ambos simultáneamente CH y CH₂, respectivamente, morfolino, piperidinilo, N-alquilpiperidinilo (C₁-C₆), N-metil piperidinilo, N-(4-piperidinil)piperidinilo, 4-(1-piperidinil)piperidinilo, 1-pirrolidinilpiperidinilo, 4-morfolinipiperidinilo, 4-(N-metil-1-piperazinil)piperidinilo, piperazinilo, N-alquilpiperazinilo (C₁-C₆), N-metilpiperazinilo, N-etilpiperidinilo, N-etilpiperazinilo, N-cicloalquilpiperazinilo, N-ciclohexilpiperazinilo, pirrolidinilo, N-alquilpirrolidinilo, N-metilpirrolidinilo, diazepinilo, N-etilpirrolidinilo, N-alquilazepinilo, N-metilazepinilo, N-etilazepinilo, homopiperazinilo, N-metilhomopiperazinilo, N-etilhomopiperazinilo o imidazolilo;

cada R^a , independientemente de los otros, se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1-C_8 , cicloalquilo C_3-C_{10} puenteado o no puenteado, heterocicloalquilo puenteado o no puenteado que contiene de 3 a 12 átomos anulares, heteroarilo, arilo (C_6-C_{14}) y arilalquilo (C_7-C_{20}), en el que R^a está opcionalmente sustituido con uno o más R^f ;

5 cada R^b , independientemente de los otros, se selecciona entre el grupo que consiste en =O, -OR^a, haloalquiloxi (C_1-C_3), =S, -SR^a, =NR^a, =NOR^a, -NR^cR^c, halógeno, -haloalquilo C_1-C_3 , -CN, -NC, -OCN, -SCN, -NO, -NO₂, =N₂, -N₃, -S(O)R^a, -S(O)₂R^a, -S(O)₂OR^a, -S(O)NR^cR^c, -S(O)₂NR^cR^c, -OS(O)R^a, -OS(O)₂R^a, -OS(O)₂OR^a, -OS(O)₂NR^cR^c, -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -C(O)NR^cR^c, -C(O)NR^aOR^a, -C(NH)NR^cR^c, -C(NR^a)NR^cR^c, -C(NOH)R^a, -C(NOH)NR^cR^c, -OC(O)R^a, -OC(O)OR^a, -OC(O)NR^cR^c, -OC(NH)NR^cR^c y -OC(NR^a)NR^cR^c;

10 cada R^c es, independientemente de los otros, R^a o dos R^c que se enlazan al mismo átomo de nitrógeno tomado junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos, forman un grupo heterocicloalquilo que contiene de 5 a 8 átomos anulares, que opcionalmente incluye de 1 a 3 grupos heteroatómicos adicionales seleccionados entre el grupo que consiste en -O-, -S-, -N(-(CH₂)_y-R^a)-, -N(-(CH₂)_y-C(O)R^a)-, -N(-(CH₂)_y-C(O)OR^a)-, -N(-(CH₂)_yS(O)₂R^a)-, -N(-(CH₂)_y-S(O)₂OR^a)- y -N(-(CH₂)_y-C(O)NR^aR^a)-, en el que y es de 0 - 6, en el que el heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más R^f ; y

15 cada R^f es independientemente -alcoxi C_1-C_8 , -alquilo C_1-C_8 , -haloalquilo C_1-C_6 , ciano, nitro, amino, (alquilo C_1-C_8)amino, di(alquilo C_1-C_8)amino, fenilo, bencilo, oxo o halógeno, o cualquiera de los dos R^f enlazados a los átomos adyacentes, tomados junto con los átomos a los que cada uno está unido, forman un cicloalquilo saturado o insaturado condensado o un grupo heterocicloalquilo saturado o insaturado condensado que contiene de 5 a 8 átomos anulares, en el que los grupos cicloalquilo y heterocicloalquilo formados están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos que cada uno se selecciona independientemente entre halógeno, alquilo C_1-C_8 y fenilo.

Los compuestos también se describen mediante la fórmula estructural (I): a continuación:



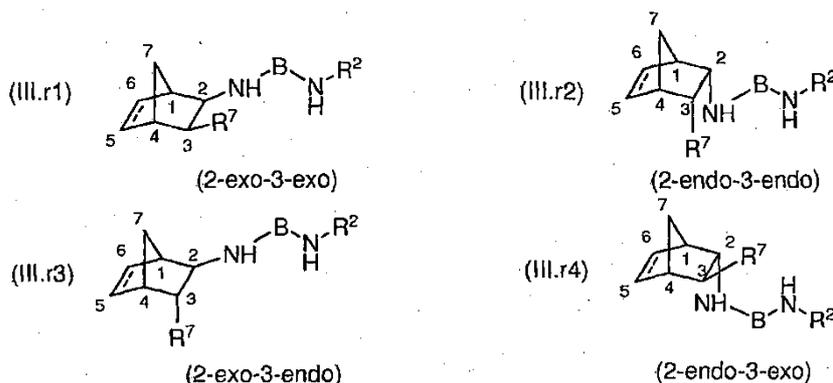
que incluyen las sales, hidratos, solvatos y N-óxidos de los mismos, en los que B es un anillo de acuerdo con la fórmula estructural (B.1), como se define en la reivindicación 1



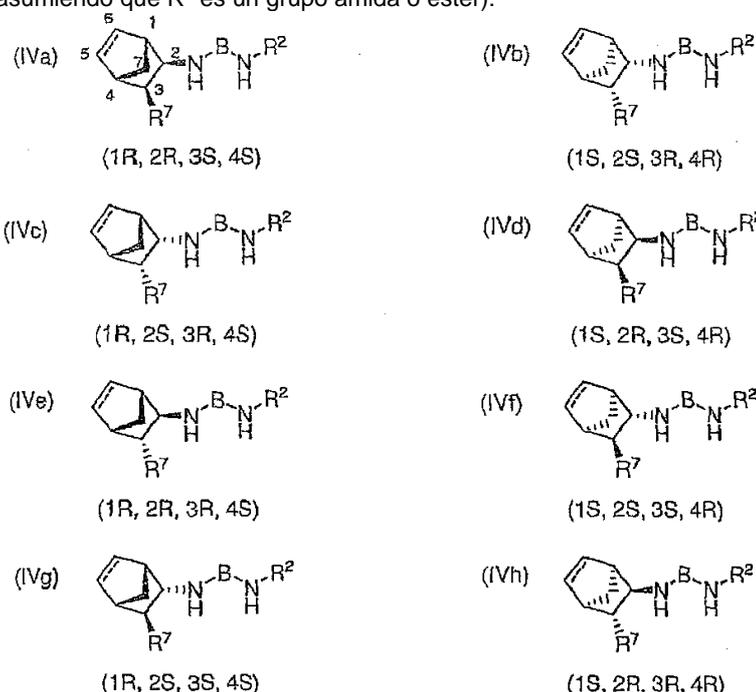
R^2 representa el anillo "C". La naturaleza del grupo R^2 puede variar ampliamente. Por ejemplo, el grupo R^2 puede ser un heteroarilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R^2 es un grupo fenilo que incluye de uno a tres de los mismos o diferentes sustituyentes. Los sustituyentes pueden seleccionarse entre el grupo que consiste en prácticamente cualquier grupo sustituyente, que incluye, pero sin limitación, alquilos cíclicos o de cadena lineal o ramificada, arilos mono o policíclicos, heteroalquilos cíclicos o de cadena lineal o ramificada, heteroarilo o ramificada, heteroarilo mono o policíclico, halos, haloalquilos cíclicos o de cadena lineal o ramificada, hidroxilos, oxos, tiofos, alcoxis cíclicos o de cadena lineal o ramificada, haloalcoxis cíclicos o de cadena lineal o ramificada, trifluorometoxis, ariloxis mono o policíclicos, heteroariloxis mono o policíclicos, éteres, alcoholes, sulfuros, tioéteres, sulfanilos (tioles), iminas, azos, azidas, aminas (primaria, secundaria y terciaria), nitrilos (cualquier isómero), cianatos (cualquier isómero), tiocianatos (cualquier isómero), nitrosos, nitros, diazos, sulfóxidos, sulfonilos, ácido sulfónicos, sulfamidas, sulfonamidas, ésteres sulfámicos, aldehídos, cetonas, lactonas, lactamas, glucósidos, gluconuridas, sulfonas, cetales, acetales, aminoácidos, acetilenos, carbamatos, lactonas, lactamas, glucósidos, gluconuridas, sulfonas, cetales, acetales, tiocetales, oximas, ácidos oxámicos, ésteres oxámicos, etc., y combinaciones de los mismos. Los grupos sustituyentes que portan funcionalidades reactivas pueden protegerse o desprotegerse, como es bien conocido en la técnica. En algunas realizaciones, al menos uno de los sustituyentes es un grupo solubilizante en agua.

Como se apreciará por los expertos, el anillo R^4 puede contener centros quirales. Por ejemplo, el átomo de carbono que conecta el anillo R^4 al resto de la molécula, y el átomo de carbono que incluye el sustituyente R^7 pueden ser centros quirales. Si el anillo R^4 incluye, por ejemplo, puentes no equivalentes, los átomos de carbono de cabeza de puente también pueden ser centros quirales. Como una consecuencia de estos (y otros) centros quirales, los compuestos descritos en el presente documento pueden incluir diversos enantiómeros y/o diastereómeros en formas racémicas o enriquecidas.

55 Cuando R^4 es un cicloalquilo puenteado saturado o insaturado que tiene puentes que permiten geometrías exo-endo y un sustituyente R^7 en un átomo de carbono adyacente que une el anillo cicloalquilo al resto de la molécula, los compuestos de fórmula (I) incluyen dos racematos *cis*, un exo-exo y un endo-endo y dos racematos *trans*, un exo-endo y un endo-exo. Por ejemplo, cuando R^4 comprende un norbornilo o norbornenilo enlazado al resto en la molécula en su posición 2, estos racematos se representan a continuación:



5 Juntos, estos cuatro racematos comprenden ocho, que se ilustran a continuación (asignaciones de configuración absoluta determinada asumiendo que R^7 es un grupo amida o éster):



10

En los diastereómeros ilustrados anteriormente, el enlace que incluye la línea punteada puede ser un enlace sencillo o un doble enlace.

15 Recientemente, ha sido descubierto que para un compuesto 2,4 pirimidinadiamina específico, N4-(2-aminocarbonilciclopent-1-il)-5-fluoro-N2-[4-(4-metilpiperazin-1-il)3-metilfenil]-2,4 pirimidinadiamina, los dos diastereómeros *cis* (1S,2R) y (1R,2S) y el diastereómero *trans* (1R,2R) inhiben Aurora cinasas y exhiben actividad antiproliferativa contra una diversidad de diferentes tipos de células tumorales en ensayos *in vitro*, mientras que el diastereómero *trans* (1S,2S) es relativamente inactivo contra estas mismas células tumorales (véase, por ejemplo, solicitud de serie N.º 11/133,419 presentada el 18 de mayo de 2005, y la solicitud internacional N.º PCT/US05/17470 presentada el 18 de mayo de 2005). Basándose en esta observación, se espera que los racematos *cis*, los dos diastereómeros *cis* y el diastereómero *trans* de los compuestos descritos en el presente documento que corresponden en configuración estereoquímica absoluta a los diastereómeros *cis* y *trans* de fórmulas estructurales (IIa), (IIb) y (IIc), respectivamente, exhibirá del mismo modo actividad biológica.

25 La actividad biológica también puede observarse con el racemato *cis* de ciertos compuestos fenil-2,4-pirimidinadiamina sustituidos con N4-(3-aminocarbonilbicyclo[2.2.1]hept-5-eno-2-il)-N2. Mientras que ambos racematos *cis* exhiben una actividad antiproliferativa significativa contra las células tumorales en ensayos *in vitro*, el racemato exo-exo fue aproximadamente veinte veces más potente que el racemato endo-endo. Además, para los racematos exo-exo, el enantiómero correspondiente a la fórmula estructural (IVa), es decir, los diastereómeros (1R,2R,3S,4S), resultaron ser en gran parte responsable de la potencia del racemato, siendo aproximadamente 1000 veces más potente que sus correspondientes enantiómeros, es decir, el diastereómero (1S,2S,3R,4R) (IVb). Este diastereómero (1R,2R,3S,4S) también fue aproximadamente 20-50 veces más potente que el racemato endo-endo (véase, por ejemplo, solicitudes en tramitación de serie N.º 11/133,419 presentada el 18 de mayo de 2005, y 35 11/280,066 presentada el 15 de noviembre de 2005 y 11/281,186 presentada el 15 de noviembre de 2005 y las

solicitudes internacionales N.º PCT/US05/017470 presentada el 18 de mayo de 2005, PCT/L1S05/041276 presentada el 15 de noviembre de 2005 y PCT/US05/041359 presentada el 15 de noviembre de 2005).

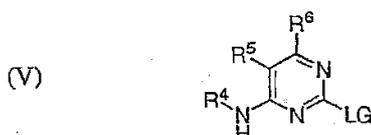
Basándose en esta observación, se espera que los racematos y los diastereómeros de los compuestos descritos en el presente documento que corresponden en la configuración estereoquímica absoluta a los racematos *cis* exo-exo y endo-endo de fórmulas estructurales (III.r1) y (III.r2), y al diastereómero (1R,2R,3S,4S) de fórmula estructural (IVa), exhibirán actividades biológicas. Además, se espera que cualquier diastereómero que corresponden en configuración estereoquímica absoluta al diastereómero de fórmula estructural (IVa) exhibirá del mismo modo una potencia superior comparado a los otros diastereómeros.

Cuando el anillo cicloalquilo R⁴ es un norbornilo o norbornenilo, que sintetiza los racematos *trans* y diastereómeros puede ser difícil debido a limitaciones estéricas. Sin embargo, en la que son posibles diastereómeros *trans* de los grupos cicloalquilo puenteados, los diastereómeros que corresponden a las fórmulas estructurales (IVf) y (IVg), *supra*, se espera que exhiban actividad biológica.

Por lo tanto, en otro aspecto, la presente divulgación proporciona compuestos que se enriquecen en uno o más de los racematos, enantiómeros y/o diastereómeros que corresponden a los descritos anteriormente. En algunas realizaciones, los compuestos enriquecidos estereoisoméricamente son racematos *cis*. En una realización específica, los compuestos enriquecidos estereoisoméricamente son racematos *cis* exo-exo o endo-endo que corresponden a las fórmulas estructurales (IIIr1) y (IIIr2). En algunas realizaciones, los compuestos enriquecidos estereoisoméricamente se enriquecen en uno o más diastereómeros *cis*. En algunas realizaciones, los compuestos enriquecidos estereoisoméricamente se enriquecen en uno o más diastereómeros que corresponden a la fórmula estructural (IIa), (IIb) y (IIc). En una realización específica, el compuesto enriquecido estereoisoméricamente es un diastereómero de acuerdo con la fórmula estructural (IIa), (IIb) o (IIc) que está sustancialmente libre de todos los otros diastereómeros. En algunas realizaciones, los compuestos enriquecidos estereoisoméricamente se enriquecen en el diastereómero que corresponde a la fórmula estructural (IVa). En una realización específica, el compuesto enriquecido estereoisoméricamente es un diastereómero que corresponde a la fórmula estructural (IVa) que está sustancialmente libre de todos los otros diastereómeros.

También se describen en el presente documento, profármacos de los compuestos y/o se proporcionan compuestos enriquecidos estereoisoméricamente (denominados colectivamente como "compuestos"). Tales profármacos pueden activarse en su forma profármaco, o pueden inactivarse hasta convertirse en condiciones fisiológicas u otras de uso en una forma profármaco activa. En los profármacos, se incluyen uno o más grupos funcionales de los compuestos en prorestos que se escinden a partir de la molécula en condiciones de uso, normalmente por medio de hidrólisis, escisión enzimática o algún otro mecanismo de escisión, para producir los grupos funcionales. Por ejemplo, los grupos amino primarios o secundarios pueden incluirse en un proresto amida que se escinde en condiciones de uso para generar el grupo amino primario o secundario. Por lo tanto, los profármacos incluyen tipos especiales de grupos protectores, denominados "progrupos", que enmascaran uno o más grupos funcionales de los compuestos que se escinden en las condiciones de uso para producir un compuesto fármaco activo. Los grupos funcionales dentro de los compuestos que pueden enmascarse con progrupos para la inclusión en un proresto incluyen, pero sin limitación, aminas (primaria y secundaria), hidroxilos, sulfanilos (tioles), carboxilos, carbonilos, etc. Se conocen en la técnica una cantidad muy grande de progrupos adecuados para enmascarar tales grupos funcionales para producir prorestos que se escinden en las condiciones deseadas de uso. Todos estos progrupos, solos o en combinación, pueden incluirse en los profármacos. Los ejemplos específicos de los prorestos que producen grupos amina primarios o secundarios que pueden incluirse en los profármacos incluyen, pero sin limitación amidas, carbamatos, iminas, ureas, fosfenilos, fosforilos y sulfenilos. Los ejemplos específicos de prorestos que producen grupos sulfanilo pueden incluirse en los profármacos incluyen, pero sin limitación, tioéteres, por ejemplo derivados de S-metilo (monotio, ditio, oxtio, aminotio acetilos), tioéteres de sililo, tioésteres, tiocarbonatos, tiocarbamatos, disulfuros asimétricos, etc. Los ejemplos específicos de prorestos que se escinden para producir grupos hidroxilo que pueden incluirse en los profármacos incluyen, pero sin limitación, sulfonatos, ésteres, carbonatos, fosfatos (fosfonoxi) y sus sales con bases orgánicas y metales. Los ejemplos específicos de prorestos que se escinden para producir grupos carboxilo que pueden incluirse en los profármacos incluyen, pero sin limitación, ésteres (incluyendo ésteres de sililo, ésteres de ácido oxámico y tioésteres), amidas e hidrazidas.

También se describen intermedios útiles para sintetizar los compuestos y/o profármacos descritos en el presente documento. En un ejemplo ilustrativo, los intermedios son compuestos de acuerdo con la fórmula estructural (V):



en la que R⁴, R⁵ y R⁶ son como se han definido anteriormente y LG representa un grupo saliente. Los grupos salientes adecuados incluyen, pero sin limitación, sales amonio cuaternario, -S(O)₂Me, -SMe y halo (por ejemplo, F, Cl, Br, I). En una realización específica, el grupo saliente LG es cloro.

Los intermedios de fórmula estructural (V) pueden enriquecerse estereoisoméricamente en uno o más diastereómeros, tales que pueden usarse para sintetizar compuestos enriquecidos en uno o más de los diversos diastereómeros discutidos anteriormente.

5 Todavía en otro aspecto, se proporcionan las composiciones que comprenden uno o más de los compuestos descritos en el presente documento. Las composiciones generalmente comprenden el compuesto o compuestos y/o profármacos, sales, hidratos, solvatos y/o N-óxidos de los mismos, y un vehículo, excipiente y/o diluyente apropiado. La naturaleza exacta del vehículo, excipiente y/o diluyente dependerá del uso deseado para la composición, y puede variar de ser adecuada o aceptable para usos *in vitro*, a ser adecuada o aceptable para usos veterinarios, a ser adecuada o aceptable para usos en seres humanos.

10 Los compuestos descritos en el presente documento inhiben las proteínas cinasa en ensayos *in vitro*. Por lo tanto, es otro aspecto, se proporciona un método *in vitro* de inhibir la proteína cinasa. Este método implica la contracción de una proteína cinasa con una cantidad de uno o más compuestos descritos en el presente documento, y/o sales, hidratos, solvatos y/o N-óxidos de los mismos, eficaz para inhibir su actividad.

Las proteínas cinasa que pueden inhibirse con los compuestos deseados en el presente documento incluyen, pero sin limitarse a, JAK1, JAK3, Axl, Syk, Lck y Lyn cinasas.

20 Todavía en otro aspecto, se proporcionan los compuestos descritos en el presente documento para su uso en el tratamiento, inhibición y/o prevención de enfermedades como se enumera en las reivindicaciones 9 a 15.

25 EL uso puede practicarse en animales en contextos veterinarios o en seres humanos. El uso generalmente implica la administración a un animal o sujeto humano una cantidad de uno o más compuestos descritos en el presente documento, y/o sales, hidratos, solvato y/o N-óxidos de los mismos, eficaz para tratar y/o prevenir la enfermedad particular. El compuesto o compuestos *per se* pueden administrarse al sujeto o el compuesto o compuestos pueden administrarse en forma de una composición.

30 En particular, podría esperarse que la inhibición de Syk y/o Lyn cinasa sea útil para tratar, inhibir y/o prevenir enfermedades que caracterizadas por, causadas por y/o asociadas con la cascada de señalización del receptor de IgE que da lugar al desgranulación de células inmunitarias, tales como mastocitos, y la consiguiente liberación de mediadores de la inflamación. Dichas enfermedades incluyen la hipersensibilidad atópica o anafiláctica o reacciones alérgicas, alergias (por ejemplo, conjuntivitis alérgica, rinitis alérgica, asma atópica, dermatitis atópica y alergias alimentarias), cicatrización de bajo grado (por ejemplo, del escleroderma, fibrosis aumentada, queloides, cicatrices post-quirúrgicas, fibrosis pulmonar, espasmos vasculares, migraña, lesión de reperusión y después del infarto de miocardio), enfermedades asociadas con la destrucción de tejidos (por ejemplo, del EPOC, cardiobronquitis y después del infarto de miocardio), enfermedades asociadas con la inflamación de tejidos (por ejemplo, síndrome del intestino irritable, colon espástico y enfermedad inflamatoria del intestino), inflamación y cicatrización.

35 Podría esperarse que la inhibición de Syk cinasa sea útil para tratar, inhibir y/o prevenir enfermedades que se caracterizan por, están causadas por y/o asociadas con enfermedades autoinmunitarias y/o síntomas de dichas enfermedades. Dichas enfermedades autoinmunitarias incluyen enfermedades autoinmunitarias que se denominan frecuentemente trastornos autoinmunitarios de un solo órgano o de un solo tipo celular y aquellas enfermedades autoinmunitarias que frecuentemente se designan como implicadas en el trastorno autoinmunitario sistémico. Las enfermedades denominadas frecuentemente como trastornos autoinmunitarios de un solo órgano o de un solo tipo celular incluyen: tiroiditis de Hashimoto, anemia hemolítica autoinmune, gastritis atrófica autoinmunitaria o anemia perniciosa, encefalomielititis autoinmunitaria, orquitis autoinmunitaria, enfermedad de Goodpasture, trombocitopenia autoinmunitaria (incluyendo púrpura trombocitopénica inmunitaria), oftalmia simpática, miastenia grave, enfermedad de Graves, cirrosis biliar primaria, hepatitis agresiva crónica, colitis ulcerosa y glomerulopatía membranosa. Los ejemplos no limitantes de enfermedades a menudo denominadas como implicadas en el trastorno autoinmunitario sistémico incluyen: lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, síndrome de Sjögren, síndrome de Reiter, polimiositis-dermatomiositis, esclerosis sistémica, poliarteritis nodosa, esclerosis múltiple y penfigoide bulloso. Las enfermedades autoinmunitarias adicionales, que pueden basarse en células β (humorales) o en células T, incluyen la alopecia autoinmunitaria, la diabetes de tipo I o de aparición juvenil, y tiroiditis.

40 Podría esperarse que la inhibición de JAK cinasa sea útil para tratar, inhibir y/o prevenir enfermedades que se caracterizan por, están causadas por y/o se asocian con las cascadas de señalización de receptores de citocinas que implican a la cadena gamma común, tal como, por ejemplo, las cascadas de señalización del receptor de IL-4, IL-7, IL-5, IL-9, IL-15 e IL-21, o de IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15 e IL-21. Dichas enfermedades incluyen, a modo de ejemplo y no de limitación, alergias, asma, enfermedades autoinmunitarias, tales como rechazo de trasplantes (por ejemplo, riñón, corazón, de pulmón, hígado, páncreas, piel; reacción de hospedador contra injertos (HVGR), etc.), artritis reumatoide, y esclerosis lateral amiotrófica, Enfermedades autoinmunitarias mediadas por células T, tales como esclerosis múltiple, psoriasis y síndrome de Sjögren, enfermedades inflamatorias de tipo II, tales como inflamación vascular (incluyendo vasculitis, arteritis, aterosclerosis y enfermedad de la arteria coronaria), enfermedades del sistema nervioso central, tales como ictus, enfermedades pulmonares, tales como bronquitis obliterante e hipertensión pulmonar primaria, y reacciones de hipersensibilidad de tipo IV sólidas retrasadas, y neoplasias hematológicas, tales como leucemia y linfomas.

Podría esperarse que la inhibición de Axl cinasa sea útil para tratar, inhibir y/o prevenir enfermedades que están caracterizadas por, causadas por y/o asociadas con la apoptosis inducida por el ayuno de suero, TNF- α o la proteína viral E1A, así como la migración y diferenciación celular. Dichas enfermedades incluyen, tumores sólidos, incluyendo, pero sin limitación, de mama, renal, endometrial, ovárico, tiroides, carcinoma no microcítico de pulmón y melanoma uveal; tumores líquidos, incluyendo, pero sin limitación, leucemia, (en particular, leucemias mieloides) y linfomas; endometriosis, enfermedad/lesión vascular (incluyendo, sin limitación, restenosis, aterosclerosis y trombosis), psoriasis; insuficiencia visual debido a degeneración macular; retinopatía diabética y retinopatía del prematuro; enfermedad renal (incluyendo, pero sin limitación, glomerulonefritis, retinopatía diabética y rechazo de trasplante renal), artritis reumatoide; artrosis y cataratas.

Los intermedios y métodos útiles para sintetizar los compuestos y profármacos estereoisoméricamente enriquecidos se describen en más detalle a continuación en el presente documento.

4. Descripción detallada

4.1 Definiciones

En el presente documento la expresión y/o se usa y significa que una cualquiera o ambas o las dos opciones es una opción disponible. Por ejemplo, "opcionalmente sustituido con uno o más R^a y/o R^b" significa que si solo está presente un sustituyente, después es o bien R^a o R^b; si más de un sustituyente está presente, cada sustituyente, independientemente, es R^a o R^b.

Como se usa en la presente memoria, los siguientes términos pretenden tener los siguientes significados:

"Alquilo" por si mismo o como parte de otro sustituyente se refiere a un radical de hidrocarburo monovalente cíclico de de cadena lineal o ramificada, saturado o insaturado que tiene el número indicado de átomos de carbono (es decir, C₁-C₆ significa de uno a seis átomos de carbono) que se obtiene por la retirada de un átomo de hidrógeno a partir de un átomo de carbono solo de un precursor alcano, alqueno o alquino. Los alquilas cíclicos pueden incluir cero átomos de carbono de cabeza de Puente o dos o más átomos de carbono de cabeza de puente. Por lo tanto, los alquilas cíclicos pueden ser, en estructura, monocíclico, bicíclico o policíclico. Normalmente los grupos alquilo incluyen, pero sin limitación, metilo; etilos, tales como etanilo, etenilo, etinilo; propilos, tales como propan-1-ilo, propan-2-ilo, ciclopropan-1-ilo, prop-1-en-1-ilo, prop-1-en-2-ilo, prop-2-en-1-ilo, cicloprop-1-en-1-ilo; cicloprop-2-en-1-ilo, prop-1-in-1-ilo, prop-2-in-1-ilo; butilos, tales como butan-1-ilo, butan-2-ilo, 2-metil-propan-1-ilo, 2-metil-propan-2-ilo, ciclobutan-1-ilo, but-1-en-1-ilo, but-1-en-2-ilo, 2-metil-prop-1-en-1-ilo, but-2-en-1-ilo, but-2-en-2-ilo, buta-1,3-dien-1-ilo, buta-1,3-dien-2-ilo, ciclobut-1-en-1-ilo, ciclobut-1-en-3-ilo, ciclobuta-1,3-dien-1-ilo, but-1-in-1-ilo, but-1-in-3-ilo, but-3-in-1-ilo. En los que los niveles específicos de saturación se pretende usar la nomenclatura "alcanilo", "alquenilo" y/o "alquinilo", como se define a continuación.

"Alcanilo" por si mismo o como parte de otro sustituyente se refiere a un alquilo cíclico o de cadena lineal o ramificada, saturado obtenido por la retirada de un átomo de hidrógeno a partir de un átomo de carbono solo de un precursor alcano. Normalmente los grupos alcanilo incluyen, pero sin limitación, metanilo; etanilo; propanilos, tales como propan-1-ilo, propan-2-il (isopropilo), ciclopropan-1-ilo; butanilos, tales como butan-1-ilo, butan-2-il (sec-butilo), 2-metil-propan-1-il (isobutilo), 2-metil-propan-2-il (*t*-butilo), ciclobutan-1-il

"Alquenilo" por si mismo o como parte de otro sustituyente se refiere a un alquilo cíclico o de cadena lineal o ramificada, insaturado que tiene al menos un doble enlace carbono-carbono obtenido por la retirada de un átomo de hidrógeno a partir de un átomo de carbono solo de un alqueno precursor. El grupo puede estar en conformación *cis* o *trans* alrededor del doble o dobles enlaces. Normalmente los grupos alquenilo incluyen, pero sin limitación, etenilo; propenilos, tales como prop-1-en-1-ilo, prop-1-en-2-ilo, prop-2-en-1-ilo, prop-2-en-2-ilo, cicloprop-1-en-1-ilo; cicloprop-2-en-1-ilo; butenilos, tales como but-1-en-1-ilo, but-1-en-2-y 2-metil-prop-1-en-1-ilo, but-2-en-1-ilo, but-2-en-2-ilo, buta-1,3-dien-1-ilo, buta-1,3-dien-2-ilo, ciclobut-1-en-1-ilo, ciclobut-1-en-3-ilo, ciclobuta-1,3-dien-1-ilo.

"Alquinilo" se refiere a un alquilo cíclico de cadena lineal o ramificada, insaturado que tiene al menos un triple enlace carbono-carbono obtenido por la retirada de un átomo de hidrógeno a partir de un átomo de carbono solo de un alquino precursor. Normalmente los grupos alquinilo incluyen, pero sin limitación, etinilo; propinilos, tales como prog-1-in-1-ilo, prop-2-in-1-il ; butinilos, tales como but-1-in-1-ilo, but-1-in-3-ilo, but-3-in-1-ilo.

"Alquildiilo" por si mismo o como parte de otro sustituyente se refiere a un grupo hidrocarburo divalente cíclico o de cadena lineal o ramificada que tiene el número indicado de átomos de carbono (es decir, C₁-C₆ significa de uno a seis átomos de carbono) obtenido por la retirada de un átomo de hidrógeno a partir de cada uno de los dos átomo de carbono diferentes de un alcano precursor, alqueno o alquino, o por la retirada de dos átomos de hidrógeno de un átomo de carbono solo de un alcano precursor, alqueno o alquino. Los dos centros radicales monovalentes o cada valencia del centro radical divalente pueden formar enlaces con los mismos o diferentes átomos. Normalmente los grupos alquildiilo incluyen, pero sin limitación, metandiilo; etildiilos, tales como etan-1,1-diilo, etan-1,2-diilo, eten-1,1-diilo, eten-1,2-diilo; propildiilos, tales como propan-1,1-diilo, propan-1,2-diilo, propan-2,2-diilo, propan-1,3-diilo, ciclopropan-1,1-diilo, ciclopropan-1,2-diilo, prop-1-en-1,1-diilo, prop-1-en-1,2-diilo, prop-2-en-1,2-diilo, prop-1-en-1,3-

diilo, cicloprop-1-en-1,2-diilo, cicloprop-2-en-1,2-diilo, cicloprop-2 en-1,1-diilo, prop-1-in-1,3-diilo; butildiilos, tales como, butan-1,1-diilo, butan-1,2-diilo, butan-1,3-diilo, butan-1,4-diilo, butan-2,2-diilo, 2-metil-propan-1,1-diilo, 2-metil-propan-1,2-diilo, ciclobutan-1,1-diilo; ciclobutan-1,2-diilo, ciclobutan-1,3-diilo, but-1-en-1,1-diilo, but-1-en-1,2-d but-1-en-1,3-diilo, but-1-en-1,4-diilo, 2-metil-prop-1-en-1,1-diilo, 2-metanilidene-propan-1,1-diilo, buta-1,3-dien-1,1-diilo, buta-1,3-dien-1,2-diilo, buta-1,3-dien-1,3-diilo, buta-1,3-dien-1,4-diilo, ciclobut-1-en-1,2-diilo, ciclobut-1-en-1,3-diilo, ciclobut-2-en-1,2-diylL ciclobuta-1,3-dien-1,2-diilo, ciclobuta-1,3-dien-1,3-diilo, but-1-in-1,3-diilo, but-1-in-1,4-diilo, buta-1,3-diin-1,4-diilo.

En los que los niveles específicos de saturación se pretende usar la nomenclatura alcanildiilo, alqueniildiilo y/o alquinildiilo. En los que se pretende específicamente que las dos valencias estén en el mismo átomo de carbono, se usa la nomenclatura "alquilideno". Un "alquildiilo inferior" es un grupo alquildiilo que contiene de 1 a 8 átomos de carbono. En algunas realizaciones los alquildiilo son grupos alcanildiilo acíclicos saturados en el que los centros radicales son en los carbonos terminales, por ejemplo, metandiilo (metano); etan-1,2-diilo (etano); propan-1,3-diilo (propano); butan-1,4-diil (butano) (también denominados como alquilenos, definidos posteriormente).

"Alquileno" por si mismo o como parte de otro sustituyente se refiere a un grupo alquildiilo saturado o insaturado, de cadena lineal que tiene dos centros radicales monovalentes terminales obtenidos de la retirada de un átomo de hidrógeno de cada uno de los dos átomos de carbono terminales de un precursor alcano, alqueno o alquino de cadena lineal. El localizador de un doble enlace o triple enlace, si está presente, en un alquileno particular se indica en corchetes. Normalmente los grupos alquileno incluyen, pero sin limitación, metileno (metano); etilenos, tales como etano, eteno, etino; propilenos, tales como propano, prop[1]eno, propa[1,2]dieno, prop[1]ino, etc.; butilenos, tales como butano, but[1]eno, but[2]eno, buta[1,3]dieno, but[1]ino, but[2]ino, buta[1,3]diino. En los que los niveles específica de saturación se pretende usar la nomenclatura alcano, alqueno y/o alquino.

El término "alcoxi", como se usa en el presente documento, significa un grupo alquilo, como se define en el presente documento, adjunto al resto molecular precursor a través de un átomo de oxígeno. Los ejemplos representativos de alcoxi incluyen, pero sin limitación, metoxi, etoxi, propoxi, 2-propoxi, butoxi, *terc*-butoxi, pentiloxi, y hexiloxi.

El término "arilalquilo", como se usa en el presente documento, significa un grupo arilo, como se define en el presente documento, adjunto al resto molecular precursor a través de un grupo alquilo, como se define en el presente documento. Los ejemplos representativos de arilalquilo incluyen, pero sin limitación, bencilo, 2-feniletilo, 3-fenilpropilo y 2-naft-2-iletilo.

El término "cicloalquilalquilo", como se usa en el presente documento, significa un grupo cicloalquilo, como se define en el presente documento, adjunto al resto molecular precursor a través de un grupo alquilo, como se define en el presente documento. Los ejemplos representativos de cicloalquilalquilo incluyen, pero sin limitación, ciclopropilmetilo, 2-ciclobutilitilo, ciclopentilmetilo, ciclohexilmetilo y 4-cicloheptilbutilo.

El término "haloalquilo", como se usa en el presente documento, significa al menos un halógeno, como se define en el presente documento, adjunta al resto molecular precursor a través de un grupo alquilo, como se define en el presente documento. Los ejemplos representativos de haloalquilo incluyen, pero sin limitación, clorometilo, 2-fluoroetilo, trifluorometilo, pentafluoroetilo y 2-cloro-3-fluoropentilo.

El término "heterocicloalquilalquilo", como se usa en el presente documento, significa un heterociclo, como se define en el presente documento, adjunto al resto molecular precursor a través de un grupo alquilo, como se define en el presente documento.

"Cicloalquilo" por si mismo o como parte de otro sustituyente se refiere a una versión cíclica de un grupo "alquilo". Un grupo cicloalquilo pueden incluir cero átomos de carbono de cabeza de puentes o dos o más átomos de carbono de cabeza de puente. Por lo tanto, un cicloalquilo puede ser monocíclico, bicíclico o policíclico, dependiendo del número de átomos de carbono de puentes y cabeza de puentes. Los grupos cicloalquilo grupos que incluyen cero átomos de carbono de cabeza de puentes se refieren en el presente documento como "cicloalquilos monocíclicos" o "cicloalquilos no puenteados". Los cicloalquilos que incluyen al menos dos átomos de carbono de cabeza de puentes y al menos un átomo de carbono puente se denominan en el presente documento como "cicloalquilos puente". Los cicloalquilo Puente que incluyen dos átomos de carbono de cabeza de puentes se denominan en el presente documento como "cicloalquilo puentes bicíclico". Los cicloalquilo Puente que incluyen más de dos átomos de carbono de cabeza de puentes se denominan en el presente documento como "cicloalquilos Puente policíclicos". Normalmente los grupos cicloalquilo no puenteados incluyen, pero sin limitación, ciclopropilo; ciclobutilos, tales como ciclobutano y ciclobutenilo; ciclopentilos, tales como ciclopentano y ciclopentenilo; ciclohexilos, tales como ciclohexano y ciclohexenilo. Normalmente los cicloalquilos puenteados incluyen, pero sin limitación, adamantilo, noradamantilo, biciclo[1.1.0]butanilo, norboranil (biciclo[2.2.1]heptanilo), norbornenil (biciclo[2.2.1]heptanilo), norbornadienil (biciclo[2.2.1]heptadienilo), triciclo[2.2.1.0]heptanilo, biciclo[3.2.1]octanilo, biciclo[3.2.1]octanilo, biciclo[3.2.1]octadienilo, biciclo[2.2.2]octanilo, biciclo[2.2.2]octenilo, biciclo[2.2.2]octadienilo, biciclo[5.2.0]nonanilo, biciclo[4.3.2]undecanilo, triciclo[5.3.1.1]dodecanilo. En los que los niveles específicos de saturación se pretende usar la nomenclatura cicloalcanilo y cicloalqueniil. Un cicloalquilo "inferior" no puenteado contiene de 3 a 8 átomos de carbono. Un cicloalquilo "inferior" puenteado contiene de 5 a 16 átomos de carbono.

"Heteroalquilo", "heteroalcanilo", "heteroalquenilo", "heteroalquinilo", "heteroalquilenno" y "heterocicloalquilo" se refiere a un grupo alquilo, alcanilo, alquenilo, alquinilo, alquilenno o cicloalquilo, respectivamente, que contiene de 3 a 12 átomos de carbono en el que de uno a cuatro de los átomos de carbono se colocan con uno o más heteroátomos o grupos heteroatómicos seleccionados entre el grupo que consiste en O, S y NH. Los ejemplos de grupos heterocicloalquilo incluyen, pero sin limitación, morfolinilo, pirrolinil pirazolinilo, tetrahidrofuranóilo, tetrahidrotienilo, tetrahidropiranilo, dioxanilo, dioxolanilo, piperidinilo y piperazinilo.

El término "heteroarilo", como se usa en la presente memoria, significa un heteroarilo monocíclico o un heteroarilo bicíclico. El heteroarilo monocíclico es 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 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 precursor a través de cualquier átomo de carbono o cualquier átomo de nitrógeno contenido dentro del heteroarilo. Los ejemplos representativos de heteroarilo monocíclico incluyen, pero sin limitación, furilo, imidazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, oxazolilo, piridinilo, piridazinil pirimidinilo, pirazinilo, pirazolilo, pirrolilo, tetrazolilo, tiadiazolilo, tiazolilo, tienilo, triazolilo y triazinilo. El heteroarilo bicíclico consiste en un heteroarilo monocíclico condensado a un fenilo, o un heteroarilo monocíclico condensado a un cicloalquilo, un heteroarilo monocíclico condensado a un cicloalquenilo, un heteroarilo monocíclico condensado a un heteroarilo monocíclico o un grupo arilo monocíclico condensado a un grupo heterocicloalquilo. El heteroarilo bicíclico se conecta al resto molecular precursor a través de cualquier átomo de carbono o cualquier átomo de nitrógeno contenido dentro del heteroarilo bicíclico. Los ejemplos representativos de heteroarilo bicíclico incluyen, pero sin limitación, benzoimidazolilo, benzofuranilo, benzotienilo, benzoxadiazolilo, cinnolinilo, dihidroindolilo, dihidrobenzofuranilo, dihidroquinolinilo, dihidroisoquinolinilo, furopiridinilo, benzodioxolilo, benzodioxepinilo, dihidrobenzooxazinilo, indazolilo, indolilo, isoquinolinilo, naftiridinilo, quinolinilo, tetrahidroquinolinilo y tienopiridinilo.

"Sistema de anillo aromático precursor" se refiere a un sistema de anillo cíclico o policíclico insaturado que tiene un sistema de electrones π conjugado. Específicamente incluida dentro de la definición de "sistema de anillo aromático precursor" se condensan sistemas de anillos en el que uno o más de los anillos son aromáticos y uno o más de los anillos son saturados o insaturados, tales como, por ejemplo, fluoreno, indano, indeno, fenaleno, tetrahidronaftaleno. Normalmente los sistemas de anillo aromático precursores incluyen, pero sin limitación, aceantrileno, acenaftileno, acefenantrileno, antraceno, azuleno, benceno, crisenno, coroneno, fluoranteno, fluoreno, hexaceno, hexafeno, hexaleno, indaceno, s-indaceno, indano, indeno, naftaleno, octaceno, octafeno, octaleno, ovaleno, penta-2,4-dieno, pentaceno, pentaleno, pentafeno, perileno, fenaleno, fenantreno, piceno, pleiadenno, pirene, pirantreno, rubiceno, tetrahidronaftaleno, trifenileno, trinaftaleno

"Arilo" por si mismo o como parte de otro sustituyente se refiere a un grupo hidrocarburo aromático monovalente que tiene el número indicado de átomos de carbono (es decir, C_6-C_{15} significa de 6 a 15 átomos de carbono) obtenido por la retirada de un átomo de hidrógeno a partir de un átomo de carbono solo de un sistema de anillo aromático precursor. Normalmente los grupos arilo incluyen, pero sin limitación, grupos obtenidos a partir de aceantrileno, acenaftileno, acefenantrileno, antraceno, azuleno, benceno, crisenno, coroneno, fluoranteno, fluoreno, hexaceno, hexafeno, hexaleno, as-indaceno, s-indaceno, indano, indeno, naftaleno, octaceno, octafeno, octaleno, ovaleno, pentaceno, pentaleno, pentafeno, perileno, fenaleno, fenantreno, piceno, pleiadenno, pireno, pirantreno, rubiceno, trifenileno, trinaftaleno así como los diversos isómeros hidro de los mismos. En algunas realizaciones, el grupo arilo grupo es arilo (C_6-C_{15}), siendo el más normal (C_6-C_{10}). Son ejemplos específicos fenilo y naftilo.

Los grupos definidos anteriormente pueden incluir prefijos y/o sufijos que se usan comúnmente en la técnica para crear grupos sustituyentes adicionales bien reconocidos. Como ejemplos, "alquiloxi" o "alcoxi" se refiere a un grupo de la fórmula -OR, "alquilamina" se refiere a un grupo de la fórmula -NHR y "dialquilamina" se refiere a un grupo de la fórmula -NRR, en el que cada R es independientemente un alquilo.

"Profármaco" se refiere a un derivado de un compuesto activo (fármaco) que puede requerir una transformación en las condiciones de uso, tales como dentro del cuerpo, liberar el fármaco activo. Los profármacos son frecuentemente, pero no necesariamente, farmacológicamente inactivos hasta convertirse en el fármaco activo. Los profármacos normalmente se obtienen enmascarando un grupo funcional en el compuesto fármaco creado para ser en parte requerido para la actividad con un progrupo (definido a continuación) para formar un proresto que se somete a una transformación, tal como escisión, en las condiciones específicas de uso para liberar el grupo funcional por lo tanto, el fármaco activo. La escisión del proresto puede proceder espontáneamente, tal como por medio de una reacción de hidrólisis, o puede catalizarse o inducirse por otro agente, tal como por una enzima, por luz, por ácido o base, o por un cambio de o exposición a un parámetro físico o ambiental, tal como un cambio de temperatura. El agente puede ser endógeno a las condiciones de uso, tal como una enzima presente en las células a las que se administra el profármaco o las condiciones ácidas del estómago o puede suministrarse exógenamente.

Una amplia diversidad de progrupos, así como los prorestos resultantes, adecuados para enmascarar grupos funcionales en los compuestos enriquecidos estereoisómicamente activos descritos en el presente documento para producir profármacos son bien conocidos en la técnica. Por ejemplo, un grupo funcional hidroxilo puede enmascararse como un proresto sulfonato, éster o carbonato, que puede hidrolizarse *in vivo* para proporcionar el grupo hidroxilo. Un grupo amino funcional puede enmascararse como un proresto amida, carbamato, imina, urea,

fosfenilo, fosforilo o sulfenilo, que puede hidrolizarse *in vivo* para proporcionar el grupo amino. Un grupo carboxilo puede enmascararse como un proresto éster (incluyendo siliil ésteres y tioésteres), amida o hidrazida, que puede hidrolizarse *in vivo* para proporcionar el grupo carboxilo. Otros ejemplos específicos de progrupos adecuados y sus prorestos respectivos se apreciarán por los expertos en la materia.

"Progrupo" se refiere a un tipo de grupo protector que, cuando se usa para enmascarar un grupo funcional dentro de un compuesto fármaco enriquecido estereoisoméricamente activo para formar un proresto, convierte el fármaco en un profármaco. Los progrupos se unen normalmente al grupo funcional del fármaco a través de enlaces que se escinden en condiciones específicas de uso. Por lo tanto, un progrupo es aquella porción de un proresto que se escinde para liberar el grupo funcional en las condiciones específicas de uso. Como un ejemplo específico, un proresto amida de la fórmula -NH-C(O)CH_3 comprende el progrupo -C(O)CH_3 .

Un "proceso mediado por cinasas" o una "enfermedad o trastorno mediado por cinasas" se refiere a un proceso celular, enfermedad o trastorno en el que tiene un papel una cinasa. En algunas realizaciones, la cinasa es una JAK cinasa. Las JAK cinasas, incluyendo JAK3, se expresan abundantemente en las células leucémicas primarias de niños con leucemia linfoblástica aguda, la forma más común de cáncer en la infancia, y los estudios han correlacionado la activación de STAT con determinadas células con señales que regulan la apoptosis (Demoulin et al., 1996, Mol. Cell. Biol. 16:4710-6; Jurlander et al., 1997, Blood. 89:4146-52; Kaneko et al., 1997, Clin. Exp. Immun. 109:185-193; y Nakamura et al., 1996, J. Biol. Chem. 271:19483-8). También se sabe que son importantes para la diferenciación, función y supervivencia de linfocitos. JAK3, en particular, desempeña un papel esencial en la función de los linfocitos, macrófagos, y mastocitos. Los ejemplos no limitantes de enfermedades mediadas por JAK cinasa que pueden tratarse o prevenirse con los compuestos incluyen, pero sin limitación, alergias, asma, enfermedades autoinmunitarias, tales como rechazo de trasplantes (por ejemplo, riñón, corazón, de pulmón, hígado, páncreas, piel; reacción de hospedador contra injertos (HVGR), artritis reumatoide, y esclerosis lateral amiotrófica, Enfermedades autoinmunitarias mediadas por células T, tales como esclerosis múltiple, psoriasis y síndrome de Sjögren, enfermedades inflamatorias de tipo II, tales como inflamación vascular (incluyendo vasculitis, arteritis, aterosclerosis y enfermedad de la arteria coronaria), enfermedades del sistema nervioso central, tales como ictus, enfermedades pulmonares, tales como bronquitis obliterante e hipertensión pulmonar primaria, y reacciones de hipersensibilidad de tipo IV sólidas retrasadas, y neoplasias hematológicas, tales como leucemia y linfomas.

La "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a una cantidad de un compuesto suficiente para tratar un trastorno o enfermedad específico, o uno o más de sus síntomas.

La "cantidad profilácticamente eficaz" se refiere a una cantidad de un compuesto suficiente para prevenir que un sujeto desarrolle un trastorno o enfermedad específica. Típicamente, los sujetos en los que se practica la profilaxis no padecen el trastorno o enfermedad específico, pero se reconocen como en riesgo elevado de desarrollar esta enfermedad o trastorno basándose en factores tales como, pero sin limitación, marcadores diagnósticos e historial familiar.

"Syk cinasa" se refiere a la proteína tirosina cinasa esplénica no receptora (citoplásmica) de 72 kDa expresada en células B y en otras células hematopoyéticas. La Syk cinasa incluye dos dominios de homología con Src 2 (SH2) consenso en tándem que se unen a los motivos de activación basados en tirosina inmunorreceptores fosforilados ("TTAM"), un dominio "enlazador" y un dominio catalítico (para una revisión de la estructura y función de la Syk cinasa véase Sada et al., 2001, J. Biochem. (Tokyo) 130:177-186); véase también Turner et al., 2000, Immunology Today 21:148-154). La Syk cinasa se ha estudiado exhaustivamente como un efector de la señalización de receptores de células B (BCR) (Turner et al., 2000, anteriormente citado). La Syk cinasa también es crítica para la fosforilación de tirosinas de diversas proteínas que regulan rutas importantes que dan lugar a inmunorreceptores, tales como la movilización de Ca^{2+} y las cascadas de proteína cinasa activadas por mitógeno (MAPK) y la desgranulación. Syk cinasa también desempeña un papel crítico en la señalización de integrina en neutrófilos (véase, por ejemplo, Mocsai et al. 2002, Immunity 16:547-558).

Tal como se usa en el presente documento, Syk cinasa incluye cinasas de cualquier especie animal, incluyendo, pero sin limitación, *Homo sapiens*, simios, bovinos, porcinos, roedores, reconocidas como pertenecientes a la familia Syk. Se incluyen específicamente isoformas, variantes de corte y empalme, variantes alélicas, mutantes, tanto de origen natural como producidas por el hombre. Las secuencias de aminoácidos de dichas Syk cinasas se conocen bien y están disponibles en GENBANK. Los ejemplos específicos de ARNm que codifican diferentes isoformas de Syk cinasa humana pueden encontrarse en los números de referencia de GENBANK gi|21361552|ref|NM003177.2|, gi|496899|emb|Z29630.1|HSSYKPTK[496899] y gi|15030258|gb|BC011399.1|BC011399[5030258].

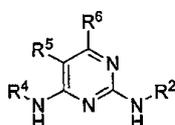
Los expertos en la materia apreciarán que las tirosina cinasas que pertenecen a otras familias pueden tener sitios activos o bolsillos de unión que son similares a la estructura tridimensional de la de Syk. Como consecuencia de esta similitud estructural, dichas cinasas, citadas en el presente documento como "miméticos de Syk," se espera que catalicen la fosforilación de sustratos fosforilados por Syk. Por lo tanto, se apreciará que pueden regularse dichos miméticos de Syk, cascadas de transducción de señales en las que Syk desempeña un papel, y respuestas biológicas efectuadas por dichos miméticos de Syk y cascadas de señalización dependientes de miméticos de Syk, y en particular inhibirse, con muchos de los profármacos descritos en el presente documento.

La "cascada de señalización dependiente de Syk" se refiere a una cascada de transducción de señales en las que Syk desempeña un papel. Los ejemplos no limitantes de dichas cascadas de señalización dependientes de Syk incluyen las cascadas de señalización de FcαRI, FcεRI, FcγRI, FcγRIII, BCR e integrina.

- 5 Una "enfermedad autoinmunitaria" se refiere a aquellas enfermedades que se asocian comúnmente con las reacciones de hipersensibilidad no anafilácticas (reacciones de hipersensibilidad de tipo II, tipo III y/o tipo IV) que generalmente resultan como consecuencia de la respuesta humoral y/o mediada por células del propio sujeto a una o más sustancias inmunogénicas de origen endógeno y/o exógeno. Dichas enfermedades autoinmunitarias se distinguen de las enfermedades asociadas con las reacciones de hipersensibilidad anafilácticas (de tipo I o
- 10 mediadas por IgE).

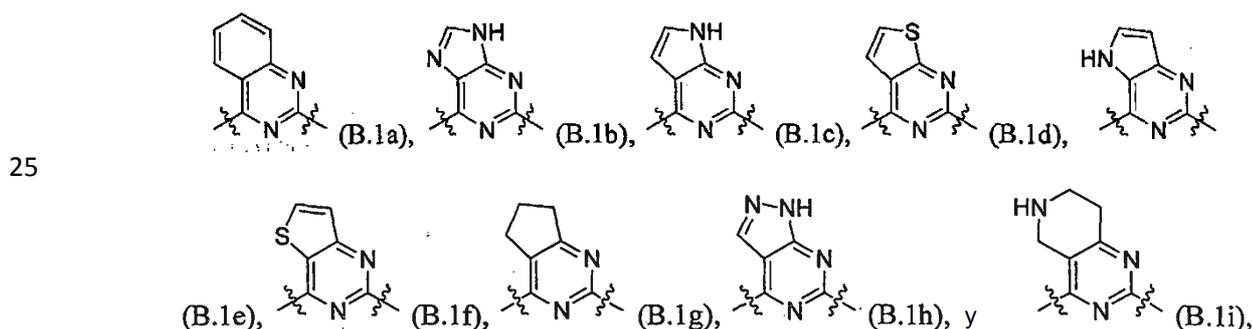
4.2 Los Compuestos

- 15 Como se discute en la sección sumario, la presente divulgación proporciona compuestos que tienen actividades biológicas útiles, que incluye la capacidad para inhibir una diversidad de proteínas cinasas en ensayos *in vitro*. Los compuestos se definen por la fórmula estructural (Ia):



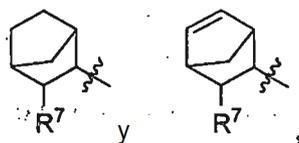
- 20 o una sal, hidrato, solvato o N-óxido del mismo, en el que:

R⁵ y R⁶ se toman juntos para formar un grupo heteroarilo bicíclico (B.1) seleccionado entre el grupo que consiste en:

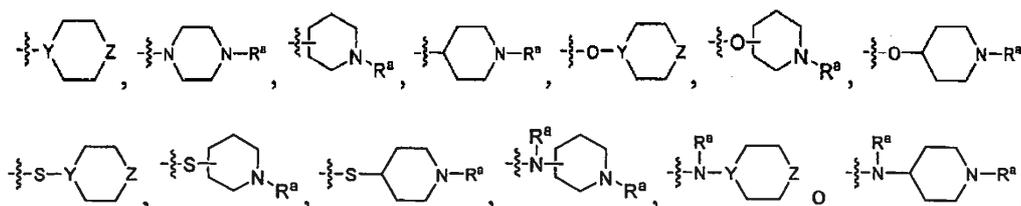


- 30 en el que cada uno de los grupos precedentes están opcionalmente sustituidos con 1 o 2 R⁹, en el que cada R⁹ es independientemente =O, -OH, -(haloalquiloxi C₁-C₆, -NR^cR^c, halógeno, -alquilo C₁-C₃, -haloalquilo C₁-C₃, -CN, -NO₂, -S(O)₂R^a, -S(O)₂OR^a, -S(O)₂NR^cR^c, -OS(O)₂R^a, -OS(O)₂OR^a, -OS(O)₂NR^cR^c, -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -C(O)NR^cR^c, -C(O)NR^aOR^a, -C(NR^a)NR^cR^c, -C(NOH)R^a, -C(NOH)NR^cR^c, -OC(O)R^a, -OC(O)OR^a, -OC(O)NR^cR^c, -OC(NR^a)NR^cR^c; arilo o arilalquilo (C₇-C₂₀);

- 35 R² es fenilo sustituido con uno o más de los mismos o diferentes R⁸, o R² es un heteroarilo, opcionalmente sustituido con uno o más R^h, en el que cada R^h es independientemente =O, -OH, -alcoxi C₁-C₆, -alquilo C₁-C₃, haloalquiloxi (C₁-C₃), -NR^cR^c, halógeno, -haloalquilo C₁-C₃, -CN, -NO₂, -S(O)₂R^a, -S(O)₂OR^a, -S(O)₂NR^cR^c, -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -C(O)NR^cR^c, arilo o arilalquilo (C₇-C₂₀); R⁴ se selecciona entre el grupo que consiste en



- 40 en el que R⁷ se selecciona entre el grupo que consiste en -C(O)OR⁸ y -C(O)NR^cR^c; cada grupo R⁸, independientemente de los otros, se selecciona entre el grupo que consiste en R^a, R^b, alquilo C₁-C₈ opcionalmente sustituido con uno o más R^a y/o R^b, cicloalquilo C₃-C₈ opcionalmente sustituido con uno o más R^a y/o R^b, heterocicloalquilo que contiene de 3 a 12 átomos anulares, opcionalmente sustituido con uno o más R^a y/o R^b, alcoxi C₁-C₈ opcionalmente sustituido con uno o más R^a y/o R^b y -O-(CH₂)_x-R^b, en el que x es 1 - 6, un grupo de la fórmula
- 45



5 en la que Y se selecciona entre el grupo que consiste en CH y N, Z se selecciona entre el grupo que consiste en -C(H(R^a))- , -CH₂- , -O- , -S- , -N= , =N- , -NH- , -N(-(CH₂)_y-R^a)- , -N(-(CH₂)_y-C(O)R^a)- , -N(-(CH₂)_y-C(O)OR^a)- , -N(-(CH₂)_y-S(O)₂R^a)- , -N(-(CH₂)_y-S(O)₂OR^a)- y N(-(CH₂)_y-C(O)NR^c)- , con la condición de que Y y Z no sean ambos simultáneamente CH y CH₂, respectivamente, morfolino, piperidinilo, N-alquil (C₁-C₆) piperidinilo, N-metil piperidinilo, N-(4-piperidinil)piperidinilo, 4-(1-piperidinil)piperidinilo, 1-pirrolidinilpiperidinilo, 4-morfolinpiperidinilo, 4-(N-metil-1-piperazinil)piperidinilo, piperazinilo, N-alquil (C₁-C₆) piperazinilo, N-metilpiperazinilo, N-etil piperidinilo, N-etil piperazinilo, N-cicloalquilo piperazinilo, N-ciclohexil piperazinilo, pirrolidinilo, N-alquil pirrolidinilo, N-metil pirrolidinilo, diazepinilo, N-etil pirrolidinilo, N-alquil azepinilo, N-metil azepinilo, N-etil azepinilo, homopiperazinilo, N-metil homopiperazinilo, N-etil homopiperazinilo o imidazolilo;

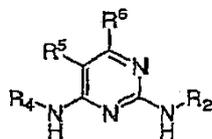
15 cada R^a, independientemente de los otros, se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁-C₈, cicloalquilo C₃-C₁₀ puentado o no puentado, heterocicloalquilo puentado o no puentado que contiene de 3 a 12 átomos anulares, heteroarilo, arilo (C₆-C₁₄) y arilalquilo (C₇-C₂₀), en el que R^a está opcionalmente sustituido con uno o más R^f;

20 cada R^b, independientemente de los otros, se selecciona entre el grupo que consiste en =O, -OR^a, haloalquiloxi (C₁-C₃), =S, -SR^a, =NR^a, NOR^a, -NR^cR^c, halógeno, -haloalquilo C₁-C₃, -CN, -NC, -OCN, -SCN, -NO, -NO₂, =N₂, -N₃, -S(O)R^a, -S(O)₂R^a, -S(O)₂OR^a, -S(O)NR^cR^c, -S(O)₂NR^cR^c, -OS(O)R^a, -OS(O)₂R^a, -OS(O)₂OR^a, -OS(O)₂NR^cR^c, -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -C(O)NR^cR^c, -C(O)NR^aOR^a, -C(NH)NR^cR^c, -C(NR^a)NR^cR^c, -C(NOH)R^a, -C(NOH)NR^cR^c, -OC(O)R^a, -OC(O)OR^a, -OC(O)NR^cR^c, -OC(NH)NR^cR^c y -OC(NR^a)NR^cR^c;

25 cada R^c es, independientemente de los otros, es R^a o dos R^c que se enlazan al mismo átomo de nitrógeno tomado junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman un grupo heterocicloalquilo que contiene de 5 a 8 átomos anulares, que opcionalmente incluye de 1 a 3 grupos heteroatómicos adicionales seleccionados entre el grupo que consiste en -O-, -S-, -N(-(CH₂)_y-R^a)- , -N(-(CH₂)_y-C(O)R^a)- , -N(-(CH₂)_y-C(O)OR^a)- , -N(-(CH₂)_y-S(O)₂R^a)- , N(-(CH₂)_y-S(O)₂OR^a)- y N(-(CH₂)_y-C(O)NR^aR^a)- , en el que y es de 0 - 6, en el que el heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más R^f; y

30 cada R^f es independientemente -alcoxi C₁-C₈, -alquilo C₁-C₈, -haloalquilo C₁-C₆, ciano, nitro, amino, (alquilo C₁-C₈)amino, di(alquilo C₁-C₈)amino, fenilo, bencilo, oxo o halógeno, o cualquiera de los dos R^f enlazado a los átomos adyacentes, tomados junto con los átomos a los que cada uno están unidos, forman un grupo cicloalquilo saturado o insaturado, condensado o un heterocicloalquilo saturado o insaturado, condensado que contienen de 5 a 8 átomos anulares, en los que los grupos cicloalquilo y heterocicloalquilo formados están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos que cada uno de se selecciona independientemente entre halógeno, alquilo C₁-C₈ y fenilo.

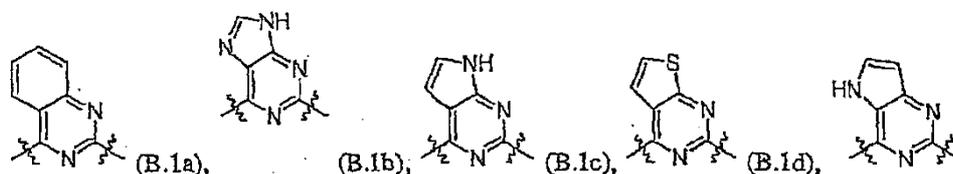
35 Como puede verse a partir de la fórmula estructural (Ia) los compuestos descritos en el presente documento comprenden tres características o restos "principales": (i) un anillo cicloalquilo puentado, saturado o insaturado opcionalmente sustituido, (sustituyente R⁴); (ii) un anillo heteroarilo bicíclico opcionalmente sustituido (sustituyente "B"); y (iii) un anillo arilheteroarilo, arilalquilo o heteroarilalquilo opcionalmente sustituido (sustituyente R²). Los compuestos de la invención tienen la disposición de unión de acuerdo con la fórmula (Ia),



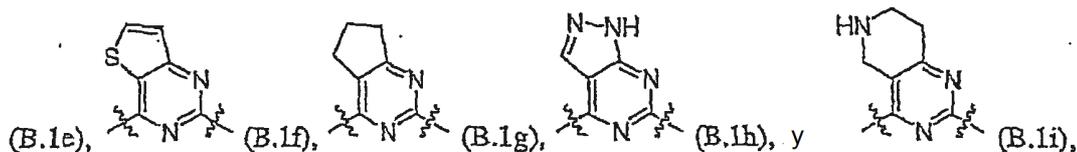
(Ia)

45 en la que R², R⁴, R⁵, y R⁶ son como se han definido anteriormente. Las referencias en el presente documento a la fórmula estructural (I) significa la fórmula estructural (Ia)

Los grupos heteroarilo bicíclicos de acuerdo con la fórmula estructural (B.1) son grupos a partir del grupo que consiste en



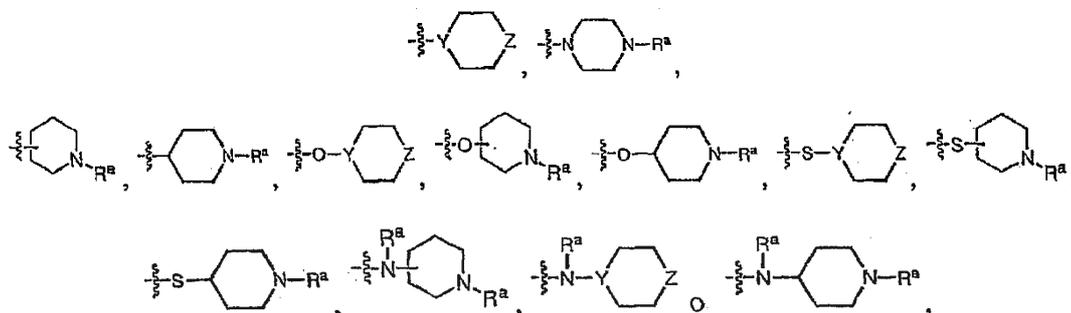
50



en el que cada uno de los grupos precedentes están opcionalmente sustituidos con 1 o 2 R⁹.

- 5 El sustituyente o resto R² puede comprender virtualmente cualquier grupo arilo sustituido o sin sustituir, heteroarilo, arilalquilo o heteroarilalquilo. Además, la naturaleza de cualquier sustituyente opcional presente puede variar ampliamente. Muchos compuestos 2,4-pirimidinadiamina que tienen grupos sustituyentes arilo, heteroarilo, arilalquilo y heteroarilalquilo R² opcionalmente sustituido que exhiben actividad biológica han sido indicados en la bibliografía. Todos estos sustituyentes R² se espera que sean útiles en los compuestos descritos en el presente documento.
- 10 En algunas realizaciones, el resto R² es un grupo heteroarilo o arilo sustituido en el que al menos uno de los sustituyentes es un grupo solubilizante en agua. Tales grupos solubilizantes en agua son especialmente útiles cuando el resto R² tiene un carácter hidrofóbico significativo, tal como cuando R² es un arilo, por ejemplo fenilo o naftilo o un arilalquilo, por ejemplo bencilo.
- 15 Como se usa en la presente memoria, un grupo "solubilizante en agua" es un grupo que tiene suficiente carácter hidrófilo para mejorar o aumentar la solubilidad en agua del compuesto en el que se incluye, como comparado a un compuesto análogo que no se incluye en el grupo. El carácter hidrófilo puede lograrse por cualquier medio, tal como por la inclusión de los grupos funcionales que ionizan en las condiciones de uso para formar restos cargados (por ejemplo, ácidos carboxílicos, ácido sulfónicos, ácido fosfóricos, aminas); grupos que incluyen cargas permanentes (por ejemplo, grupos amonio cuaternarios); y/o heteroátomos o grupos heteroatómicos (por ejemplo, O, S, N, NH, N-(CH₂)_y-R^a, N-(CH₂)_y-C(O)R^a, N-(CH₂)_y-C(O)OR^a, N-(CH₂)_y-S(O)₂R^a, N-(CH₂)_y-S(O)₂OR^a, N-(CH₂)_y-C(O)NR^aR^a, etc., en el que R^a y son como se han definido anteriormente para la fórmula estructural (I)).

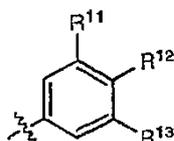
25 El grupo solubilizante en agua es de de la fórmula



- 30 en la que Y se selecciona entre el grupo que consiste en CH y N, Z se selecciona entre el grupo que consiste en -C(H(R^a))- , -CH₂- , -O- , -S- , -N= , =N- , -NH- , -N(-(CH₂)_y-R^a)- , -N(-(CH₂)_y-C(O)R²)- , -N(-(CH₂)_y-C(O)OR^a)- , -N(-(CH₂)_y-S(O)₂R^a)- , -N(-(CH₂)_y-S(O)₂OR^a)- y -N(-(CH₂)_y-C(O)NR^aR^a)- , en el que R^a, R² e y son como se han definido anteriormente para la fórmula estructural (I), con la condición de que Y y Z no sean ambos simultáneamente CH y CH₂, respectivamente.
- 35

- 40 En otra realización específica, el grupo solubilizante en agua se selecciona entre el grupo que consiste en morfolino, piperidinilo, N-alquil (C₁-C₆) piperidinilo, N-metil piperidinilo, N-(4-piperidinil)piperidinilo, 4-(1-piperidinil)piperidinilo, 1-pirrolidinilpiperidinilo, 4-morfolinipiperidinilo, 4-(N-metil-1-piperazinil)piperidinilo, piperazinilo, N-alquil (C₁-C₆) piperazinilo, N-metilpiperazinilo, N-etil piperidinilo, N-etil piperazinilo, N-cicloalquilo piperazinilo, N-ciclohexil piperazinilo, pirrolidinilo, N-alquil pirrolidinilo, N-metil pirrolidinilo, diazepinilo, N-etil pirrolidinilo, N-alquil azepinilo, N-metil azepinilo, N-etil azepinilo, homopiperazinilo, N-metil homopiperazinilo, N-etil homopiperazinilo, imidazolilo y similares.

- 45 En una realización específica de los compuestos descritos en el presente documento, R² es un fenilo sustituido de la fórmula:



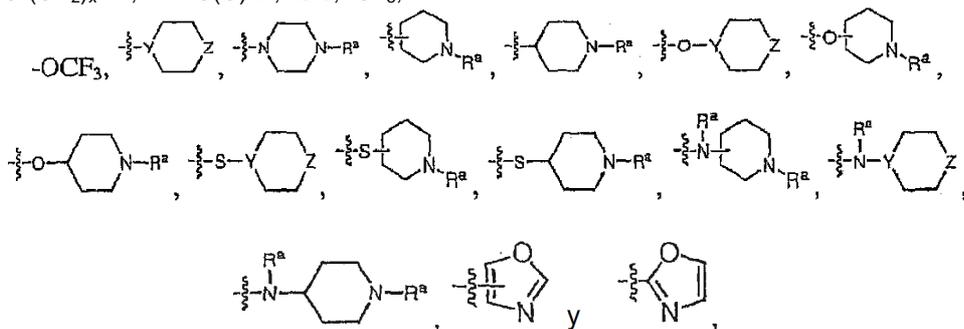
en el que uno de R¹¹, R¹² o R¹³ es un grupo solubilizante en agua, y los otros dos de R¹¹, R¹² y R¹³ cada uno, independientemente uno del otro, se seleccionan entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁-C₈, alquilo

(C₁-C₃), metilo, halo, cloro, flúor, hidroxilo, hidroxialquilo (C₁-C₃), -O(CH₂)_x-R^b, -NR^cR^c, -C(O)NR^cR^c, -C(O)NHR^a y -C(O)NHCH₃, en el que R^a, R^b, R^c, y x son como se han definido anteriormente para la fórmula estructural (I). En una realización ejemplar específica, R¹¹ es hidrógeno; R¹² es el grupo solubilizante en agua, seleccionado entre el grupo que consiste en una de las realizaciones específicas de grupos solubilizantes en agua descritos anteriormente; y R¹² se selecciona entre el grupo que consiste en metilo, halo, cloro, flúor, alcoxi (C₁-C₃), -CH₂OR^e y -C(O)NHR^e, en el que R^e se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, metilo y alquilo (C₁-C₃).

5

En otra realización ejemplar específica, R¹¹ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁-C₈, -(CH₂)_nOH, -OR^a, -O(CH₂)_n-R^a, -O(CH₂)_n-R^b, -C(O)OR^a, halo, -CF₃ y -OCF₃; y R¹² y R¹³ cada uno, independientemente uno del otro, se seleccionan entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁-C₈, -OR^a, -O(CH₂)_x-R^a, -O(CH₂)_x-R^b, -NH-C(O)R^a, halo, -CF₃,

10

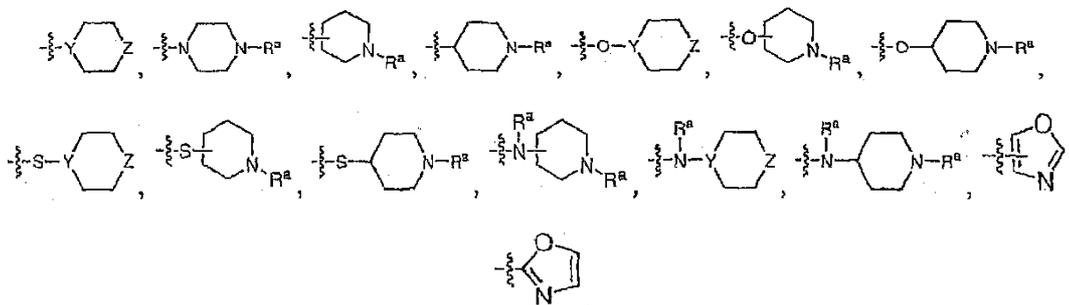


15

en el que R^a, R^b, R^c, y x son como se han definido anteriormente para la fórmula estructural (I) e Y y Z son como se definen anteriormente.

En una realización específica, R¹¹ es hidrógeno; R¹² se selecciona entre el grupo que consiste en

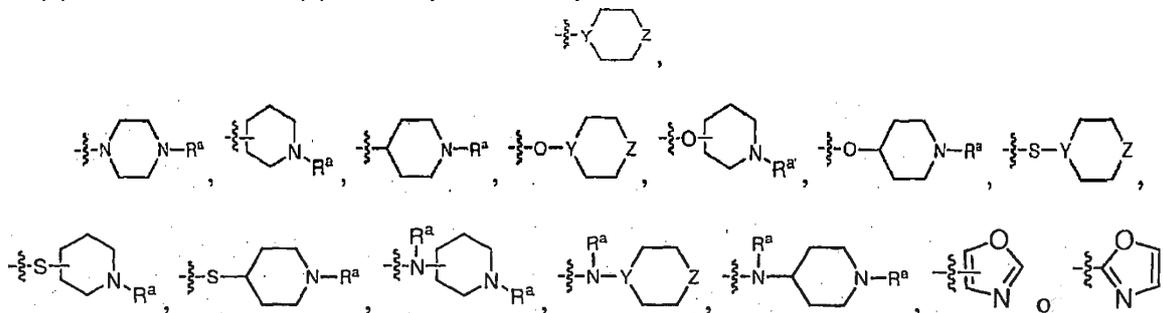
20



25

morfolino, piperidinilo, N-alquil (C₁-C₃) piperidinilo, N-metil piperidinilo, piperazinilo, N-alquil (C₁-C₃) piperazinilo, N-metilpiperazinilo, N-etil piperidinilo, N-etil piperazinilo, pirrolidinilo, N-alquil pirrolidinilo, N-metil pirrolidinilo, diazepinilo, N-etil pirrolidinilo, N-alquil azepinilo, N-metil azepinilo, N-etil azepinilo, homopiperazinilo, N-metil homopiperazinilo, N-etil homopiperazinilo y imidazolilo; y R¹³ es distinto de

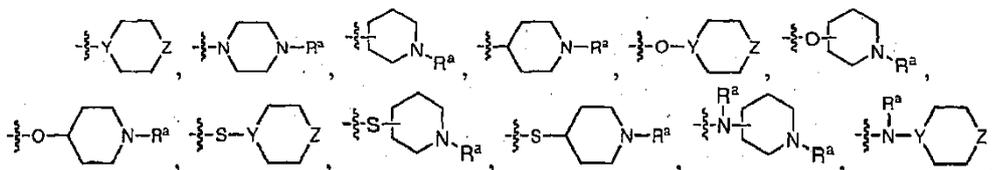
30

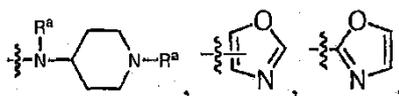


35

En una realización específica, R¹¹ es hidrógeno; R¹² se selecciona entre el grupo que consiste en

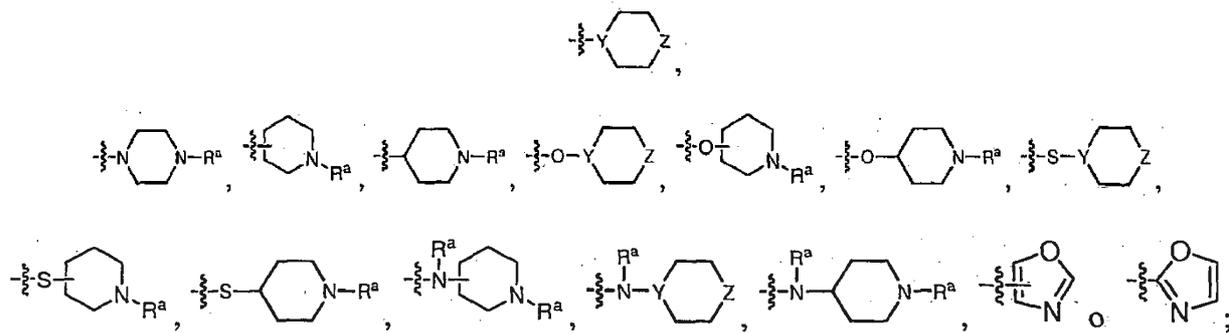
40



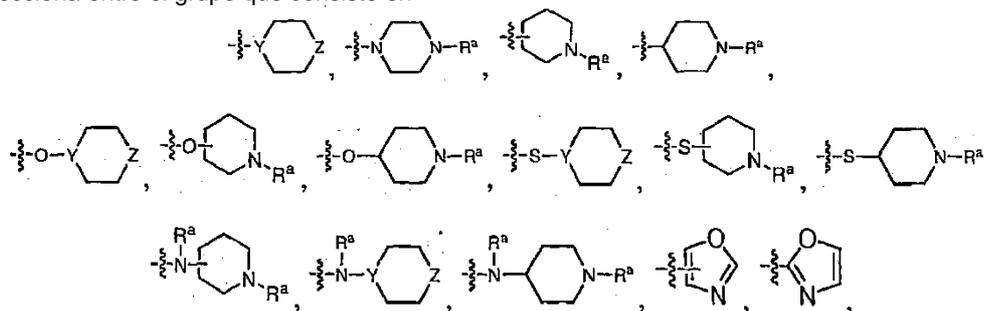


5 morfolino, piperidinilo, N-alquil (C₁-C₃) piperidinilo, N-metil piperidinilo, piperazinilo, N-alquilpiperazinilo, N-metilpiperazinilo, N-etil piperidinilo, N-etil piperazinilo, pirrolidinilo, N-alquil pirrolidinilo, N-metil pirrolidinilo, diazepinilo, N-etil pirrolidinilo, N-alquil azepinilo, N-metil azepinilo, N-etil azepinilo, homopiperazinilo, N-metil homopiperazinilo, N-etil homopiperazinilo e imidazolilo; y R¹³ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, metilo, metoxi, trifluorometilo y cloro.

10 Todavía en otra realización específica, R¹¹ es hidrógeno; R¹² es distinto de,

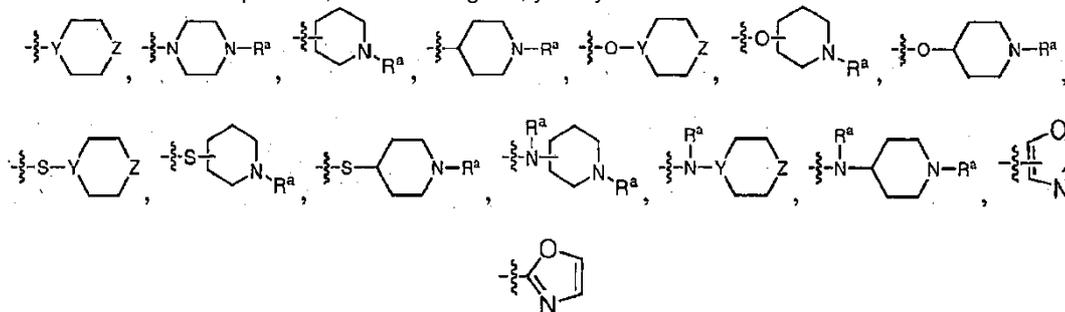


15 y R¹³ se selecciona entre el grupo que consiste en



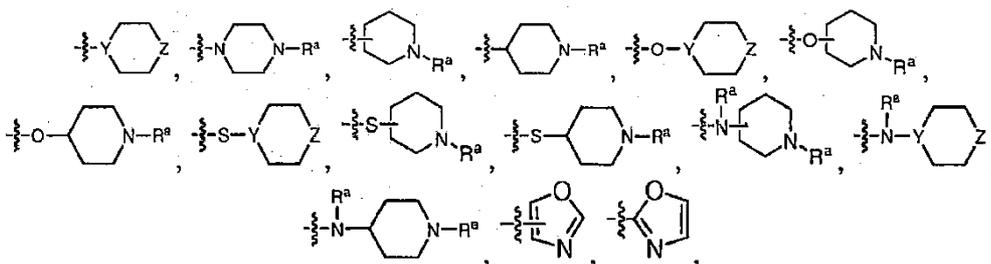
20 morfolino, piperidinilo, N-alquil (C₁-C₃) piperidinilo, N-metil piperidinilo, piperazinilo, N-alquil (C₁-C₃) piperazinilo, N-metilpiperazinil N-etil piperidinilo, N-etil-piperazinilo, pirrolidinilo, N-alquil pirrolidinilo, N-metil pirrolidinilo, diazepinilo, N-etil pirrolidinilo, N-alquil azepinilo, N-metil azepinilo, N-etil azepinilo, homopiperazinilo, N-metil homopiperazinilo, N-etil homopiperazinilo y imidazolilo.

25 Todavía en otra realización específica, R¹¹ es hidrógeno; y R¹² y R¹³ son cada uno distintos de



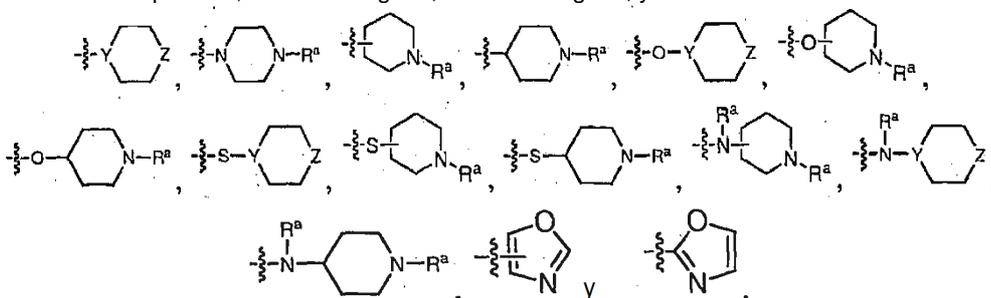
30 Todavía en otra realización específica, R¹¹ y R¹² son cada uno hidrógeno y R¹³ es -OCH₂NHR^a.

35 En otras realizaciones más, R¹¹, R¹² y R¹³ cada uno, independientemente uno del otro, se seleccionan entre el grupo que consiste en hidrógeno, metilo, metoxi, trifluorometilo y cloro, con la condición de que al menos dos de R¹¹, R¹² y R¹³ sean distintos de hidrógeno. En una realización específica, R¹¹, R¹² y R¹⁴ son cada uno metoxi. En otras realizaciones más, R¹¹ es hidrógeno; R¹² se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno,



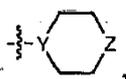
5 morfolino, piperidinilo, N-alquil (C₁-C₃) piperidinilo, N-metil piperidinilo, piperazinilo, N-alquil (C₁-C₃) piperazinilo y N-metilpiperazinil N-etil piperidinilo, N-etil piperazinilo, pirrolidinilo, N-alquil pirrolidinilo, N-metil pirrolidinilo, diazepinilo, N-etil pirrolidinilo, N-alquil azepinilo, N-metil azepinilo, N-etil azepinilo, homopiperazinilo, N-metil homopiperazinilo, N-etilo, homopiperazinilo y imidazolilo; y R¹³ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁-C₈, halo y -CF₃. En una realización específica, R¹³ se selecciona entre el grupo que consiste en el hidrógeno, metilo, cloro y -CF₃.

Aún en otra realización específica, R¹¹ es hidrógeno; R¹² es hidrógeno; y R¹³ se selecciona entre



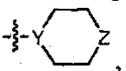
15 Aún en otra realización específica, R¹¹ es hidrógeno; R¹² se selecciona entre el grupo que consiste en N-alquil (C₁-C₃) piperazinilo y N-metil piperazinilo; y R¹³ es metilo.

20 Aún en otra realización específica, el grupo solubilizante en agua es de la formula



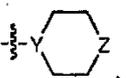
25 en la que Y se selecciona entre el grupo que consiste en CH y N, Z se selecciona entre el grupo que consiste en CH(R^a), CH₂, O, S, N, NH, N-(CH₂)_y-R^a, N-(CH₂)_y-C(O)R^a, N-(CH₂)_y-C(O)OR^a, N-(CH₂)_y-(O)₂R^a, N-(CH₂)_y-S(O)₂OR^a y N-(CH₂)_y-C(O)NR^cR^c, en el que R^a, R^c e y son como se han definido anteriormente para la fórmula estructural (I), con la condición de que Y y Z no sean ambos simultáneamente CH y CH₂, respectivamente. Preferentemente, Z es N o Y es CH(R^a). Más preferentemente, Z es N e Y es CH(R^a). Incluso más preferentemente, Z es N e Y es CH(R^{a1}), en el que R^{a1} es -NR^cR^c.

30 Aún en otra realización específica, uno de R¹¹, R¹², y R¹³ es el grupo solubilizante en agua es de la formula



35 en la que Y se selecciona entre el grupo que consiste en CH y N, Z se selecciona entre el grupo que consiste en CH(R^a), CH₂, O, S, N, NH, N-(CH₂)_y-R^a, N-(CH₂)_y-C(O)R^a, N-(CH₂)_y-C(O)OR^a, N-(CH₂)_y-S(O)₂R^a, N-(CH₂)_y-S(O)₂OR^a y N-(CH₂)_y-C(O)NR^cR^c, en el que R^a, R^c e y son como se han definido anteriormente para la fórmula estructural (I), con la condición de que Y y Z no sean ambos simultáneamente CH y CH₂, respectivamente. Preferentemente, Z es N o Y es CH(R^a). Más preferentemente, Z es N e Y es CH(R^a). Incluso más preferentemente, Z es N e Y es CH(R^{a1}), en el que R^{a1} es -NR^cR^c.

40 Aún en otra realización específica, uno de R¹¹, R¹², y R¹³ el grupo solubilizante en agua es de la formula



en el que Y se selecciona entre el grupo que consiste en CH y N, Z se selecciona entre el grupo que consiste en CH(R^a), CH₂, O, S, N, NH, N-(CH₂)_y-R^a, N-(CH₂)_y-C(O)R^a, N-(CH₂)_y-C(O)OR^a, N-(CH₂)_y-S(O)₂R^a, N-(CH₂)_y-S(O)₂OR^a y N-(CH₂)_y-C(O)NR^cR^c, en el que R^a, R^c e y son como se han definido anteriormente para la fórmula estructural (I), con

la condición de que Y y Z no sean ambos simultáneamente CH y CH₂, respectivamente; y los otros dos son hidrógeno y halógeno respectivamente. Preferentemente, los otros dos son hidrógeno y flúor. Más preferentemente, R¹² es el grupo solubilizante en agua, R¹¹ es hidrógeno y R¹³ es flúor. Como alternativa, R¹¹ es el grupo solubilizante en agua, R¹³ es hidrógeno y R¹² es flúor.

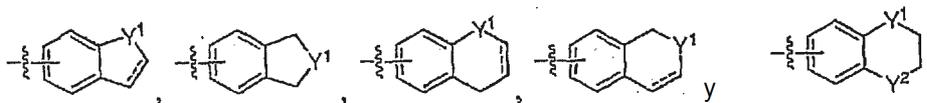
5 Aun en otra realización específica, el grupo solubilizante en agua es de la fórmula, -O(CH₂)_x-NR^cR^c, en el que x es de 1 a 6. Preferentemente, x es de 1 a 4 y NR^cR^c es un grupo heterocicloalquilo que contiene nitrógeno que contiene de 3 a 8 átomos en el anillo, que contiene opcionalmente un Segundo grupo heteroatómico seleccionado entre el grupo que consiste en NR^a, S y O. Más preferentemente, x es 1 a 3 y NR^cR^c es un grupo heterocicloalquilo que contiene nitrógeno que contiene de 3 a 8 átomos en el anillo, que contiene opcionalmente un Segundo grupo heteroatómico seleccionado entre el grupo que consiste en NR^a, S y O. Incluso más preferentemente, x es de 1 a 3 y NR^cR^c es un grupo heterocicloalquilo que contiene nitrógeno que contiene de 5 a 6 átomos en el anillo, que contiene opcionalmente un segundo heteroatómico seleccionado entre el grupo que consiste en NR^a, S y O.

15 Aun en otra realización específica, uno de R¹¹, R¹², y R¹³ es el grupo solubilizante en agua es de la fórmula, -O(CH₂)_x-NR^cR^c, en la que x es de 1 a 6. Preferentemente, x es de 1 a 4 y NR^cR^c es un grupo heterocicloalquilo que contiene nitrógeno que contiene de 3 a 8 átomos en el anillo, que contiene opcionalmente un segundo grupo heteroatómico seleccionado entre el grupo que consiste en NR^a, S, y O; y los otros son hidrógeno y halógeno respectivamente. Más preferentemente, x es de 1 a 3 y NR^cR^c es un grupo heterocicloalquilo que contiene nitrógeno que contiene de 3 a 8 átomos en el anillo, que contiene opcionalmente un segundo grupo heteroatómico seleccionado entre el grupo que consiste en NR^a, S y O. Incluso más preferentemente, x es de 1 a 3 y NR^cR^c es un grupo heterocicloalquilo que contiene nitrógeno que contiene de 5 a 6 átomos en el anillo, que contiene opcionalmente un segundo grupo heteroatómico seleccionado entre el grupo que consiste en NR^a, S y O.

25 Aun en otra realización específica, uno de R¹¹, R¹² y R¹³ es el grupo solubilizante en agua es de la fórmula, -O(CH₂)_x-NR^cR^c, en la que x es de 1 a 6. Preferentemente, x es de 1 a 4 y NR^cR^c es un grupo heterocicloalquilo que contiene nitrógeno que contiene de 3 a 8 átomos en el anillo, que contiene opcionalmente un segundo grupo heteroatómico seleccionado entre el grupo que consiste en NR^a, S y O. Más preferentemente, x es de 1 a 3 y NR^cR^c es un grupo heterocicloalquilo que contiene nitrógeno que contiene de 3 a 8 átomos en el anillo, que contiene opcionalmente un segundo grupo heteroatómico seleccionado entre el grupo que consiste en NR^a, S y O. Incluso más preferentemente, x es de 1 a 3 y NR^cR^c es un grupo heterocicloalquilo que contiene nitrógeno que contiene de 5 a 6 átomos en el anillo, que contiene opcionalmente un segundo grupo heteroatómico seleccionado entre el grupo que consiste en NR^a, S y O. Preferentemente, los otros dos son hidrógeno y flúor. Más preferentemente, R¹² es el grupo solubilizante en agua, R¹¹ es hidrógeno y R¹³ es flúor. Como alternativa, R¹¹ es el grupo solubilizante en agua, R¹³ es hidrógeno y R¹² es flúor.

40 Como alternativa, R² es un grupo heteroarilo opcionalmente sustituido, opcionalmente sustituido con uno o más R^h, en el que cada R^h es independientemente =O, -OH, -alcoxi C₁-C₆, -alquilo C₁-C₃, (C₁-C₃) haloalquiloxi, -NR^cR^c, halógeno, -haloalquilo C₁-C₃, -CN, -NO₂, -S(O)₂R^a, -S(O)₂OR^a, -S(O)₂NR^cR^c, -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -C(O)NR^cR^c, arilo o arilalquilo (C₇-C₂₀).

En una realización ejemplar específica, R² se selecciona entre el grupo que consiste en



45 en el que Y¹ se selecciona entre el grupo que consiste en O, S, S(O), S(O)₂, N, NH, N-(CH₂)_y-R^a, N-(CH₂)_y-C(O)R^a, N-(CH₂)_y-C(O)OR^a, N-(CH₂)_y-S(O)₂R^a, N-(CH₂)_y-S(O)₂OR^a y N-(CH₂)_y-C(O)NR^cR^c, en el que R^a, R^c e y son como se han definido anteriormente, Y² se selecciona entre el grupo que consiste en O, S y S(O)₂, y los enlaces que incluyen la línea de puntos pueden ser enlaces sencillos o enlaces dobles, en el que cada uno de los grupos precedentes está sustituido con uno o dos R^b.

50 En otra realización, R² es un fenilo mono, di o trisustituido con el mismo diferentes grupos R⁸, en el que R⁸ es como se ha definido anteriormente para la fórmula estructural (I) y sometidos a las condiciones anteriores. Cuando el fenilo es monosustituido, el sustituyente R⁸ puede situarse en la posición *orto*, *meta* o *para*. Cuando se sitúa en la posición *orto*, *meta* o *para*, R⁸ preferentemente se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo (C₁-C₁₀), alquilo (C₁-C₁₀) ramificado, -OR^a opcionalmente sustituido con uno o más de los mismos o diferentes grupos R^b, -O-C(O)OR^a, -O-(CH₂)_m-C(O)OR^a, -C(O)OR^a, -O-(CH₂)_m-NR^cR^c, -O-C(O)NR^cR^c, -O-(CH₂)_m-C(O)NR^cR^c, -O-C(NH)NR^cR^c, -O-(CH₂)_m-C(NH)NR^cR^c y -NH-(CH₂)_m-NR^cR^c, en el que m, R^a y R^c, son como se han definido anteriormente para la fórmula estructural (I).

60 En una realización de estos compuestos, cada R^a es independientemente un alquilo (C₁-C₆) y/o cada -NR^cR^c es -NHR^a, en el que R^a es un alquilo (C₁-C₆). En una realización específica, R⁸ es -O-CH₂-C(O)NHCH₃. En otra realización específica R⁸ es -OH.

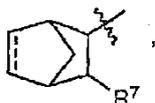
5 Cuando el fenilo es d-sustituido o trisustituido, los sustituyentes R^8 pueden situarse en cualquier combinación de posiciones. Por ejemplo, los sustituyentes R^8 pueden situarse en las posiciones 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4-, 3,5-, 2,3,4-, 2,3,5-, 2,3,6-, 2,5,6- o 3,4,5-. En una realización de compuestos que incluye un fenilo disustituido, los sustituyentes se sitúan distintos de 3,4-. En otra realización, se sitúan en 3,4-. En una realización de compuestos que incluyen el fenilo trisustituido, los sustituyentes se sitúan distintos de 3,4,5- o, como alternativa, no se sitúan dos de los sustituyentes en 3,4-. En otra realizaciones, los sustituyentes se sitúan en 3,4,5-.

10 Ejemplos específicos de sustituyentes R^8 en tales fenilos di o trisustituidos incluyen los diversos sustituyentes R^8 descritos anteriormente en conexión con los fenilos sustituidos *orto*, *meta* y *para*.

15 En otra realización específica, los sustituyentes R^8 útiles para sustituir tales fenilos di y trisustituidos incluyen alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), metoxi, halo, cloro, perhaloalquilo (C_1-C_6), $-CF_3$, perhaloalcoxi (C_1-C_6) y $-OCF_3$. En una realización preferida, tales sustituyentes R^8 se sitúan en 3,4- o 3,5-.

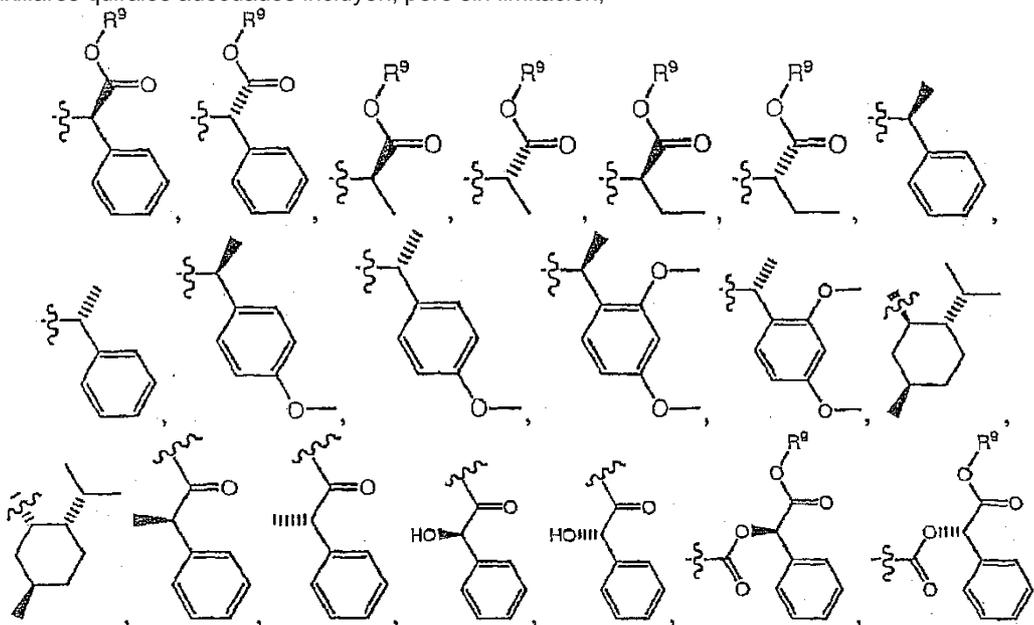
20 Aunque no se pretende estar unido por ninguna teoría de operación, se cree que la actividad biológica de los compuestos descritos en el presente documento, tales como su capacidad para inhibir cinasas, que incluye cinasa JAK, se obtiene en gran parte del resto R^4 , aunque también se cree que R^2 es importante para la selectividad, pero en menor medida. En muchas realizaciones de los compuestos descritos en el presente documento, el grupo R^4 grupo es un cicloalquilo, puentado o no puentado saturado o no saturado que incluye un sustituyente R^7 en uno de los átomos de carbono. El sustituyente R^7 puede unirse a cualquier átomo de carbono, pero en realizaciones específicas se une al átomo de carbono que conecta el grupo R^4 al átomo de nitrógeno N4, el átomo de carbono adyacente a este átomo de carbono o su vecino más próximo cercano.

25 El grupo R^4 comprende un cicloalquilo puentado y normalmente contendrá de 5 a 16 átomos de carbono. Cuando el cicloalquilo puentado es insaturado, incluye un doble enlace situado de modo que no incluye el átomo de carbono que une el anillo R^4 al resto de la molécula o un átomo de carbono de cabeza de puente. En muchas realizaciones, de cicloalquilos puentados insaturados, se prefieren los que incluyen un enlace sencillo. Los grupos R^4 que comprenden un anillo cicloalquilo puentado son

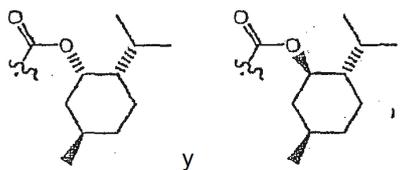


30 en el que R^7 es como se ha definido anteriormente para la fórmula estructural (I) y la línea de puntos representa un enlace sencillo o a doble enlace.

35 En algunas realizaciones, R^7 es una amida de la fórmula $-C(O)NHR^d$ o un éster de la fórmula $-C(O)OR^d$, en el que R^d es como se describe previamente para la fórmula estructural (I). En algunas realizaciones, R^d es hidrógeno. En algunas realizaciones, R^d es alquilo C_1-C_8 . En algunas realizaciones, R^d es un grupo auxiliar quiral. Los ejemplos de grupos auxiliares quirales adecuados incluyen, pero sin limitación;



40

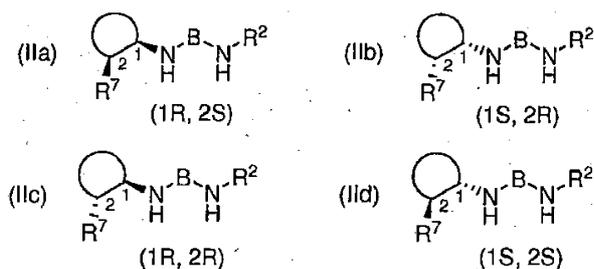


en los que R^9 se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C_1 - C_8 (por ejemplo, metilo, etilo, isopropilo, ciclopropilo, CH_2 -ciclopropilo, ciclobutilo, $-CH_2$ -ciclobutilo, etc).

- 5 En otras realizaciones más, R^7 es una amida de la fórmula $-C(O)NR^cR^c$ en la que R^c es como se ha definido anteriormente para la fórmula estructural (I). Aún en otras realizaciones, R^7 es una amida de la fórmula $-C(O)NHR^a$, en la que R^a es como se ha definido anteriormente para la fórmula estructural (I). En una realización específica, R^a es hidrógeno.

10 4.3 Compuestos enriquecidos estereoisoméricamente y puros estereoisoméricamente

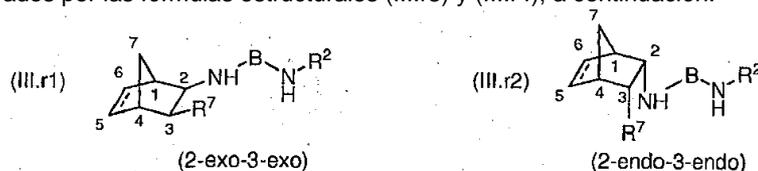
Como apreciarán los expertos, en muchas realizaciones de los compuestos descritos en el presente documento, el grupo R^4 incluye centros quirales. Por ejemplo, los compuestos en los que R^4 es un cicloalquilo no puenteado sustituido en el átomo de carbono adyacente al átomo de carbono que une el grupo R^4 al resto de la molécula incluye dos átomos de carbono quirales: el átomo de carbono que une el grupo R^4 al resto de la molécula, y el átomo de carbono que incluye el sustituyente Hz. Tales compuestos incluyen dos racematos, un racemato *cis* y un racemato *trans*, que juntos comprenden cuatro diastereómeros, representados por las fórmulas estructurales (IIa)-(IIc), a continuación (asignaciones de configuración absoluta determinada asumiendo que R^7 es un grupo éster o amida, y R reside en dos carbonos del anillo cicloalquilo, la pirimidin 4-nitrógeno reside en un carbono del anillo cicloalquilo):

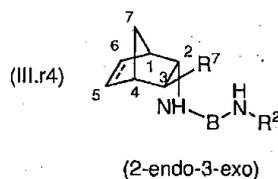
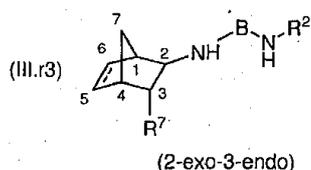


En las estructuras (IIa)-(IIc), el anillo ilustrado que incluye el sustituyente R^7 podría ser cualquier anillo cicloalquilo inferior no puenteado, saturado o insaturado, tal como uno de los anillos ejemplares ilustrados previamente. Además, mientras que el sustituyente R^7 se ilustra en una localización específica, podría estar en otras localizaciones.

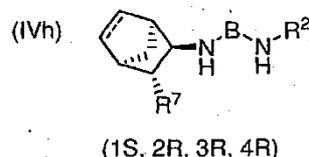
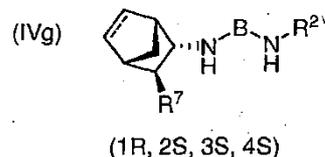
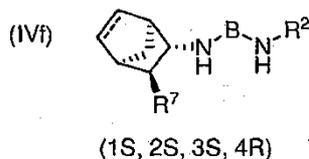
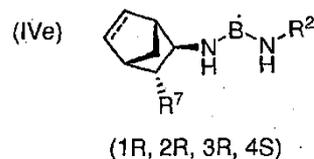
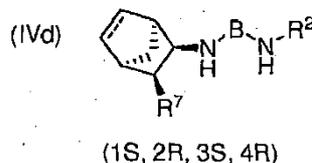
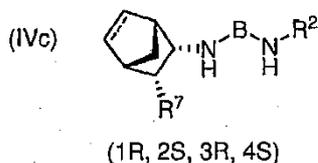
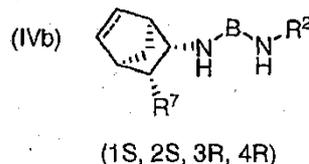
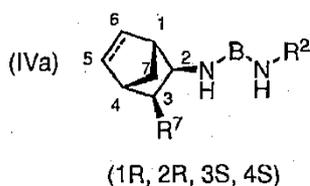
Para un compuesto específico 2,4 pirimidinadiamina, N4-(2-aminocarbonilciclopent-1-il)-5-fluoro-N2-[4-(4-metilpiperazin-1-il)-3-metilfenil]-2,4-pirimidinadiamina, se ha descubierto que el (1R,2R) diastereómero *trans* y los dos diastereómeros *cis*, (1S,2R) *cis* y (1R,2S) *cis* inhiben la proliferación de una diversidad de líneas de células tumorales en ensayos *in vitro*, mientras el diastereómero (1S,2S) *trans* es relativamente inactivo en este mismo ensayo (véase, *por ejemplo*, Solicitud de serie N.º 11/133,419 presentada el 18 de mayo de 2005 y Solicitud internacional N.º PCT/US05/17470 presentada el 18 de mayo de 2005, 2005). Basándose en la actividad de este compuesto, se espera que diverso diastereómeros de todos los compuestos descritos en el presente documento que corresponden en configuración absoluta al racemato *cis* y los diastereómeros *cis* y *trans* de fórmulas estructurales (IIa)-(IIc) exhibirán diferencias similares en actividad biológica.

Los compuestos en los que R^4 es un cicloalquilo puenteado sustituido pueden incluir dos racematos *cis*, *exo-exo* y *endo-endo*, representados por las fórmulas estructurales (III.r1) y (III.r2), a continuación, y dos racematos *trans*, *exo-endo* y *endo-exo*, ilustrados por las fórmulas estructurales (III.r3) y (III.r4), a continuación:





Juntos, estos cuatro racematos comprenden ocho diastereómeros, ilustrado como estructuras (IVa)-(IVh), a continuación:



En las fórmulas estructurales (III.r1)-(III.r4) y (IVa)-(IVh), el enlace que incluye la línea de puntos puede ser tanto un enlace sencillo o un doble enlace. Cabe señalar que mientras los racematos y diastereómeros de estructuras (III.r1)-(III.r4) y (IVa)-(IVh) se ilustran con referencia a un anillo R^4 puenteado específico, estos diagramas estructurales son para fines ilustrativos solamente para ejemplificar la estereoquímica absoluta de los centros quirales con respecto a la otra, y no se pretende que sean limitantes con respecto a la identidad del anillo R^4 puenteado, la localización del puente, el número de átomos de carbono que comprende el puente y/o la localización del sustituyente R^7 . Por lo tanto, estas estructuras están destinados a ser ilustrativas de cualquier anillo R^4 puente que incluye racematos y diastereómeros correspondientes en la configuración estereoespecífica a las estructuras de las fórmulas estructurales (III.r1) - (III.r4) y (IVa) -(IVh).

En esta solicitud, los términos "exo" y "endo" se usan como una cuestión de conveniencia para nombrar los compuestos en los que R^4 comprende un biciclo[2.2.1]heptano o hepteno. La nomenclatura *exo* y *endo* se desarrolló inicialmente para describir el ataque preferencial por reactivos en un doble enlace de sistemas de anillo de biciclo[2.2.1]hepteno, que sucede que tienen puentes químicamente distintos (un puente $-CH_2-$ y un puente $-CH=CH$). Por ejemplo, hay ocho diastereómeros representados por las fórmulas (IVa)-(IVh), en parte, debido a la quiralidad impartida al sistema de anillo R^4 por virtud de estos puentes químicamente distintos. Cuando R^4 es un sistema bi o tricíclico en el que los puentes son químicamente distintos, después existen racematos y diastereómeros análogos. Los ejemplos específicos de anillos R^4 que tienen los racematos y diastereómeros correspondientes, incluyen, pero sin limitación biciclo[2.2.1]heptano, biciclo[2.2.1]hepteno, biciclo[2.2.2]octeno, biciclo[3.2.1]octano, biciclo[3.2.1]octeno.

Para una molécula específica 2,4 pirimidindiamina, N4-(3-aminocarbonilbiciclo[2.2.1]hept-5-en-2-il)-5-fluoro-N2-[3-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]-2,4-pirimidinadiazina, se ha descubierto que los dos racematos *cis* exhiben actividad antiproliferativa contra una diversidad de tipos de células tumorales en ensayos *in vitro*. Sin embargo, el racemato *cis* exo-exo es aproximadamente veinte veces más potente que el racemato *cis* endo-endo en todas las líneas celulares probadas. Además, se ha descubierto que el enantiómero correspondiente al diastereómero (1R,2R,3S,4S) de fórmula estructural (IVa) es en gran parte responsable de la potencia del racemato *cis* exo-exo. Cuando se prueba como estereoisómeros aislados, el diastereómero (1R,2R,3S,4S) de este compuesto exhibe Cl_{50}

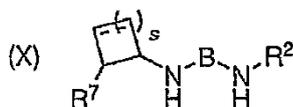
en el intervalo nanomolar, mientras el diastereómero (1S,2S,3R,4R) de este compuesto generalmente exhibe Cl_{50} en el intervalo micromoleculares contra las mismas líneas celulares. Por lo tanto, en general, el diastereómero (1R,2R,3S,4S) de este compuesto es aproximadamente 1000 veces más potente que el diastereómero (1S,2S,3R,4R). El diastereómero (1R,2R,3S,4S) exhibe igualmente resultados superiores comparados a los de los diastereómeros (1S,2S,3R,4R) en ensayos de inhibición basados en células contra Aurora cinasa B. Véase por ejemplo, Solicitud en tramitación de series N.º 11/133,419 presentada el 18 de mayo de 2005, 11/280,066 presentada el 15 de Noviembre de 2005 y 11/281,186 presentada el 15 de Noviembre de 2005 y international application Nos. PCT/US05/017470 presentada el 18 de mayo de 2005, PCT/US05/041276 presentada el 15 de Noviembre de 2005 y PCT/US05/041359 presentada el 15 de Noviembre de 2005.

Basándose en la potencia observada de este diastereómero particular (1R,2R,3S,4S) de este compuesto 2,4-pirimidinadiamina, se espera que los diastereómeros de los compuestos descritos en el presente documento que corresponden al diastereómero de fórmula estructural (IVa) exhibirán igualmente potencias superiores comparadas a las de sus enantiómeros, los racematos *cis* exo-exo y endo-endo y sus otros diastereómeros.

Por lo tanto, las realizaciones específicas adicionales de los compuestos incluyen compuestos que se enriquecen con enantiómeros y/o diastereómeros especificados.

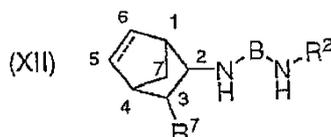
En algunas realizaciones, los compuestos enriquecidos estereoisoméricamente son compuestos de acuerdo con la fórmula estructural (I) en la que R^4 comprende un cicloalquilo puenteado saturado o no saturado, o un bicicloalquilo saturado o no saturado, que se enriquecen con un diastereómero correspondiente a la fórmula estructural (IVa), (IVb), (IVc) y/o (IVd). En una realización específica, el compuesto es una mezcla racémica de isómeros *cis* correspondientes a las fórmulas estructurales (III.r1) o (III.r2). En otra realización específica, el compuesto es sustancialmente puro en el diastereómero correspondiente a la fórmula estructural (IVa).

En una realización ilustrativa, los compuestos enriquecidos estereoisoméricamente son compuestos de acuerdo con fórmula estructural (X):

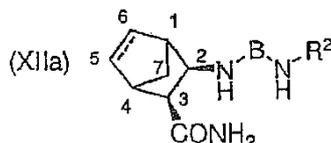


que incluyen las sales, solvatos, hidratos y/o N-óxidos de los mismos, que se enriquecen en uno o más de los siguientes diastereómeros correspondientes :

En una realización, los compuestos enriquecidos estereoisoméricamente son compuestos de acuerdo con la fórmula estructural (XII):



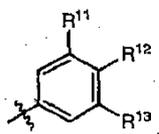
que incluyen las sales, hidratos, solvatos y/o N-óxido de los mismos, que se enriquecen en el diastereómero correspondiente de fórmula estructural (XIIa):



donde R^2 , B y R^7 son como se han definido anteriormente para la fórmula estructural (I) y la línea de puntos representa un enlace sencillo o doble enlace.

Todavía en otra realización ilustrativa, los compuestos enriquecidos estereoisoméricamente son compuestos de acuerdo con fórmula estructural (XIIa) que son sustancialmente libres de cualquier otro enantiómero y diastereómero.

En algunas realizaciones específicas de los compuestos enriquecidos estereoisoméricamente descritos en el presente documento, R^7 es una de las realizaciones específicas definidas previamente y R^2 es un fenilo de la fórmula



en la que R¹¹ y R¹² y R¹³ son como se han definido anteriormente en conexión con cualquiera de las realizaciones específicas discutidas previamente.

5 Como se usa en la presente memoria, un compuesto se "enriquece" en un diastereómero particular cuando ese diastereómero se presenta en exceso sobre cualquier otro diastereómero presente en el compuesto. El porcentaje real del diastereómero particular que comprende el compuesto enriquecido dependerá del número de otros diastereómeros presentes. Como un ejemplo específico, una mezcla racémica se "enriquece" en un enantiómero específico cuando ese enantiómero constituye más del 50 % de la mezcla. Independientemente del número de diastereómeros presentes, un compuesto que se enriquece en un diastereómero particular comprenderá
10 normalmente al menos aproximadamente el 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, o incluso más, del diastereómero específico. La cantidad de enriquecimiento de un diastereómero particular puede confirmarse usando métodos analíticos convencionales usados rutinariamente por los expertos en la materia, como se discutirá con más detalle a continuación.

15 Algunas realizaciones de compuestos enriquecidos estereoisoméricamente están sustancialmente libres de enantiómeros y/o diastereómeros específicos. Por "sustancialmente libre de" se entiende que el compuesto comprende menos de aproximadamente el 10 % de los diastereómeros y/o enantiómeros no deseados como se establece usando métodos analíticos convencionales usados rutinariamente por los expertos en la técnica (discutido con más detalle a continuación). En algunas realizaciones, la cantidad de estereoisómeros no deseados puede ser
20 menor del 10 %, por ejemplo, 9 %, 8 %, 7 %, 6 %, 5 %, 4 %, 3 %, 2 %, 1 % o incluso menos. Los compuestos enriquecidos estereoisoméricamente que contienen aproximadamente el 95 % o más de un estereoisómero deseado se denominan en el presente documento como estereoisómeros "sustancialmente puros". Los compuestos enriquecidos estereoisoméricamente que contienen aproximadamente el 99 % o más de un estereoisómero deseado se denominan en el presente documento como estereoisómeros "puros". La pureza de cualquier compuesto
25 enriquecido estereoisoméricamente (pureza diastereoisomérica;% de) puede confirmarse usando métodos analíticos convencionales, como se describirá con más detalle, a continuación.

Diversas realizaciones ejemplares específicas de los compuestos descritos en el presente documento se proporcionan en la TABLA 1, en la sección Ejemplos. En esta tabla, los compuestos que se sintetizaron p aislaron
30 como diastereómeros específicos se ilustran mostrando la estereoquímica absoluta compuestos alrededor de los centros quirales del anillo R⁴. Los compuestos que tienen centros quirales en el anillo R⁴ que no se ilustran con una configuración estereoquímica específica se sintetizaron como racematos.

Los expertos en la materia apreciarán que los compuestos descritos en el presente documento pueden incluir grupos
35 funcionales que se pueden enmascarar con progrupos para crear profármacos. Tales profármacos son normalmente, pero no necesariamente, farmacológicamente inactivos hasta convertirse en su forma fármaco. Por ejemplo, los grupos éster se someten comúnmente a hidrólisis catalizada por ácido para producir el ácido carboxílico precursor cuando se exponen a las condiciones ácidas del estómago, o a hidrólisis catalizada por base cuando se exponen a las condiciones básicas del intestino o de la sangre. Por lo tanto, cuando se administran a un sujeto oralmente, los compuestos que incluyen restos éster pueden considerarse profármacos de sus ácidos carboxílicos correspondientes, independientemente de sí la forma éster es farmacológicamente activa.

Se describe en el presente documento, profármacos de los diversos compuestos descritos en el presente documento. En tales profármacos, cualquier resto funcional disponible puede enmascararse con un progrupo para
45 producir un profármaco. Los grupos funcionales dentro de los compuestos descritos en el presente documento que pueden enmascararse con progrupos para inclusión en un proresto incluyen, pero sin limitación, aminas (primaria y secundaria), hidroxilos, sulfanilos (tioles), carboxilos. Se conocen en la técnica una cantidad muy grande de progrupos adecuados para enmascarar tales grupos funcionales para producir prorestos que se escinden en las condiciones deseadas de uso. Todos estos progrupos, solos o en combinaciones, pueden incluirse en los
50 profármacos descritos en el presente documento.

En una realización ilustrativa, los profármacos son compuestos de acuerdo con fórmula estructural (I), *supra*, en la que R^a R^b y R^c puede ser, además de sus alternativas definidas previamente, un progrupo.

55 Los expertos en la materia apreciarán que muchos de los compuestos y profármacos descritos en el presente documento, así como las diversas especies de compuestos descritas y/o ilustradas específicamente en el presente documento, pueden exhibir el fenómeno de tautomerismo e isomerismo conformacional. Por ejemplo, los compuestos y profármacos pueden existir en varias formas tautoméricas, que incluyen la forma enol, la forma ceto y mezclas de los mismos. Los compuestos también pueden incluir centros quirales además de los discutidos específicamente en el presente documento y por lo tanto pueden existir como isómeros ópticos. Como los diversos nombres de compuestos, fórmulas y dibujos de compuestos dentro de la memoria descriptiva y reivindicaciones pueden representar solamente una de las posibles formas tautoméricas o conformacionales, debe entenderse que la invención abarca cualquier tautómero, isómeros conformacionales u ópticos, de los compuestos o profármacos que
60 tienen una o más de las utilidades descritas en el presente documento, así como las mezclas de estas diversas formas isoméricas diferentes. En los casos de rotación limitada alrededor del anillo heteroarilo bicíclico central
65

ilustrado, también son posibles atropisómeros, y también están específicamente incluidos en los compuestos y/o profármacos de la invención.

5 Dependiendo de la naturaleza de los diversos sustituyentes, los compuestos y profármacos pueden estar en forma de sales. Tales sales incluyen sales adecuadas para usos farmacéuticos ("sales farmacéuticamente aceptables"), sales adecuadas para usos veterinarios. Tales sales pueden obtenerse a partir de ácidos o bases, como es bien conocido en la técnica.

10 En algunas realizaciones, la sal es una sal farmacéuticamente aceptable. Generalmente, sales farmacéuticamente aceptables son las sales que retienen sustancialmente una o más de las actividades farmacológicas deseadas del compuesto precursor y que son adecuadas para la administración a seres humanos. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales de adición de ácidos formadas con ácidos inorgánicos o ácidos orgánicos. Los ácidos inorgánicos adecuados para formar sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables incluyen, a modo de ejemplo y sin limitarse a, ácidos hidroháluros (por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, yodhídrico), ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico. Los ácidos orgánicos adecuados para formar sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables incluyen, a modo de ejemplo y sin limitarse a, ácido adípico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido propiónico, ácido hexanoico, ácido ciclopentanopropiónico, ácido glicólico, ácido oxálico, ácido pirúvico, ácido láctico, ácido malónico, ácido succínico, ácido málico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido palmítico, ácido benzoico, 3-(4-hidroxibenzoil) ácido benzoico, ácido cinnámico, ácido mandélico, ácidos alquilsulfónicos (por ejemplo, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 1,2-etano-disulfónico, ácido 2-hidroxietanosulfónico), ácidos arilsulfónicos (por ejemplo, ácido bencenosulfónico, ácido 4-clorobencenosulfónico, ácido 2-naftalenosulfónico, ácido 4-toluenosulfónico, ácido alcanforsulfónico), ácido 4-metilbicyclo[2.2.2]-oct-2-eno-1-carboxílico, ácido glucoheptónico, ácido 3-fenilpropiónico, ácido trimetilacético, ácido butilacético terciario, ácido lauril sulfúrico, ácido glucónico, ácido glutámico, ácido hidroxinaftoico, ácido salicílico, ácido esteárico, ácido mucónico

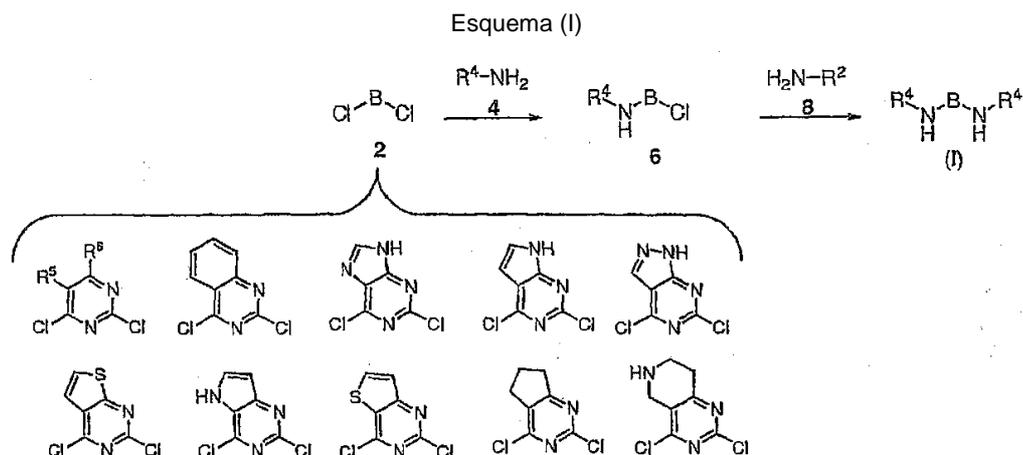
25 Las sales farmacéuticamente aceptables también incluyen sales formadas cuando un protón ácido presente en el compuesto precursor es o bien reemplazado por un ión metálico (por ejemplo, un ión de metal alcalino, un ión de metal alcalinotérreo o un ión de aluminio ion) o se coordina con una base inorgánica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

30 Los compuestos y profármacos, así como las sales de los mismos, también pueden estar en forma de hidratos, solvatos y/o N-óxidos, como es bien conocido en la técnica.

35 Para realizaciones de compuestos que se enriquecen con diastereómeros particulares, el enriquecimiento estereoisomérico y/o pureza puede establecerse mediante métodos analíticos convencionales bien conocidos por los expertos en la materia. Por ejemplo, el uso de reactivos de desplazamiento de RMN quirales, análisis cromatográfico gaseoso usando columnas quirales, análisis cromatográfico líquido de alta presión usando columnas quirales, formación de derivados diastereoméricos a través de reacción con reactivos quirales y análisis convencional, pueden usarse para establecer el enriquecimiento estereoisomérico y/o pureza de un estereoisómero específico. Como alternativa, puede usarse la síntesis usando materiales de partida de enriquecimiento estereoisomérico y/o pureza, para establecer el enriquecimiento estereoisomérico y/o pureza de los compuestos descritos en el presente documento. Otros métodos analíticos para demostrar la homogeneidad estereoisomérica están también dentro del ámbito de trabajo del experto.

4.4 Métodos de síntesis

50 Los compuestos y profármacos descritos en el presente documento pueden sintetizarse a través de una diversidad de rutas sintéticas diferentes usando materiales de partida disponibles en el mercado preparados mediante métodos sintéticos convencionales. Se describen una diversidad de rutas útiles para la administración de compuestos 2,4-pirimidinadiazina a partir de 2,4-dicloropirimidina en el documento WO 03/063794 y el documento de Estados Unidos 2004-0029902. Estos métodos pueden usarse para sintetizar los compuestos descritos en el presente documento a partir de los materiales de partida heteroaril dicloro bicíclicos correspondientes. Las trayectorias ejemplares y los materiales de partida para compuestos de fórmula (I) en los que el anillo "B" es una diversidad de heteroarilos bicíclicos ilustrados en el Esquema (I), a continuación:



Los compuestos que se enriquecen, sustancialmente puros y/o puros en diastereómeros específicos pueden aislarse mediante separación quiral o mediante otras técnicas convencionales. Los métodos para resolver quiralmente diastereómeros específicos se describen con más detalle en la sección Ejemplos.

Como alternativa, pueden sintetizarse compuestos enriquecidos estereoisoméricamente, sustancialmente estereoisoméricamente puros y/o puros estereoisoméricamente a partir de materiales de partida amina 4 que tienen la estereoquímica deseada, o que auxiliares quirales para ayudar a la separación quiral. Por ejemplo, las mezclas racémicas especificadas pueden sintetizarse usando la amina 4 racémica apropiada. Como otro ejemplo específico, pueden sintetizarse compuestos puros estereoisoméricamente a partir de la amina 4 pura estereoisoméricamente apropiada. Los métodos de sintetizar la amina 4 racémica y/o pura estereoisoméricamente se describen con detalle en las solicitudes N.º 11/133,419 presentada el 8 de mayo de 2005; 11/280,066 presentada el 15 de noviembre de 2005; 11/281,186 presentada el 15 de noviembre de 2005; PCT/US05/017470 presentada el 8 de mayo de 2005; PCT/US05/041359 presentada el 15 de noviembre de 2005; y PCT/US05/041276 presentada el 15 de Noviembre de 2005.

4.5 Actividad de los compuestos

Los compuestos y/o profármacos descritos en el presente documento son inhibidores potentes y selectivos de las proteínas cinasas, especialmente aquellas de la familia JAK y Axl, tal como se demuestra por su inhibición de esta proteína cinasa en ensayos celulares y bioquímicos. La capacidad de los compuestos para actuar de este modo puede determinarse de manera sencilla empleando pruebas que se conocen bien en la técnica. Las pruebas ejemplares específicas que pueden usarse se describen en la sección de ejemplos.

En algunas realizaciones, puede evaluarse la actividad de un compuesto específico en un ensayo celular. Los ensayos adecuados incluyen ensayos que determinan la inhibición de la actividad de fosforilación o actividad de ATPasa de una cinasa específica activada, tal como una JAK cinasa activada. Se dice que un compuesto inhibe una actividad de cinasa, tal como una JAK cinasa si inhibe la fosforilación o actividad de ATPasa de la cinasa activada con una IC_{50} de aproximadamente 10 μM . Un ensayo específico para evaluar la actividad de JAK cinasa, y en particular la actividad de JAK1 y/o JAK3 cinasa, se describe en la sección de ejemplos.

4.5.1 Inhibidores de la desgranulación de células inmunitarias

Muchos de los compuestos descritos en el presente documento son potentes inhibidores de la desgranulación de células inmunitarias, tales como mastocitos, basófilos, neutrófilos y/o eosinófilos. Por lo tanto, en otro aspecto más, la presente divulgación proporciona métodos *in vitro* de los compuestos descritos en el presente documento para su uso en la regulación, y en particular en la inhibición, de la desgranulación de dichas células. El método o el uso implica generalmente poner en contacto una célula que se desgranule con una cantidad de un compuesto adecuado descrito en el presente documento, o una sal, hidrato, solvato, N-óxido, profármaco y/o composición aceptable del mismo, eficaz para regular o inhibir la desgranulación de la célula. El uso puede proporcionar una estrategia terapéutica para el tratamiento o prevención de enfermedades caracterizadas por, causadas por o asociadas con la desgranulación celular.

Aunque no se pretende quedar ligados por cualquier teoría de funcionamiento, los datos bioquímicos confirman que muchos de los compuestos de la invención ejercen un efecto inhibitorio de la desgranulación, al menos en parte, bloqueando o inhibiendo la cascada de transducción de señales iniciada por la reticulación de los receptores de Fc de alta afinidad para IgE ("FcεRI") y/o IgG ("FcγRI"). De hecho, estos compuestos activos son potentes inhibidores de la desgranulación mediada tanto por FcεRI como por FcγRI.

Los métodos y usos también permiten la regulación de, y en particular la inhibición de, procesos aguas abajo que resultan como consecuencia de la activación de dichas cascadas de señalización de receptor de Fc. Dichos procesos aguas abajo incluyen, pero sin limitación, desgranulación mediada por FcεRI y/o mediada por FcγRI, la producción de citocinas y/o la producción y/o liberación de mediadores lipídicos, tales como leucotrienos y prostaglandinas. El método o el uso implica generalmente poner en contacto una célula que expresa un receptor de Fc, tal como uno de los tipos celulares discutidos anteriormente, con una cantidad de un compuesto descrito en el presente documento, o una sal, hidrato, disolvente, N-óxido, profármaco y/o composición aceptable del mismo, eficaz para regular o inhibir la cascada de señalización del receptor de Fc y/o un proceso aguas abajo efectuado por la activación de esta cascada de señalización. El uso puede proporcionar una estrategia terapéutica para el tratamiento o prevención de enfermedades caracterizadas por, causada por o asociada con la cascada de señalización del receptor de Fc, tales como enfermedades efectuadas por la liberación de mediadores químicos específicos de gránulos tras la desgranulación, la liberación y/o la síntesis de citocinas y/o la liberación y/o síntesis de mediadores lipídicos tales como leucotrienos y prostaglandinas.

También se describe el compuesto descrito en el presente documento para su uso en el tratamiento y/o prevención de enfermedades caracterizadas por, causadas por o asociadas con la liberación de mediadores químicos como consecuencia de la activación de cascadas de señalización de receptor de Fc, tales como cascadas de señalización de FcεRI y/o FcγRI. Los usos pueden ponerse en práctica en animales en contextos veterinarios o en seres humanos. Los usos implican generalmente la administración a un sujeto animal o a un ser humano una cantidad de un compuesto descrito en el presente documento, o una sal, hidrato, solvato, N-óxido, profármaco y/o composición aceptable del mismo, eficaz para tratar o prevenir la enfermedad. Tal como se ha discutido anteriormente, la activación de la cascada de señalización del receptor FcεRI o FcγRI en determinadas células inmunitarias da lugar a la liberación y/o síntesis de una diversidad de sustancias químicas que son mediadores farmacológicos de una gran variedad de enfermedades. Cualquiera de estas enfermedades puede tratarse o prevenirse con los compuestos de la invención.

Por ejemplo, en mastocitos y basófilos, la activación de la cascada de señalización de FcεRI o FcγRI da lugar a la liberación inmediata (es decir, a los 1-3 min de la activación del receptor) de mediadores preformados de reacciones de hipersensibilidad atópicas y/o de tipo I (por ejemplo, histamina, proteasas tales como tripsasa) mediante el proceso de desgranulación. Dichas reacciones de hipersensibilidad atópicas o de tipo I incluyen, pero sin limitación, reacciones anafilácticas para alérgenos ambientales y otros (por ejemplo, pólenes, venenos de insectos y/o animales, alimentos, fármacos, tintes de contraste), reacciones anafilácticas, fiebre del heno, conjuntivitis alérgica, rinitis alérgica, asma alérgica, dermatitis atópica, eccema, urticaria, trastornos mucosales, trastornos de tejidos y determinados trastornos gastrointestinales.

La liberación inmediata de los mediadores preformados mediante desgranulación va seguida de la liberación y/o síntesis de una diversidad de otros mediadores químicos, incluyendo, entre otras cosas, factor activador de plaquetas (PAF), prostaglandinas y leucotrienos (por ejemplo, LTC₄) y la síntesis *de novo* y liberación de citocinas, tales como TNFα, IL-4, IL-5, IL-6, IL-13. El primero de estos dos procesos sucede aproximadamente a los 3-30 min después de la activación del receptor; esto último a los 30 min-7 h después de la activación del receptor. Se cree que estos mediadores de "estado tardío" son en parte responsables para los síntomas crónicos de las reacciones de hipersensibilidad atópicas y de tipo I anteriormente listadas, y además son mediadores químicos de la inflamación y enfermedades inflamatorias (por ejemplo, artrosis, enfermedad inflamatoria del intestino, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, enfermedad inflamatoria del intestino idiopática, síndrome del intestino irritable, colon espástico), cicatrización de bajo grado (por ejemplo, escleroderma, fibrosis aumentada, queloides, cicatrices postquirúrgicas, fibrosis pulmonar, espasmos vasculares, migraña, lesión de reperusión y después del infarto de miocardio), y complejo o síndrome de sicca. Todas estas enfermedades pueden tratarse o prevenirse de acuerdo con los usos descritos en el presente documento.

Las enfermedades adicionales que pueden tratarse o prevenirse de acuerdo con los usos descritos en el presente documento incluyen enfermedades asociadas con la patología de basófilos y/o mastocitos. Los ejemplos de dichas enfermedades incluyen, pero sin limitación, enfermedades de la piel tales como escleroderma, enfermedades cardíacas, tales como después del infarto de miocardio, enfermedades pulmonares, tales como cambios o remodelación del músculo pulmonar y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y enfermedades intestinales, tales como síndrome inflamatorio del intestino (colon espástico).

Muchos de los compuestos también son potentes inhibidores de la tirosina cinasa Syk cinasa. Por lo tanto, en otro aspecto más, la presente divulgación proporciona métodos *in vitro* de los compuestos descritos en el presente documento para el uso en la regulación, y en particular la inhibición, de la actividad de Syk cinasa. El método y el uso implica generalmente poner en contacto una Syk cinasa o una célula que comprenda una Syk cinasa con una cantidad de un compuesto adecuado, o una sal, hidrato, solvato, N-óxido, profármaco y/o composición aceptable del mismo, eficaz para regular o inhibir la actividad de Syk cinasa. En una realización, la Syk cinasa es una Syk cinasa aislada o recombinante. En otra realización, la Syk cinasa es una Syk cinasa endógena o recombinante expresada por una célula, por ejemplo, un mastocito o un basófilo. El uso puede proporcionar una estrategia terapéutica para el tratamiento o prevención de enfermedades caracterizadas por, causadas por o asociadas con la actividad de Syk cinasa.

Aunque no se pretende quedar ligados por cualquier teoría de funcionamiento particular, se cree que dichos compuestos activos inhiben la desgranulación celular y/o la liberación de otros mediadores químicos principalmente inhibiendo la Syk cinasa que se activa mediante el homodímero de cadena gamma de FcεRI. Este homodímero de cadena gamma se comparte por otros receptores de Fc, incluyendo 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 como resultado el reclutamiento y activación de tirosina cinasas, tales como Syk cinasa. Como consecuencia de estas actividades de señalización común, los compuestos descritos en el presente documento pueden usarse para regular, y en particular inhibir, las cascadas de señalización de los receptores de Fc que tienen este homodímero de cadena gamma, tales como FcεRI, FcγRI, FcγRIII y FcαRI, así como las respuestas celulares provocadas mediante estos receptores.

Se sabe que la Syk cinasa desempeña un papel crítico en otras cascadas de señalización. Por ejemplo, la Syk cinasa es un efector de la señalización de receptores de células B (BCR) (Turner et al., 2000, *Immunology Today* 21:148-154) y es un componente esencial de la señalización de la integrina beta(1), beta(2) y beta(3) en neutrófilos (Mocsai et al., 2002, *Immunity* 16:547-558). Los compuestos activos de 2,4-pirimidindiamina que son potentes inhibidores de Syk cinasa pueden usarse para regular, y en particular inhibir, cualquier cascada de señalización donde Syk desempeña un papel, tal como, por ejemplo, el receptor de Fc, las cascadas de señalización de BCR e integrina, así como las respuestas celulares provocadas mediante estas cascadas de señalización. Por lo tanto, los compuestos descritos en el presente documento pueden usarse para regular dichas actividades. La respuesta celular particular o inhibida dependerá, en parte, del tipo celular específico y de la cascada de señalización del receptor, tal como se conoce bien en la técnica. Los ejemplos no limitantes de respuestas celulares que pueden regularse o inhibirse con dichos compuestos incluyen la cascada respiratoria, la adhesión celular, la desgranulación celular, la difusión celular, la migración celular, la fagocitosis (por ejemplo, en macrófagos), flujo de iones de calcio (por ejemplo, en mastocitos, basófilos, neutrófilos, eosinófilos y células B), agregación plaquetaria, y la maduración celular (por ejemplo, en células B).

Por lo tanto, en otro aspecto, la presente divulgación proporciona métodos *in vitro* de los compuestos para su uso en la regulación, y en particular en la inhibición, de las cascadas de transducción de señales en las que Syk desempeña un papel. El método o el uso 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 el presente documento, o una sal, hidrato, solvato, N-óxido, profármaco y/o composición aceptable del mismo, eficaz para regular o inhibir la cascada de transducción de señales. Los métodos o usos pueden usarse para regular, y en particular inhibir, procesos aguas abajo o respuestas celulares provocadas por la activación de la cascada de transducción de señales dependiente de Syk particular. Los métodos o usos también pueden ponerse en práctica para regular cualquier cascada de transducción de señales donde se sabe ahora o se descubra posteriormente que Syk desempeña un papel. Los usos pueden proporcionar una estrategia terapéutica para el tratamiento o prevención de enfermedades caracterizadas por, causadas por o asociadas con la activación de la cascada de transducción de señales dependiente de Syk. Los ejemplos no limitantes de dichas enfermedades incluyen aquellas discutidas anteriormente.

Los datos celulares y en animales también confirman o pueden usarse para confirmar que muchos de estos compuestos activos también pueden usarse en el tratamiento o prevención de enfermedades autoinmunitarias y/o síntomas de dichas enfermedades. En consecuencia, los compuestos pueden usarse igualmente en el tratamiento o prevención de dichas enfermedades y/o síntomas autoinmunitarios. Los usos generalmente implican administrar a un sujeto que padece una enfermedad autoinmunitaria o que esté en riesgo de desarrollar una enfermedad autoinmunitaria una cantidad adecuada de un compuesto adecuado descrito en el presente documento, o una sal, N-óxido, hidrato, solvato, profármaco o composición aceptable del mismo, eficaz para tratar o prevenir la enfermedad autoinmunitaria y/o sus síntomas asociados. Las enfermedades autoinmunitarias que pueden tratarse o prevenirse con los compuestos incluyen aquellas enfermedades que se asocian comúnmente con reacciones de hipersensibilidad no anafilácticas (reacciones de hipersensibilidad de tipo II, tipo III y/o tipo IV) y/o aquellas enfermedades que están mediadas, al menos en parte, mediante la activación de la cascada de señalización de FcγR en monocitos. Dichas enfermedades autoinmunitarias incluyen, pero sin limitación, aquellas enfermedades autoinmunitarias que se denominan frecuentemente trastornos autoinmunitarios de un solo órgano o de un solo tipo celular y aquellas enfermedades autoinmunitarias que frecuentemente se designan como implicadas en el trastorno autoinmunitario sistémico. Los ejemplos no limitantes de enfermedades denominadas frecuentemente como trastornos autoinmunitarios de un solo órgano o de un solo tipo celular incluyen: tiroiditis de Hashimoto, anemia hemolítica autoinmune, gastritis atrófica autoinmunitaria o anemia perniciosa, encefalomielitis autoinmunitaria, orquitis autoinmunitaria, enfermedad de Goodpasture, trombocitopenia autoinmunitaria (incluyendo púrpura trombocitopénica inmunitaria), oftalmia simpática, miastenia grave, enfermedad de Graves, cirrosis biliar primaria, hepatitis agresiva crónica, colitis ulcerosa y glomerulopatía membranosa. Los ejemplos no limitantes de enfermedades a menudo denominadas como implicadas en el trastorno autoinmunitario sistémico incluyen: lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, síndrome de Sjögren, síndrome de Reiter, polimiositis-dermatomiositis, esclerosis sistémica, poliarteritis nodosa, esclerosis múltiple y penfigoide bulloso. Las enfermedades autoinmunitarias adicionales, que pueden basarse en células β (humorales) o en células T, incluyen la alopecia autoinmunitaria, la diabetes de tipo I o de aparición juvenil, y tiroiditis. Usos de los compuestos antiproliferativos

Tal como se ha indicado anteriormente, los compuestos descritos en el presente documento son inhibidores de proteínas cinasas. Como consecuencia de sus actividades biológicas, pueden usarse en una diversidad de contextos *in vitro*, *in vivo* y *ex vivo* para regular o inhibir la actividad de proteínas cinasa, cascadas de señalización en las que las proteínas cinasas desempeñan un papel, y la respuesta biológica afectada por dichas cascadas de señalización.

5 Muchas de estas cinasas, tal como, por ejemplo, Syk cinasa y Lyn cinasa, están implicadas en la cascada de señalización del receptor de IgE que da lugar a la desgranulación de células inmunitarias, tales como mastocitos, y la consiguiente liberación de mediadores de la inflamación. Por lo tanto, los compuestos pueden usarse en el tratamiento o prevención de enfermedades que están caracterizadas por, causadas por y/o asociadas con la liberación de dichos indicadores. Dichas enfermedades incluyen la hipersensibilidad atópica o anafiláctica o reacciones alérgicas, alergias (por ejemplo, conjuntivitis alérgica, rinitis alérgica, asma atópica, dermatitis atópica y alergias alimentarias), cicatrización de bajo grado (por ejemplo, del escleroderma, fibrosis aumentada, queloides, cicatrices post-quirúrgicas, fibrosis pulmonar, espasmos vasculares, migraña, lesión de reperfusión y después del infarto de miocardio), enfermedades asociadas con la destrucción de tejidos (por ejemplo, del EPOC, cardiobronquitis y después del infarto de miocardio), enfermedades asociadas con la inflamación de tejidos (por ejemplo, síndrome del intestino irritable, colon espástico y enfermedad inflamatoria del intestino), inflamación y cicatrización.

Muchos de los compuestos descritos en el presente documento son inhibidores de JAK cinasas. Como consecuencia de esta actividad, los compuestos pueden usarse en una diversidad de contextos *in vitro*, *in vivo* y *ex vivo* para regular o inhibir la actividad de JAK cinasa, cascadas de señalización en las que las JAK cinasas desempeñan un papel, y las respuestas biológicas afectadas por dichas cascadas de señalización. Por ejemplo, en una realización, los compuestos pueden usarse para inhibir a JAK cinasa, ya sea *in vitro* o *in vivo*, en virtualmente cualquier tipo celular que expresa a la JAK cinasa. Por ejemplo, en células hematopoyéticas, en las que, por ejemplo, se expresa predominantemente JAK3. También pueden usarse para regular las cascadas de transducción de señales en las que las JAK cinasas, particularmente de JAK3, desempeñan un papel. Dichas cascadas de transducción de señales dependientes de JAK incluyen, pero sin limitación, las cascadas de señalización de receptores de citocinas que implican a la cadena gamma común, tal como, por ejemplo, las cascadas de señalización del receptor de IL-4, IL-7, IL-5, IL-9, IL-15 e IL-21, o de IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15 e IL-21. Los compuestos también pueden usarse *in vitro* o *in vivo* para regular, y en particular inhibir, respuestas celulares o biológicas afectadas por dichas cascadas de transducción de señales dependientes de JAK. Dichas respuestas celulares o biológicas incluyen, pero sin limitación, regulación positiva de IL-4/ramos CD23, proliferación de células T mediada por IL-2. De manera importante, los compuestos pueden usarse en la inhibición de JAK cinasas *in vivo* como estrategia terapéutica hacia el tratamiento o prevención de enfermedades mediadas, ya sea totalmente o en parte, por una actividad de JAK cinasa (citadas en el presente documento como "enfermedades mediadas por JAK cinasa"). Los ejemplos no limitantes de enfermedades mediadas por JAK cinasa que pueden tratarse o prevenirse con los compuestos incluyen, pero sin limitación, alergias, asma, Las enfermedades autoinmunitarias, tales como rechazo de trasplantes (por ejemplo, riñón, corazón, de pulmón, hígado, páncreas, piel; reacción de hospedador contra injerto (HVGR)), artritis reumatoide, y esclerosis lateral amiotrófica, Enfermedades autoinmunitarias mediadas por células T, tales como esclerosis múltiple, psoriasis y síndrome de Sjögren, enfermedades inflamatorias de tipo II, tales como inflamación vascular (incluyendo vasculitis, artritis, aterosclerosis y enfermedad de la arteria coronaria), enfermedades del sistema nervioso central, tales como ictus, enfermedades pulmonares, tales como bronquitis obliterante e hipertensión pulmonar primaria, y reacciones de hipersensibilidad de tipo IV sólidas retrasadas, y neoplasias hematológicas, tales como leucemia y linfomas.

45 En una realización específica, los compuestos pueden usarse en el tratamiento y/o prevención del rechazo en receptores de trasplante de órganos y/o tejidos (es decir, tratar y/o prevenir el rechazo de aloinjertos).

Los aloinjertos pueden rechazarse mediante bien una reacción mediada por células o humoral de los antígenos de los antígenos contra el trasplante (histocompatibilidad) en las membranas de las células donantes. Los antígenos más fuertes están gobernados por un complejo de locus genéticos denominados antígenos del grupo A de leucocitos (HLA). Junto con los antígenos de los grupos sanguíneos ABO, hay antígenos de trasplante importantes detectables en seres humanos.

55 El rechazo después del trasplante puede romperse generalmente en tres categorías: hiperagudo, que sucede después de horas a días después del trasplante; agudo, que sucede de días a meses después del trasplante; y crónico, que sucede de meses a años después del trasplante.

El rechazo hiperagudo está causado principalmente por la producción de anticuerpos del hospedador que atacan al tejido injertado. En una reacción de rechazo hiperagudo, se observan anticuerpos en la vasculatura del trasplante muy poco después del trasplante. Poco después, tiene lugar la coagulación vascular, dando lugar a la isquemia, una eventual necrosis y la muerte. El infarto del injerto no responde a terapias inmunosupresoras. Debido a que pueden identificarse los antígenos de HLA *in vitro*, se usa la exploración antes del trasplante para reducir de manera significativa el rechazo hiperagudo. Como consecuencia de esta exploración, el rechazo hiperagudo es relativamente infrecuente en la actualidad.

65

Se cree que el rechazo agudo está mediado por la acumulación de células específicas de antígeno en el tejido injertado. Estas reacciones inmunitarias mediadas por células T contra estos antígenos (es decir, el HVGR) es el principal mecanismo del rechazo agudo. La acumulación de estas células da lugar al daño del tejido injertado. Se cree que las células tanto T CD4+ colaboradoras como T CD8 citotóxicas están implicadas en el proceso, y que el antígeno se presenta por células donantes y dendríticas hospedadoras. Las células T CD4+ colaboradoras ayudan a reclutar otras células efectoras, tales como macrófagos y eosinófilos, al tumor. El acceso a las cascadas de transducción de señales de células T (por ejemplo, las cascadas de CD28, CD40L y CD2) también está implicado.

Aunque el injerto de tejido puede sufrir de diversos grados de hemorragia y edema, normalmente se mantiene la integridad vascular, aunque parece que el endotelio arterial es una diana primaria del rechazo agudo de HVGR. El rechazo agudo mediado por células puede revertirse en muchos casos intensificando la inmunoterapia. Después de una reversión exitosa, los elementos gravemente dañados del injerto sanan mediante fibrosis y el resto del injerto parece normal. Después de la resolución del rechazo agudo, pueden reducirse las dosis de fármacos inmunosupresores a niveles muy bajos.

El rechazo crónico, que es un problema particular en los trasplantes renales, a menudo progresa de manera insidiosa a pesar del aumento de la terapia inmunosupresora. Se cree que esto se debe, en gran medida, a la hipersensibilidad de tipo IV mediada por células. El perfil patológico difiere de aquel del rechazo agudo. Principalmente está implicado el endotelio arterial, con proliferación extensiva que puede ocluir gradualmente el lumen del vaso, dando lugar a la isquemia, fibrosis, una íntima engrosada y cambios ateroscleróticos. El rechazo crónico se debe principalmente a una obliteración progresiva de la vasculatura del injerto, y se asemeja a un lento proceso de vasculitis.

En la hipersensibilidad de tipo IV, las células T citotóxicas CD8 y las células T CD4 colaboradoras reconocen a antígenos sintetizados intracelulares o extracelulares cuando está en complejo, respectivamente, con cualquier clase de moléculas del CMH de clase I o clase II. Los macrófagos funcionan como células presentadoras de antígenos y liberan IL-1, lo que promueve la proliferación de células T colaboradoras. Las células T colaboradoras liberan interferón gamma e IL-2, que juntos regulan las reacciones de hiperactividad retrasadas mediadas por la activación de macrófagos y la inmunidad mediada por células T. En el caso del trasplante de órganos, las células T citotóxicas destruyen a las células del injerto en contacto.

Tal como se ha discutido anteriormente, los compuestos descritos en el presente documento son potentes inhibidores de Syk cinasa. Como consecuencia de estas actividades, estos compuestos activos pueden usarse en una diversidad de contextos *in vitro*, *in vivo* y *ex vivo* para regular o inhibir a Syk cinasa, las cascadas de señalización en las que Syk cinasa desempeña un papel, cascadas de señalización de receptor de Fc, y las respuestas biológicas efectuadas por dichas cascadas de señalización. Por ejemplo, en una realización, los compuestos pueden usarse para inhibir a Syk cinasa, ya sea *in vitro* o *in vivo*, en virtualmente cualquier tipo celular que expresa Syk cinasa. También pueden usarse para regular cascadas de transducción de señales en las que Syk cinasa desempeña un papel. Dichas cascadas de transducción de señales dependientes de Syk incluyen, pero sin limitación, las cascadas de transducción de señales de P ϵ cRI, Fc γ RI, Fc γ RIII, BCR e integrina. Los compuestos también pueden usarse *in vitro* o *in vivo* para regular, y en particular inhibir, las respuestas celulares o biológicas efectuadas por dichas cascadas de transducción de señales dependientes de Syk. Dichas respuestas celulares o biológicas incluyen, pero sin limitación, la cascada respiratoria, la adhesión celular, la desgranulación celular, la difusión celular, la migración celular, la agregación celular, la fagocitosis, la síntesis y liberación de citocinas, la maduración celular y el flujo de Ca²⁺. De manera importante, los compuestos pueden usarse para inhibir a Syk cinasa *in vivo* como una estrategia terapéutica para el tratamiento o prevención de enfermedades mediadas, ya sea totalmente o en parte, por una actividad de Syk cinasa. Los ejemplos no limitantes de enfermedades mediadas por Syk cinasa que pueden tratarse o prevenirse con los compuestos son aquellas descritas en más detalle a continuación.

En otra realización, los compuestos pueden usarse para regular o inhibir las cascadas de señalización del receptor de Fc y/o Fc ϵ RI y/o la desgranulación mediada por Fc γ RI como estrategia terapéutica para el tratamiento o prevención de enfermedades caracterizadas por, causadas por y/o asociadas con la liberación o síntesis de mediadores químicos de dichas cascadas de señalización de receptores o de desgranulación. Dichos tratamientos pueden administrarse a animales en contextos veterinarios o a seres humanos. Las enfermedades que están caracterizadas por, causadas por o asociadas con dicha liberación de mediador, su síntesis o desgranulación, y que por lo tanto se pueden tratar o prevenir con los compuestos activos incluyen, la hipersensibilidad atópica o anafiláctica o reacciones alérgicas, alergias (por ejemplo, conjuntivitis alérgica, rinitis alérgica, asma atópica, dermatitis atópica y alergias alimentarias), cicatrización de bajo grado (por ejemplo, del escleroderma, fibrosis aumentada, queloides, cicatrices post-quirúrgicas, fibrosis pulmonar, espasmos vasculares, migraña, lesión de reperusión y después del infarto de miocardio), enfermedades asociadas con la destrucción de tejidos (por ejemplo, del EPOC, cardiobronquitis y después del infarto de miocardio), enfermedades asociadas con la inflamación de tejidos (por ejemplo, síndrome del intestino irritable, colon espástico y enfermedad inflamatoria del intestino), inflamación y cicatrización.

Además de los cientos de enfermedades discutidos anteriormente, los datos empíricos celulares y animales confirman que los inhibidores de Syk también son útiles en el tratamiento o prevención de enfermedades autoinmunitarias, así como los diversos síntomas asociados con dichas enfermedades. Por lo tanto, los inhibidores de Syk de la invención son útiles para tratar o prevenir dichas enfermedades y/o síntomas. Los tipos de enfermedades autoinmunitarias que pueden tratarse o prevenirse con dichos profármacos incluyen generalmente aquellos trastornos que implican la lesión del tejido que sucede como resultado de una respuesta humoral y/o mediada por células a inmunógenos o antígenos de origen endógeno y/o exógeno. Dichas enfermedades se citan frecuentemente como enfermedades que implican reacciones de hipersensibilidad no anafilácticas (es decir, de tipo II, tipo III y/o tipo IV).

Las reacciones de hipersensibilidad de tipo I son generalmente el resultado de la liberación de sustancias farmacológicamente activas, tales como histamina, por parte de mastocitos y/o basófilos después del contacto con un antígeno exógeno específico. Tal como se ha mencionado anteriormente, dichas reacciones de tipo I desempeñan un papel en numerosas enfermedades, incluyendo asma alérgica, rinitis alérgica, etc.

Las reacciones de hipersensibilidad de tipo II (también citadas como citotóxicas, citolíticas dependientes de complemento o reacciones de hipersensibilidad estimulantes de células) resultan cuando las inmunoglobulinas reaccionan con componentes antigénicos de células o tejidos, o con un antígeno o hapteno que se haya acoplado íntimamente a células o tejido. Las enfermedades que se asocian comúnmente con las reacciones de hipersensibilidad de tipo II incluyen, pero sin limitación, anemia hemolítica autoinmunitaria, eritroblastosis fetal y enfermedad de Goodpasture.

Las reacciones de hipersensibilidad de tipo III, (también citadas como reacciones de hipersensibilidad de complejo tóxico, complejo soluble, o complejo inmunitario) son el resultado de la deposición de complejos de antígeno-inmunoglobulina solubles circulantes en vasos o en tejidos, con reacciones inflamatorias agudas acompañantes en el sitio de deposición del complejo inmunitario. Los ejemplos no limitantes de enfermedades de reacción de tipo III prototípicas incluyen la reacción de Arthus, artritis reumatoide, enfermedad del suero, lupus sistémico eritematoso, determinados tipos de glomerulonefritis, esclerosis múltiple y penfigoide bulloso.

Las reacciones de hipersensibilidad de tipo IV (frecuentemente llamadas reacciones de hipersensibilidad celular, mediada por células, retrasada, o de tipo tuberculina) están causadas por linfocitos T sintetizados que son el resultado del contacto con un antígeno específico. Los ejemplos no limitantes de enfermedades citadas como implicadas en reacciones de tipo IV son la dermatitis de contacto y el rechazo de aloinjerto.

Las enfermedades autoinmunitarias asociadas con cualquiera de las reacciones de hipersensibilidad no anafilácticas anteriores pueden tratarse o prevenirse con los profármacos de acuerdo con las fórmulas estructurales (I) e (Ia). En particular, Los compuestos pueden usarse para tratar o prevenir aquellas enfermedades autoinmunes caracterizadas frecuentemente como trastornos autoinmunitarios de un solo órgano o de tipo celular individual incluyendo: tiroiditis de Hashimoto, anemia hemolítica autoinmune, gastritis atrófica autoinmunitaria o anemia perniciosa, encefalomiелitis autoinmunitaria, orquitis autoinmunitaria, enfermedad de Goodpasture, trombocitopenia autoinmunitaria, oftalmia simpática, miastenia grave, enfermedad de Graves, cirrosis biliar primaria, hepatitis agresiva crónica, colitis ulcerosa y glomerulopatía membranosa, así como aquellas enfermedades autoinmunitarias caracterizadas frecuentemente como implicadas en trastornos autoinmunitarios sistémicos, que incluyen, pero sin limitación: lupus eritematoso sistémico (SLE), artritis reumatoide, síndrome de Sjögren, síndrome de Reiter, polimiositis-dermatomiositis, esclerosis sistémica, poliarteritis nodosa, esclerosis múltiple y penfigoide bulloso.

Los expertos en la materia apreciarán que muchas de las enfermedades autoinmunitarias están asociadas con síntomas graves, cuya mejora proporciona un beneficio terapéutico significativo incluso en casos donde la enfermedad autoinmunitaria subyacente no puede mejorarse. Muchos de estos síntomas, así como sus patologías subyacentes, resultan como consecuencia de la activación de la cascada de señalización de FcγR en monocitos. Ya que los compuestos de la invención son potentes inhibidores de dicha señalización de FcγR en monocitos y otras células, los compuestos son útiles para el tratamiento y/o prevención de cientos de síntomas adversos asociados con las enfermedades autoinmunitarias anteriormente listadas.

Ya que las JAK cinasas desempeñan un papel crítico en la activación de células T, los compuestos descritos en el presente documento pueden usarse para el tratamiento y/o prevención de muchos aspectos del rechazo de trasplantes, y son particularmente útiles en el tratamiento y/o prevención de reacciones de rechazo que están mediadas, al menos en parte, por células T, tales como el HVGR. Los compuestos también pueden usarse para el tratamiento y/o prevención del rechazo crónico en receptores de trasplantes, y en particular en receptores de trasplante renal.

Muchos de los compuestos descritos en el presente documento son inhibidores de Axl cinasa. Como consecuencia de esta actividad, los compuestos pueden usarse en una diversidad de contextos *in vitro*, *in vivo* y *ex vivo* para regular o inhibir la actividad de Axl cinasa, cascadas de señalización en las que las Axl cinasas desempeñan un papel, y las respuestas biológicas afectadas por dichas cascadas de señalización. Muchas de estas cinasas, tal como, por ejemplo, Axl y Gas6, están implicadas en la vasculatura tanto en células endoteliales (EC) como en

células musculares lisas vasculares (VSMC) y en células de linaje mielóide y también se detecta en las células epiteliales mamarias, condrocitos, células de Sertoli y neuronas. Se han descrito varias funciones, incluyendo la protección frente a la apoptosis inducida por el ayuno de suero, TNF- α o la proteína viral E1A, así como la migración y diferenciación celular para la señalización de Axl en cultivo celular. Por lo tanto, los compuestos pueden usarse para tratar y/o prevenir enfermedades que están caracterizadas por, causadas por y/o asociadas con la liberación de dichos indicadores.

Dichas enfermedades incluyen tumores sólidos, incluyendo, pero sin limitación, de mama, renal, endometrial, ovárico, tiroides, carcinoma no microcítico de pulmón y melanoma uveal; tumores líquidos, incluyendo, pero sin limitación, leucemias (en particular, leucemias mieloides) y linfomas; endometriosis, enfermedad/lesión vascular (incluyendo, sin limitación, restenosis, aterosclerosis y trombosis), psoriasis; insuficiencia visual debido a degeneración macular; retinopatía diabética y retinopatía del prematuro; enfermedad renal (incluyendo, pero sin limitación, glomerulonefritis, retinopatía diabética y rechazo de trasplante renal), artritis reumatoide; artrosis y cataratas.

4.6 Terapias combinadas

Los compuestos descritos en el presente documento pueden usarse solos, en combinación con otro más, o como adjunto a, o en conjunción con, otras terapias establecidas para la indicación específica que se esté tratando. En algunas realizaciones, los compuestos se aplican en combinación con o de manera adjunta a otras terapias inmunosupresoras comunes, tal como, por ejemplo, mercaptopurina, corticoesteroides, tales como prednisona, metilprednisona y prednisolona, agentes alquilantes, tales como ciclofosfamida, inhibidores de calcineurina, tales como ciclosporina, sirolimus y tacrolimus, inhibidores de la inosina monofosfato deshidrogenasa (IMPDH), tales como el micofenolato, micofenolato mofetilo y azatioprina, y agentes diseñados para suprimir la inmunidad celular a la vez que se deja intacta la respuesta humoral inmunológica del receptor, incluyendo diversos anticuerpos (por ejemplo, globulina anti-linfocito (ALG), globulina antimonocitos (ATGF), anticuerpos monoclonales anti-células T (OK13)) e irradiación. Estos diversos agentes pueden usarse de acuerdo con sus dosificaciones convencionales o comunes, tal como se especifica en la información prescriptiva que acompaña a las formas comercialmente disponibles de los fármacos (véase también, la información prescriptiva en la edición 2005 del The Physician's Desk Reference). La azatioprina está disponible actualmente a través de Salix Pharmaceuticals, Inc. con el nombre comercial de AZASAN; la mercaptopurina está disponible actualmente a través de Gate Pharmaceuticals, Inc con el nombre comercial PURINETHOL; la prednisona y la prednisolona están disponibles actualmente a través de Roxane Laboratories, Inc.; La metilprednisolona está disponible actualmente a través de Pfizer; el sirolimus (rapamicina) está disponible actualmente a través de Wyeth-Ayerst con el nombre comercial RAPAMUNE; el tacrolimus está disponible actualmente a través de Fujisawa, con el nombre comercial PROGRAF; la ciclosporina está disponible actualmente a través de Novartis con el nombre comercial SANDIMMUNE y con el nombre comercial GENGRAF; los inhibidores de IMPDH, tales como el micofenolato mofetilo y el ácido micofenólico están disponibles actualmente a través de Roche con el nombre comercial CELLCEPT y de Novartis con el nombre comercial MYFORTIC; la azatioprina está disponible actualmente a través de Glaxo-Smith-Kline con el nombre comercial IMURAN; y hay actualmente anticuerpos disponibles a través de Ortho Biotech con el nombre comercial ORTHOCLONE, de Novartis con el nombre comercial SIMULECT (basiliximab) y de Roche con el nombre comercial ZENAPAX (daclizumab).

En otras realizaciones, los compuestos pueden administrarse en una mezcla o en combinación con agentes útiles para tratar otras enfermedades o afecciones, tales como esteroides, estabilizantes de la membrana, inhibidores de 5LO, inhibidores de la síntesis y receptores de leucotrienos, inhibidores del intercambio de isotipo de IgE o de la síntesis de IgE, inhibidores del intercambio de isotipo de IgG o de la síntesis de IgG, β -agonistas, inhibidores de triptasa, aspirina, inhibidores de COX, metotrexato, fármacos anti-TNF, retuxina, inhibidores de PD4, inhibidores de p38, inhibidores de PDE4, y antihistamínicos.

4.7 Formulaciones y administración

Los compuestos pueden administrarse por sí en forma de profármacos o como composiciones farmacéuticas, que comprenden un compuesto o profármaco activo. Las composiciones farmacéuticas que comprenden a los compuestos activos (o a los profármacos de los mismos) pueden fabricarse mediante mezclado convencional, disolución, granulación, elaboración de grageas, levigación, emulsión, encapsulación, atrapamiento o procesos de liofilización. Las composiciones pueden formularse de un modo convencional usando uno o más vehículos, diluyentes, excipientes o auxiliares fisiológicamente aceptables que facilitan el procesamiento de los compuestos activos en preparaciones que pueden usarse farmacéuticamente (véase Remington's Pharmaceutical Sciences, 15^a Ed., Hoover, J.E. ed., Mack Publishing Co. (2003)

El compuesto o profármaco activo puede formularse en las composiciones farmacéuticas tal cual, o en forma de un hidrato, solvato, N-óxido o sal farmacéuticamente aceptable, tal como se ha descrito anteriormente. Típicamente, dichas sales son más solubles en soluciones acuosas que los ácidos y bases libres correspondientes, pero también pueden formarse sales que tengan una menor solubilidad que los ácidos y bases libres correspondientes.

Las composiciones farmacéuticas pueden adoptar una forma adecuada para virtualmente cualquier modo de administración, incluyendo, por ejemplo, tópica, ocular, oral, bucal, sistémica, nasal, por inyección, transdérmica, rectales, vaginal, etc., o una forma adecuada para su administración por inhalación o insuflación.

5 Para administración tópica, los compuestos activos o profármacos pueden formularse como soluciones, geles, pomadas, cremas, suspensiones, etc. tal como se conoce en la técnica.

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

10 Las preparaciones inyectables útiles incluyen suspensiones estériles, soluciones o emulsiones de los compuestos activos en vehículos acuosos u oleosos. Las composiciones también pueden contener agentes de formulación, tales como un agente de suspensión, estabilizante y/o dispersante. Las formulaciones para inyección pueden presentarse en forma de dosificación unitaria, *por ejemplo*, en ampollas o envases multidosis, y pueden contener conservantes añadidos.

15 Como alternativa, la formulación inyectable puede proporcionarse en polvo para su reconstitución con un vehículo adecuado, incluyendo, pero sin limitación, agua estéril libre de pirógenos, tampones, solución de dextrosa, antes de su uso. Para este fin, los compuestos activos pueden secarse mediante cualquier técnica conocida en la materia, tal como liofilización, y su reconstitución antes de su uso.

20 Para administración transmucosal, se usan penetrantes adecuados para la barrera a permear en la formulación. Dichos penetrantes se conocen en la técnica.

25 Para administración oral, las composiciones farmacéuticas pueden tomar la forma de, por ejemplo, pastillas para chupar comprimidos o cápsulas preparadas por medios convencionales con excipientes farmacéuticamente aceptables, tales como agentes aglutinantes (por ejemplo, almidón de maíz pregelatinizado, polivinilpirrolidona o hidroxipropilmetilcelulosa); cargas (por ejemplo, lactosa, celulosa microcristalina o hidrogenofosfato de calcio); lubricantes (por ejemplo, estearato de magnesio, talco o sílice); disgregantes (por ejemplo, almidón de patata o glicolato sódico de almidón); o agentes humectantes (por ejemplo, lauril sulfato sódico, lecitina). Los comprimidos pueden recubrirse mediante métodos bien conocidos en la técnica con, por ejemplo, azúcares, películas o recubrimientos entéricos.

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

40 Las preparaciones para administración oral pueden formularse de manera adecuada para proporcionar una liberación controlada del compuesto activo o profármaco, tal como se conoce bien en la técnica.

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

50 Para las rutas de administración rectal y vaginal, los compuestos activos pueden formularse como soluciones (para enemas de retención), supositorios o pomadas que contienen bases para supositorio convencionales, tales como manteca de cacao u otros glicéridos.

55 Para administración nasal o administración por inhalación o insuflación, los principios activos o profármacos pueden administrarse de manera conveniente en forma de un pulverizador de aerosol a partir de envases presurizados o un nebulizador mediante el uso de un propulsor adecuado, *por ejemplo*, diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, fluorocarbonos, dióxido de carbono u otro gas adecuado. En el caso de un aerosol a presión, la dosis unitaria puede determinarse proporcionando una válvula para administrar una cantidad medida. Las cápsulas y cartuchos para su uso en un inhalador o insuflador (por ejemplo, cápsulas o cartuchos compuestos de gelatina) pueden formularse conteniendo una mezcla de polvo del compuesto y una base de polvo adecuada tal como lactosa o almidón.

60 Para administración ocular, los compuestos activos o profármacos pueden formularse como una solución, emulsión, suspensión, adecuada para su administración al ojo. Se conocen en la técnica una diversidad de vehículos adecuados para administrar compuestos al ojo. Los ejemplos no limitantes se describen en la Patente de Estados Unidos n.º 6.261.547; la patente de Estados Unidos n.º 6.197.934; la patente de Estados Unidos n.º 6.056.950; la

patente de Estados Unidos n.º 5.800.807; la patente de Estados Unidos n.º 5.776.445; la patente de Estados Unidos n.º 5.698.219; la patente de Estados Unidos n.º 5.521.222; la patente de Estados Unidos n.º 5.403.841; la patente de Estados Unidos n.º 5.077.033; la patente de Estados Unidos n.º 4.882.150; y la Patente de los Estados Unidos n.º 4.738.851.

5 Para administración prolongada, los compuestos activos o profármacos pueden formularse como una preparación en depósito para su administración mediante implante o inyección intramuscular. El principio activo puede formularse con materiales poliméricos o hidrófobos adecuados (por ejemplo, como una emulsión en un aceite adecuado) o resinas de intercambio iónico, o como derivados muy poco solubles, por ejemplo, como una sal muy poco soluble.

10 Como alternativa, pueden usarse sistemas de administración transdérmica fabricados en forma de un disco o parche adhesivo que libera lentamente los compuestos activos para absorción percutánea. Para este fin, pueden usarse potenciadores de la permeación para facilitar la penetración transdérmica de los compuestos activos. Los parches transdérmicos adecuados se describen en, por ejemplo, la patente de Estados Unidos n.º 5.407.713; la patente de Estados Unidos n.º 5.352.456; la patente de Estados Unidos n.º 5.332.213; la patente de Estados Unidos n.º 5.336.168; la patente de Estados Unidos n.º 5.290.561; la patente de Estados Unidos n.º 5.254.346; la patente de Estados Unidos n.º 5.164.189; la patente de Estados Unidos n.º 5.163.899; la patente de Estados Unidos n.º 5.088.977; la patente de Estados Unidos n.º 5.087.240; la patente de Estados Unidos n.º 5.008.110; y la Patente de los Estados Unidos n.º 4.921.475.

20 Como alternativa, pueden emplearse otros sistemas de administración farmacéutica. Los liposomas y emulsiones son ejemplos bien conocidos de vehículos de administración que pueden usarse para administrar compuestos activos o profármacos. También pueden usarse determinados disolventes orgánicos, tales como dimetilsulfóxido (DMSO) u otros vehículos, tales como CREMOPHOR (una clase de solubilizantes y emulsionantes no iónicos fabricados por BASF Corporation, Florham Park, NJ), aunque normalmente con el coste de una mayor toxicidad.

25 Las composiciones farmacéuticas pueden, si se desea, presentarse en un paquete o dispositivo dispensador que puede contener una o más formas de dosis unitaria que contiene a los compuestos activos. El paquete puede, por ejemplo, comprender película metálica o plástica, tal como un paquete de tipo blíster. El paquete o dispositivo dispensador puede estar acompañado de instrucciones para administración.

30 4.8 Dosis eficaces

Los compuestos activos o profármacos, o las composiciones de los mismos, se usarán generalmente en una cantidad eficaz para lograr el resultado previsto, por ejemplo, en una cantidad eficaz para tratar o prevenir la enfermedad concreta que se esté tratando. Los compuestos pueden administrarse terapéuticamente para lograr un beneficio terapéutico. Por beneficio terapéutico se entiende la erradicación o mejora del trastorno subyacente que se esté tratando y/o la erradicación o mejora de uno o más de los síntomas asociados con el trastorno subyacente, de tal forma que el paciente comunique una mejora en sus sensaciones o afección, independientemente de que el paciente pueda estar todavía afectado por el trastorno subyacente. El beneficio terapéutico también incluye detener o frenar la progresión de la enfermedad, independientemente de si se realiza la mejora.

40 Por ejemplo, la administración de un compuesto a un paciente que padece una alergia proporciona beneficio terapéutico no solo cuando se erradica o mejora la respuesta alérgica subyacente, sino también cuando el paciente comunica una disminución en la gravedad o duración de los síntomas asociados con la alergia después de la exposición al alérgeno. Como otro ejemplo, el beneficio terapéutico en el contexto del asma incluye una mejora en la respiración después de la aparición del ataque asmático, o una reducción en la frecuencia o gravedad de los episodios asmáticos. Como otro ejemplo específico, el beneficio terapéutico en el contexto del rechazo de trasplantes incluye la capacidad para aliviar un episodio de rechazo agudo, tal como, por ejemplo, el HVGR, o la capacidad para prolongar el periodo de tiempo entre la aparición de episodios de rechazo agudo y/o la aparición del rechazo crónico. El beneficio terapéutico también incluye detener o frenar la progresión de la enfermedad, independientemente de si se realiza la mejora.

55 Para administración profiláctica, el compuesto puede administrarse a un paciente en riesgo de desarrollar una de las afecciones anteriormente descritas. Por ejemplo, si se desconoce si un paciente es alérgico a un fármaco concreto, el compuesto puede administrarse antes de la administración del fármaco para evitar o mejorar una respuesta alérgica al fármaco. Como alternativa, puede aplicarse la administración profiláctica para evitar la aparición de los síntomas en un paciente diagnosticado con el trastorno subyacente. Por ejemplo, puede administrarse a una persona que sufre alergia antes de la exposición prevista al alérgeno. También pueden administrarse compuestos de manera profiláctica a individuos sanos que se exponen repetidamente a agentes conocidos para una de las enfermedades anteriormente descritas para prevenir la aparición del trastorno. Por ejemplo, puede administrarse un compuesto a un individuo sano que se expone repetidamente a un alérgeno que sabe que induce alergias, tales como látex, en un esfuerzo para prevenir que el individuo desarrolle una alergia. Como alternativa, puede administrarse un compuesto a un paciente que padece asma antes de participar en actividades que desencadenan ataques asmáticos para aminorar la gravedad de, o evitar completamente, un episodio asmático.

En el contexto del rechazo de trasplantes, el compuesto puede administrarse mientras que el paciente no está sufriendo una reacción de rechazo agudo para evitar la aparición del rechazo y/o antes de la aparición de indicaciones clínicas de rechazo crónico.

5 La cantidad de compuesto administrada dependerá de una diversidad de factores, incluyendo, por ejemplo, la indicación concreta que se esté tratando, el modo de administración, la gravedad de la indicación que se esté tratando y la edad y el peso del paciente, la biodisponibilidad del compuesto activo particular. La determinación de una dosificación eficaz se encuentra dentro de la capacidad de los expertos en la materia.

10 Tal como se sabe por los expertos en la materia, la dosis preferida de los compuestos también dependerá de la edad, peso, salud general y gravedad de la afección del individuo que se esté tratando. La dosificación también puede tener que ajustarse al sexo del individuo y/o cuando se administran por inhalación, la capacidad pulmonar del individuo. La dosificación también puede ajustarse a individuos que padecen de más de una afección o aquellos
15 individuos que tienen afecciones adicionales que afecten a la capacidad pulmonar y la capacidad para respirar normalmente, por ejemplo, enfisema, bronquitis, neumonía, infecciones respiratorias. La dosificación y la frecuencia de la administración de los compuestos o profármacos de los mismos, también dependerá de si los compuestos se formulan para el tratamiento de episodios agudos de una afección o para el tratamiento profiláctico de un trastorno. Por ejemplo, los episodios agudos de afecciones alérgicas, incluyendo asma relacionada con la alergia, rechazo de trasplantes. Un experto en la materia será capaz de determinar la dosis óptima para un individuo particular.

20 Las dosificaciones eficaces pueden estimarse inicialmente a partir de ensayos *in vitro*. Por ejemplo, puede formularse una dosis inicial para su uso en animales para lograr una concentración circulante en sangre o suero del principio activo que se encuentre en o por encima de la CI_{50} del compuesto concreto medido en un ensayo *in vitro*, tal como los ensayos *in vitro* descritos en la sección de ejemplos. El cálculo de las dosis para lograr dicha
25 concentración circulante en sangre o suero teniendo en cuenta la biodisponibilidad del compuesto concreto se encuentra dentro de las capacidades de los expertos en la técnica. Para orientación, se orienta al lector a Fingl y Woodbury, "General Principles," en: Goodman y Gilman's, The Pharmaceutical Basis of Therapeutics, última edición, *anteriormente citado*, y las referencias citadas en el mismo.

30 Las dosis iniciales también pueden estimarse a partir de datos *in vivo*, tales como modelos animales. Los modelos útiles para ensayar la eficacia de los compuestos para tratar o prevenir las diversas enfermedades descritas anteriormente se conocen bien en la técnica. Los modelos animales adecuados de hipersensibilidad o reacciones alérgicas se describen en Foster, 1995, Allergy 50(21 Supl.):6-9, discusión 34-38 y Tumas et al., 2001, J. Allergy Clin. Immunol. 107(6):1025-1033. Los modelos animales adecuados de rinitis alérgica se describen en Szelenyi et al., 2000, Arzneimittelforschung 50(11):1037-42; Kawaguchi et al., 1994, Clin. Exp. Allergy 24(3):238-244 y Sugimoto et al., 2000, Immunopharmacology 48(1):1-7. Los modelos animales adecuados de conjuntivitis alérgica se describen en Carreras et al., 1993, Br. J. Ophthalmol. 77(8):509-514; Saiga et al., 1992, Ophthalmic Res. 24(1):45-50; y Kunert et al., 2001, Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 42(11):2483-2489. Los modelos animales adecuados de mastocitosis sistémica se describen en O'Keefe et al., 1987, J. Vet. Intern. Med. 1(2):75-80 y Bean-Knudsen et al.,
40 1989, Vet. Pathol. 26(1):90-92. Los modelos animales adecuados de síndrome hiper IgE se describen en Clarman et al., 1990, Clin. Immunol. Immunopathol. 56(1):46-53. Los modelos animales adecuados de linfoma de células B se describen en Hough et al., 1998, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 95:13853-13858 y Hakim et al., 1996, J. Immunol. 157(12):5503-5511. Los modelos animales adecuados de trastornos atópicos, tales como dermatitis atópica, eccema atópico y asma atópica se describen en Chan et al., 2001, J. Invest. Dermatol. 117(4):977-983 y Suto et al., 1999, Int. Arch. Allergy Immunol. 120(Supl 1):70-75. Los modelos animales adecuados de rechazo de trasplantes, tales como modelos del HVGR, se describen en O'Shea et al., 2004, Nature Reviews Drug Discovery 3:555-564; Cetkovic-Curlje y Tibbles, 2004, Current Pharmaceutical Design 10:1767-1784; y Chengelian et al., 2003, Science 302:875-878. Los expertos habituales en la materia pueden adaptar dicha información de manera rutinaria para determinar dosis adecuadas para administración a seres humanos.

50 Las cantidades de dosificación estarán típicamente en el intervalo de aproximadamente 0,0001 o 0,001 o 0,01 mg/kg/día a aproximadamente 100 mg/kg/día, pero pueden ser mayores o menores, dependiendo de, entre otros factores, la actividad del compuesto, su biodisponibilidad, el modo de administración y varios factores discutidos anteriormente. La cantidad y el intervalo de dosificación pueden ajustarse de manera individual para proporcionar
55 niveles plasmáticos de los compuestos que son suficientes para mantener un efecto terapéutico o profiláctico. Por ejemplo, los compuestos pueden administrarse una vez por semana, varias veces por semana (por ejemplo, cada dos días), una vez al día o varias veces al día, dependiendo de, entre otras cosas, el modo de administración, la indicación específica que se esté tratando y del juicio del médico prescriptor. En los casos de administración local o captación selectiva, tales como administración tópica local, la concentración local efectiva de compuestos activos
60 puede no estar relacionada con la concentración plasmática. Los expertos en la materia serán capaces de optimizar las dosificaciones locales eficaces sin experimentación indebida.

Preferentemente, los compuestos proporcionarán un beneficio terapéutico o profiláctico sin causar una toxicidad sustancial. La toxicidad de los compuestos puede determinarse usando procedimientos farmacéuticos convencionales. La relación de dosis entre efectos tóxicos y terapéuticos (o profilácticos) DL_{50}/DE_{50} es el índice

65

terapéutico (DL_{50} es la dosis letal para el 50% de la población y DE_{50} es la dosis terapéuticamente eficaz en el 50% de la población). Se prefieren los compuestos que muestran altos índices terapéuticos.

4.9 Kits

Los compuestos y/o profármacos descritos en el presente documento pueden ensamblarse en forma de kits. En algunas realizaciones, el kit proporciona los compuestos y reactivos para preparar una composición para su administración. La composición puede estar en forma seca o liofilizada, o en una solución, particularmente una solución estéril. En los casos donde la composición está en forma seca, el reactivo puede comprender un diluyente farmacéuticamente aceptable para preparar una formulación líquida. El kit puede contener un dispositivo para la administración o dispensación de las composiciones, incluyendo, pero sin limitación, jeringas, pipetas, parches transdérmicos, o inhalantes.

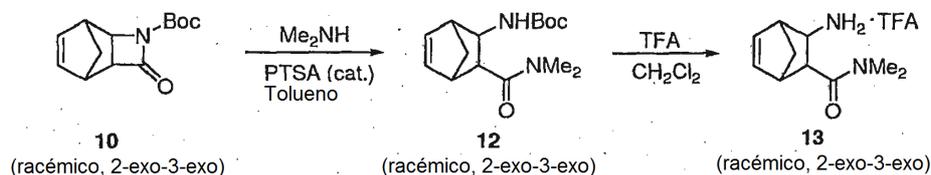
Los kits pueden incluir otros compuestos terapéuticos para su uso conjuntamente con los compuestos descritos en el presente documento. En algunas realizaciones, los agentes terapéuticos son otros compuestos anti-cáncer y anti-neoplásicos. Estos compuestos pueden proporcionarse en una forma separada, o mezclarse con los compuestos de la presente invención.

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

5. Ejemplos

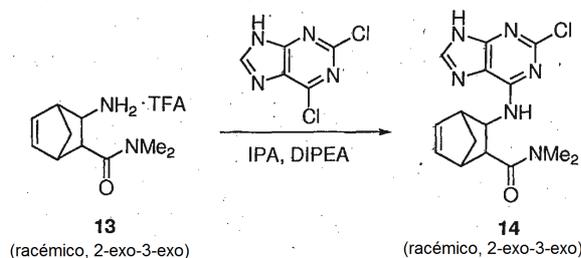
Las invención se define además por referencia a los siguientes ejemplos; que describe la preparación de diversas realizaciones ejemplares de los compuestos descritos en el presente documento, métodos para ensayar su actividad biológica y métodos para sus usos. Se apreciará por el experto que muchas modificaciones, tanto a los materiales y métodos, pueden ponerse en práctica sin apartarse del alcance de la invención.

Ejemplo 1: Síntesis de sal TFA 13 2-amino-3-dimetilaminocarbonilbiciclo-[2.2.1]hept-5-eno racémica



A una suspensión de *N*-Boc lactama 10 (1,3 g, 5,5 2 mmol) en tolueno (20 ml) se le añadieron una solución al 40 % de metilamina en agua (3 ml) y ácido *p*-toluenosulfónico monohidrato (70 mg). La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 17 horas para efectuar la escisión de anillo de β -lactama. Los extractos volátiles se evaporaron a presión reducida y después el residuo se disolvió en CH_2Cl_2 (10 ml). Se añadió ácido trifluoroacético (TFA, 5 ml) y la mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas para retirar el grupo protector Boc. Los volátiles se evaporaron a presión reducida y la sal TFA 13 aislada se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Ejemplo 2: Procedimiento General para la síntesis de productos de Purina Mono- SN_{Ar}

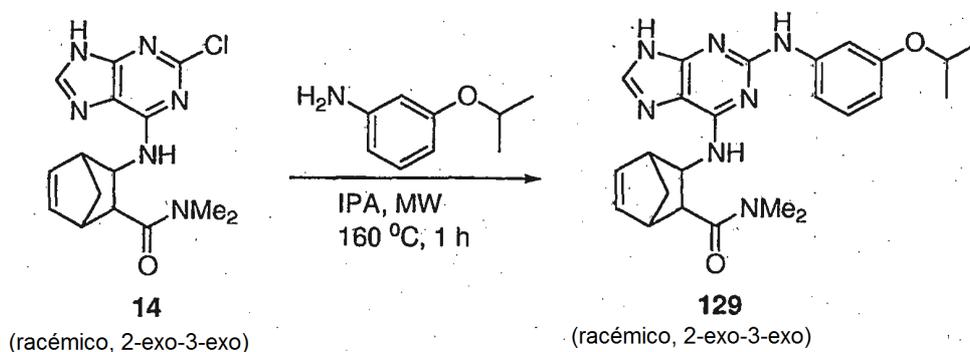


Un tubo de vidrio se cargó con la cantidad anterior de sal TFA 13, 2,6-dicloropurina disponible en el Mercado (1,02 g, 5,43 mmol), *N,N*-diisopropiletilamina (DIPEA, 3,14 ml, 4,96 mmol) y alcohol isopropílico (IPA, 6 ml). El tubo de vidrio se cerró herméticamente y después se agitó a 100 °C durante 17 horas. Los extractos volátiles se evaporaron y el residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida eluyendo con acetato de etilo-metanol (100:5, que incluye trietilamina al 1%) para proporcionar 1,25 g de producto mono- SN_{Ar} 14, (2-exo,3-exo)-*N*6-[3-(dimetilamino)carbonilbiciclo-[2.2.1]hept-5-en-2-il]-2=cloro-1H-purin-6-amina racémica, con un rendimiento del 70 %. ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ : 8,05 (s, 1H), 6,35 (m, 2H), 4,68 (m, 1H), 3,00 (s, 1H), 3,04 (s, 1H), 3,00 (s, 3H),

2,95 (s, 1H), 2,83 (s, 1H), 2,68 (s, 3H), 2,39 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 1,69 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 1,33 (m, 1H); LC-MS: pureza: 90,51 %; MS (m/e): 333,43 (M+H).

Ejemplo 3: Procedimiento General para la síntesis de los segundos productos de Purina SN_{Ar}

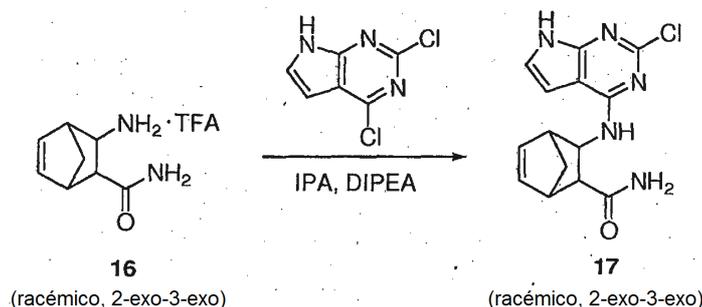
5



El producto mono-SN_{Ar} 14 (40 mg, 0,12 mmol) y 3-isopropoxianilina (44 µl, 0,3 mmol) se añadieron a un vial de microondas, seguido de la adición de alcohol isopropílico (IPA, 0,8 ml) y 4 gotas de TFA. La mezcla se irradió en un horno microondas a 155 °C durante 60 minutos para efectuar la reacción deseada. Después de enfriarse el recipiente de reacción a temperatura ambiente, los extractos volátiles se evaporaron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía líquida de alto rendimiento de fase inversa (HPLC-FI), eluyendo con un gradiente de acetonitrilo-agua para proporcionar el producto deseado 129, (2-exo,3-exo)-N6-[3-(dimetilamino)carbonilbiciclo[2.2.1]hept-5-en-2-il]-N2-(3-isopropoxifenil)-1H-purin-2,6-diamina racémica.

10

15 Ejemplo 4: Procedimiento General para la síntesis de productos de Pirrol[2,3-d]pirimidina Mono-SN_{Ar}

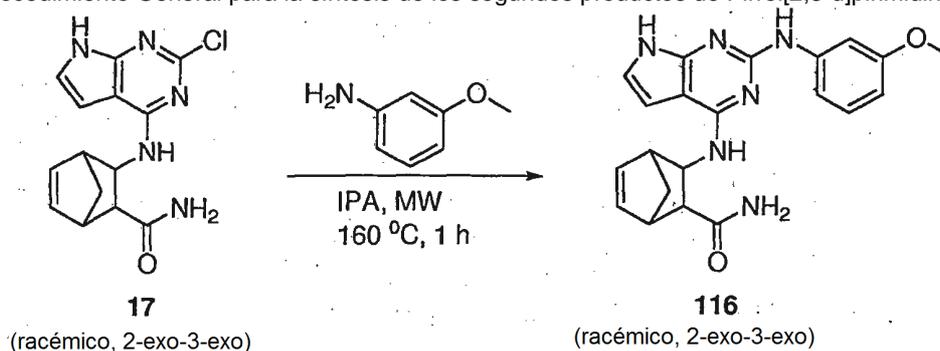


Un tubo sellado herméticamente cargado con sal TFA 16 (550 mg, 2,06 mmol), 2,4-dicloro-1H-pirrol[2,3-d]pirimidina (350 mg, 1,87 mmol), *N,N*-diisopropiletilamina (1,02 ml, 6,19 mmol) y alcohol isopropílico (5 ml) se agitó a 60 °C durante 48 horas y 100 °C durante 4 horas más. Los extractos volátiles se evaporaron, después el residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida eluyendo con acetato de etilo para proporcionar 370 mg de producto mono-SN_{Ar} 17, (2-exo,3-exo)-N4-(3-aminocarbonilbiciclo[2.2.1]hept-5-en-2-il)-2-cloro-1H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina racémica, con un rendimiento del 65 %. ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ: 7,01 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 6,48 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 6,32 (m, 2H), 4,45 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 2,95 (s, 1H), 2,83 (s, 1H), 2,66 (dd, J = 1,5, 8,1 Hz, 1H), 2,34 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 1,59 (d, J = 9,0 Hz, 1H); LC-MS: pureza: 91,82 %; MS (m/e) : 304,41 (M+H)⁺

20

25

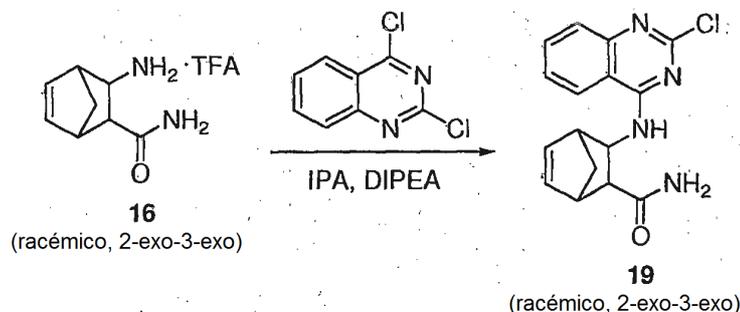
Ejemplo 5: Procedimiento General para la síntesis de los segundos productos de Pirrol[2,3-d]pirimidina SN_{Ar}



El producto mono-SNAr 17 (30 mg, 0,1 mmol) y *m*-toluidina (22 μ l, 0,2 mmol) se añadieron a un vial de microondas, seguido de la adición de alcohol isopropílico (0,8 ml) y 4 gotas de TFA. La mezcla se irradió en un horno microondas a 155 $^{\circ}$ C durante 60 min. Después de enfriar a temperatura ambiente, los volátiles se evaporaron a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC eluyendo con acetonitrilo-agua para proporcionar el producto deseado 116.

5

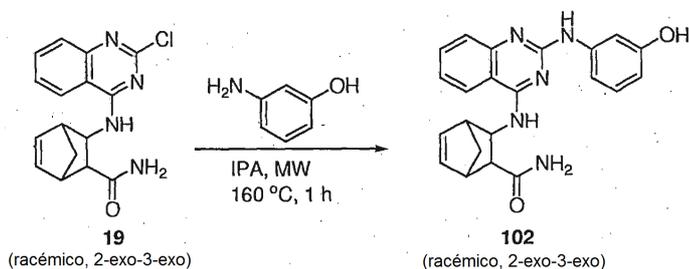
Ejemplo 6: Procedimiento General para la síntesis de productos de Quinazolina Mono-SN_{Ar}



Un vial de microondas cargado con sal TFA 16 (402 mg, 1,5 mmol), 2,4-dicloroquinazolina disponible en el mercado (300 mg, 1,5 mmol), *N,N*-diisopropiletilamina (0,75 ml, 4,5 mmol) y alcohol isopropílico (2 ml) se irradió en un horno microondas a 160 $^{\circ}$ C durante 40 min. Después de enfriar a temperatura ambiente, los extractos volátiles se evaporaron a presión reducida. Después, el residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida eluyendo con acetato de etilo-hexanos (100:40, que incluye trietilamina al 1 %) para proporcionar 150 mg de producto mono-SNAr 19, (2-exo,3-exo)-2-cloro-N4-(3-aminocarbonilbiciclo[2.2.1]hept-5-en-2-il)-4-quinazolin-amina racémica, con un rendimiento del 31 %. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 9,11 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,89 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,81-7,51 (m, 4H), 7,17 (s, 1H), 6,32 (m, 2H), 4,22 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 2,90 (s, 1H), 2,84 (s, 1H), 2,57 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 2,24 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 1,44 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H); LC-MS: pureza: 100 %; MS (*m/e*) : 315,00 (M+H)⁺.

20

Ejemplo 7: Procedimiento General para la síntesis de los segundos productos de Quinazolina SN_{Ar}



25

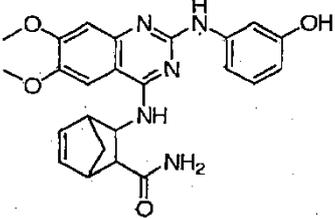
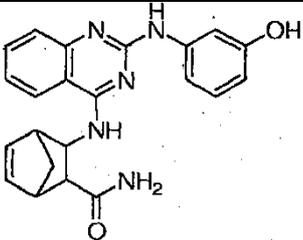
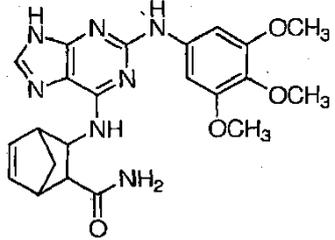
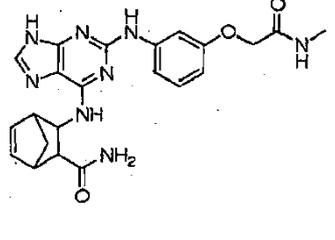
El producto mono-SNAr 19 (35 mg, 0,11 mmol) y 3-aminofenol (15 mg, 0,13 mmol) se añadieron a un vial de microondas, seguido de la adición de alcohol isopropílico (0,6 ml) y *N,N*-diisopropiletilamina (55 μ l, 0,33 mmol). La mezcla se irradió en un horno microondas a 160 $^{\circ}$ C durante 1 hora. Después de enfriar a temperatura ambiente, los extractos volátiles se evaporaron a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC eluyendo con acetonitrilo-agua para proporcionar el producto deseado 102.

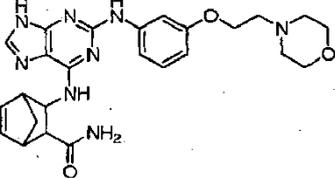
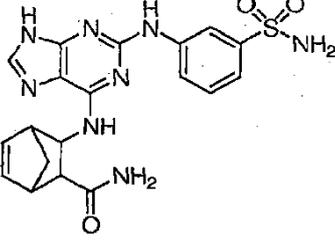
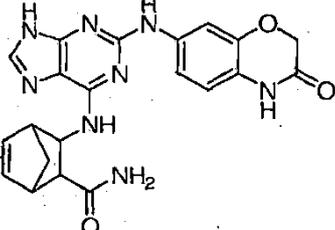
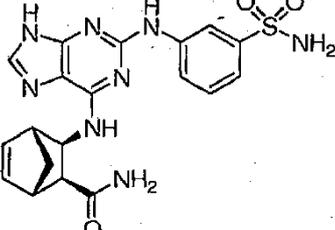
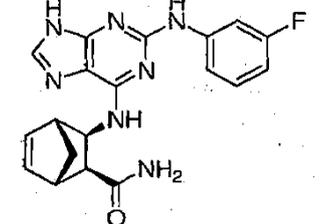
30

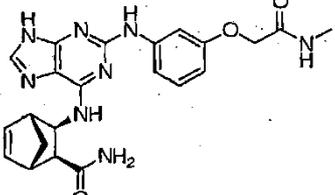
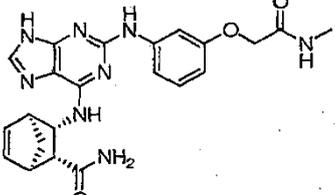
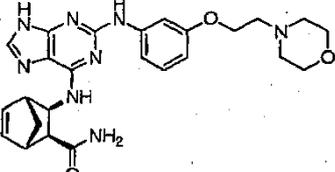
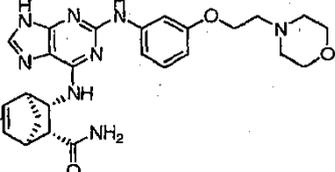
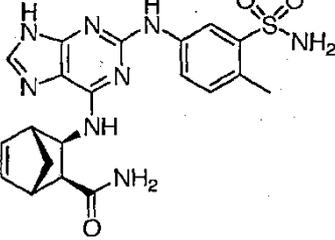
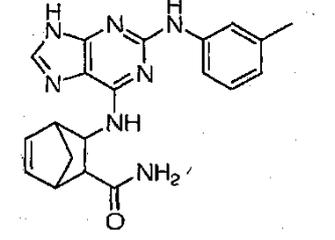
Ejemplo 8: Síntesis de compuestos adicionales

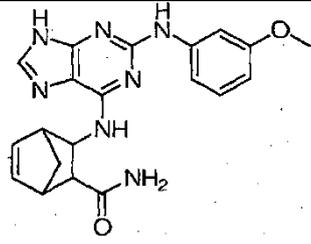
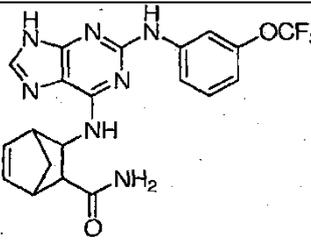
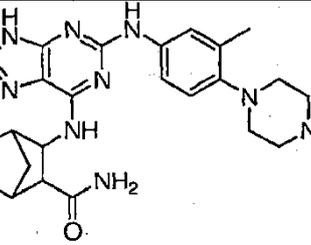
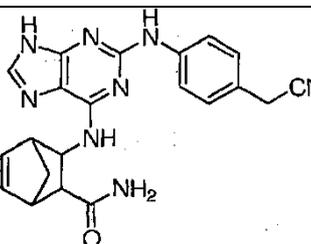
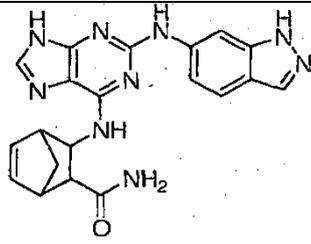
Los compuestos adicionales sintetizados usando los métodos descritos anteriormente se ilustran en las Tablas 1 y 2, a continuación.

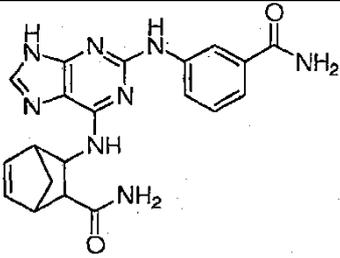
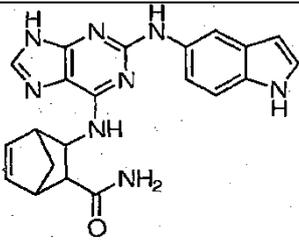
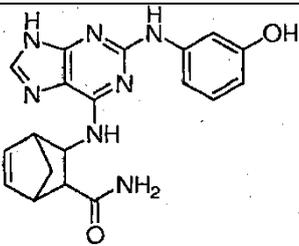
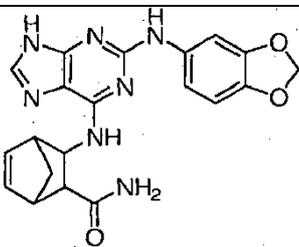
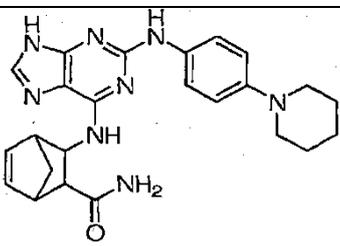
Tabla 1

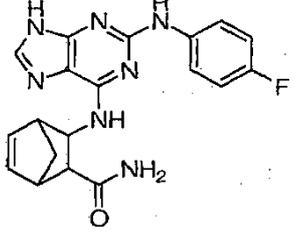
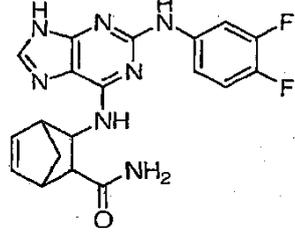
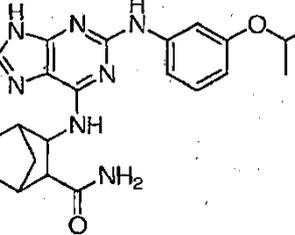
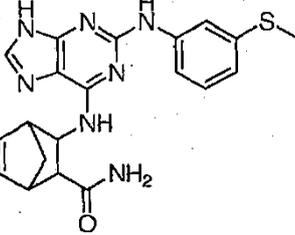
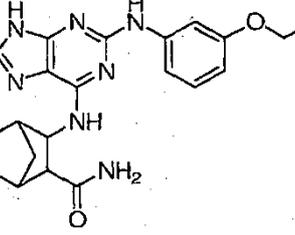
| No. | Estructura | Nombre | Datos espectroscópicos |
|-----|---|--|--|
| 101 |  | (2-exo,3-exo)-N4-(3-aminocarbonylbiciclo[2.2.1]hept-5-en-2-il)-6,7-dimetoxi-N2-(3-hidroxi)fenil-2,4-quinazolin-diamina racémica | ¹ H RMN (CDCl ₃): δ 8,40 (s, 1H), 7,26 (m, 2H), 7,03 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 6,87 (m, 2H), 6,46 (dd, J = 2,7, 7,8 Hz, 1H), 6,29 (dd, J = 2,7, 6,0 Hz, 1H), 6,19 (dd, J = 27, 6,0 Hz, 1H), 4,15 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 4,00 (s, 6H), 3,89 (s, 1H), 3,84 (s, 1H), 3,21 (m, 1H), 2,94 (s, 1H), 2,83 (m, 1H), 2,47 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 2,20 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 1,47 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 1,37 (m, 1H); LC-MS: pureza: 100 %; MS (m/e) : 448,11 (M+H) ⁺ |
| 102 |  | (2-exo,3-exo)-N4-(3-aminocarbonylbiciclo[2.2.1]hept-5-en-2-il)-N2-(3-hidroxi)fenil-2,4-quinazolin-diamina racémica | ¹ H RMN (CD ₃ OD): δ 7,81 (m, 3H), 7,48 (m, 2H), 7,21 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,13 (s, 1H), 6,99 (m, 1H), 6,69 (dd, J = 1,5, 7,2 Hz, 1H), 6,39 (m, 1H), 4,27 (m, 1H), 3,07 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 2,65 (m, 1H), 2,16 (d, J = 9,0 Hz), 1,58 (d, J = 9,3 Hz, 1H); LC-MS: pureza: 100 %; MS (m/e): 388,39 (M+H) ⁺ |
| 103 |  | (2-exo,3-exo)-N6-(3-aminocarbonylbiciclo[2.2.1]hept-5-en-2-il)-N2-(3,4,5-trimetoxi)fenil-1H-purin-2,6-diamina racémica | ¹ H RMN (CD ₃ OD): δ 8,10 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,10 (m, 2H), 6,31 (m, 2H), 4,67 (m, 1H), 3,31 (s, 3H), 3,30 (s, 6H), 2,98 (s, 1H), 2,84 (s, 1H), 2,67 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 2,38 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 1,64 (d, J = 8,7 Hz, 1H); LC-MS: pureza: 100 %; MS (m/e) : 452,10 (M+H) ⁺ |
| 104 |  | (2-exo,3-exo)-N6-(3-aminocarbonylbiciclo[2.2.1]hept-5-en-2-il)-N2-[3-[2-(metilamino)-2-oxoetoxi]fenil]-1H-purin-2,6-diamina racémica | ¹ H RMN (DMSO-d ₆): δ 8,89 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,93 (m, 1H), 7,73 (m, 1H), 7,66-7,26 (m, 4H), 7,10 (m, 1H), 6,42-6,29 (m, 3H), 2,85 (s, 1H), 2,76 (s, 1H), 2,65 (d, J = 4,5 Hz, 3H), 3,54 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 2,19 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 1,40 (d, J = 8,4 Hz, 1H); LC-MS: pureza: 100 %; MS (m/e) : 449,07 (M+H) ⁺ |

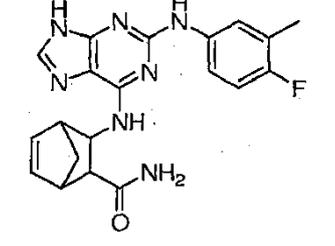
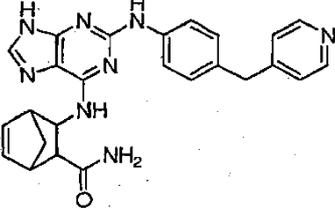
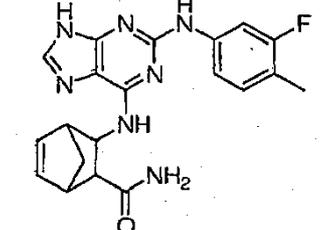
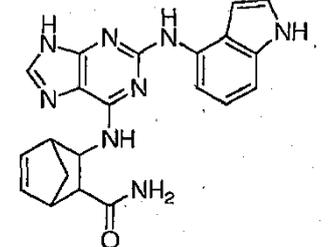
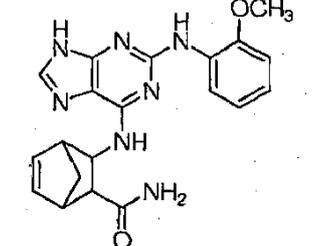
| No. | Estructura | Nombre | Datos espectroscópicos |
|-----|---|--|--|
| 105 |  | (2-exo,3-exo)-N6-(3-aminocarbonilbicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-il)-N2-[3-(2-morfolin-4-il-etoxi)fenil]-1N-purin-2,6-diamina racémica | ¹ H RMN (CD ₃ OD): δ 8,10 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,55 (m, 1H), 7,27-7,12 (m, 2H), 6,60-6,54 (m, 2H), 6,33 (m, 2H), 4,58 (m, 1H), 4,35 (m, 2H), 3,96-3,81 (m, 4H), 3,47 (m, 2H), 3,18 (m, 2H), 3,13 (s, 1H), 2,98 (s, 1H), 2,86 (s, 1H), 2,70 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 2,36 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 1,64 (d, J = 7,2 Hz, 1H); LC-MS: pureza: 100 %; MS (m/e) : 491,14 (M+H) ⁺ |
| 106 |  | (2-exo,3-exo)-N6-(3-aminocarbonilbicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-il)-N2-(3-aminosulfonyl)fenil-1H-purin-2,6-diamina racémica | ¹ H RMN (CD ₃ OD): δ 8,49 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,79-7,75 (m, 2H), 7,45-7,36 (m, 2H), 6,31 (m, 2H), 4,64 (m, 1H), 2,97 (s, 1H), 2,83 (s, 1H), 2,76 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 2,39 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 1,64 (d, J = 7,5 Hz, 1H); LC-MS: pureza: 100 %; MS (m/e) : 441,00 (M+H) ⁺ |
| 107 |  | (2-exo,3-exo)-N6-(3-aminocarbonilbicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-il)-N2-(3,4-dihidro-3-oxo-2H-1,4-benzoxazin-7-il)-1H-purin-2,6-diamina racémica | ¹ H RMN (CD ₃ OD): δ 8,20 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,11 (m, 2H), 6,78 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,34 (m, 2H), 4,59 (m, 1H), 4,56 (s, 2H), 2,97 (s, 1H), 2,86 (s, 1H), 2,68 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 2,36 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 1,62 (d, J = 6,9 Hz, 1H); LC-MS: pureza: 100,00 %; MS (m/e) : 433,03 (M+H) ⁺ |
| 108 |  | (1R,2R,3S,4S)-N6-(3-aminocarbonilbicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-il)-N2-(3-aminosulfonyl)fenil-1H-purin-2,6-diamina | LC-MS: pureza: 100 %; MS (m/e) : 441,49 (M+H) ⁺ |
| 109 |  | (1R,2R,3S,4S)-N6-(3-aminocarbonilbicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-il)-N2-(3-fluoro)fenil-1H-purin-2,6-diamina | ¹ H RMN (CD ₃ OD): δ 8,15 (s, 1H), 7,91 (d, J = 12,6 Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,25-7,14 (m, 2H), 6,63-6,56 (m, 1H), 6,37 (m, 2H), 4,53 (m, 1H), 2,98 (s, 1H), 2,87 (s, 1H), 2,70 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 2,35 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 1,62 (d, J = 9,0 Hz, 1H); LC-MS: pureza: 100,00 %; MS (m/e) : 356,14 (M+H) ⁺ |

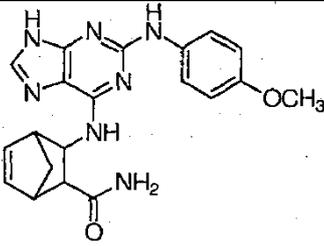
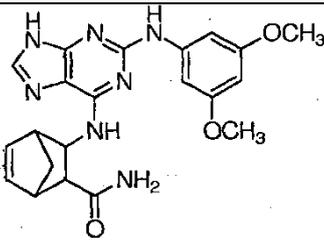
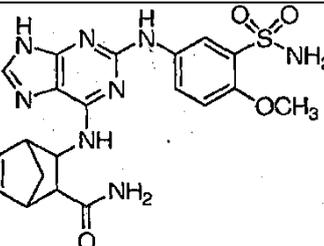
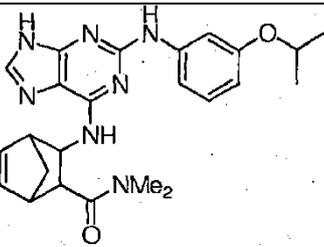
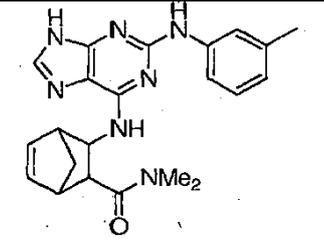
| No. | Estructura | Nombre | Datos espectroscópicos |
|-----|---|--|--|
| 110 |  | (1R,2R,3S,4S)-N6-(3-Aminocarbonylbiciclo[2.2.1]hept-5-en-2-il)-N2-[3-[2-(metilamino)-2-oxoetoxi]fenil]]-1H-purin-2,6-diamina | LC-MS: pureza: 100 %; MS (m/e) : 449,48 (M+H) ⁺ |
| 111 |  | (1S,2S,3R,4R)-N6-(3-Aminocarbonylbiciclo[2.2.1]hept-5-en-2-il)-N2-[3-[2-(metilamino)-2-oxoetoxi]fenil]]-1H-purin-2,6-diamina | LC-MS: pureza: 99,00 %; MS (m/e) : 449,80 (M+H) ⁺ |
| 112 |  | (1R,2R,3S,4S)-N6-(3-Aminocarbonylbiciclo[2.2.1]hept-5-en-2-il)-N2-[3-(2-morfolin-4-il-etoxi)fenil]]-1H-purin-2,6-diamina | LC-MS: pureza: 97,49 %; MS (m/e) : 491,91 (M+H) ⁺ |
| 113 |  | (1S,2S,3R,4R)-N6-(3-Aminocarbonylbiciclo[2.2.1]hept-5-en-2-il)-N2-[3-(2-morfolin-4-il-etoxi)fenil]]-1H-purin-2,6-diamina | LC-MS: pureza: 99,63 %; MS (m/e) : 491,72 (M+H) ⁺ |
| 114 |  | (1R,2R,3S,4S)-N6-(3-Aminocarbonylbiciclo[2.2.1]hept-5-en-2-il)-N2-(3-aminosulfonil-4-metil)fenil]-1H-purin-2,6-diamina | ¹ H RMN (CD ₃ OD): δ 8,45 (m, 1H), 8,25 (s, 7,76 (s, 1H), 7,72 (d, J = 2,4, 8,1 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,31 (m, 2H), 4,63 (m, 1H), 2,97 (s, 1H), 2,82 (s, 1H), 2,73 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 2,60 (s, 3H), 2,37 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 1,63 (d, J = 7,8 Hz, 1H); LC-MS: pureza: 100 %; MS (m/e) : 455,51 (M+H) ⁺ |
| 115 |  | (2-exo,3-exo)-N6-(3-aminocarbonylbiciclo[2.2.1]hept-5-en-2-il)-N2-(3-metil)fenil]-1H-purin-2,6-diamina racémica | ¹ H RMN (CD ₃ OD): δ 8,13 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,44 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,12 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 6,75 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,32 (m, 2H), 4,53 (m, 1H), 2,98 (s, 1H), 2,85 (s, 1H), 2,67 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 2,35 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 2,32 (s, 3H), 1,64 (d, J = 9,3 Hz, 1H); LC-MS: pureza: 100,00 %; MS (m/e) : 376,14 (M+H) ⁺ |

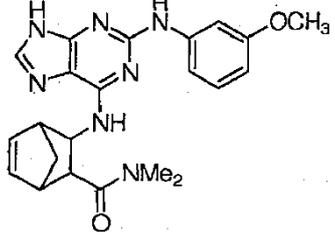
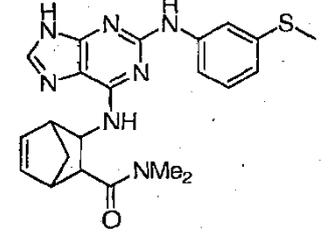
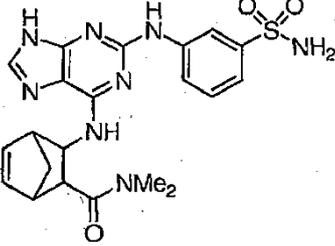
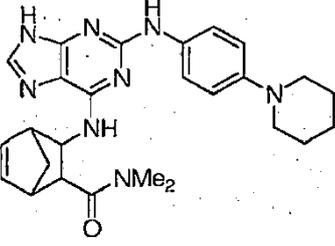
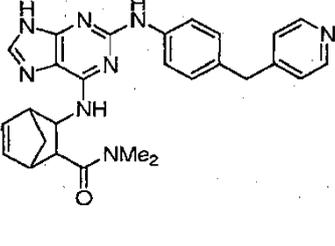
| No. | Estructura | Nombre | Datos espectroscópicos |
|-----|---|---|--|
| 116 |  | (2-exo,3-exo)-N6-(3-aminocarbonilbicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-il)-N2-(3-metoxi)fenil-1H-purin-2,6-diamina racémica | ¹ H RMN (CD ₃ OD): δ 8,13 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,11 (m, 2H), 6,52 (m, 2H), 6,32 (m, 2H), 4,53 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 2,97 (s, 1H), 2,87 (s, 1H), 2,68 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 2,35 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 1,64 (d, J = 9,0 Hz, 1H); LC-MS: pureza: 100,00 %; MS (m/e): 392,13 (M+H) ⁺ |
| 117 |  | (2-ero,3-exo)-N6-(3-aminocarbonilbicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-il)-N2-(3-trifluorometoxi)fenil-1H-purin-2,6-diamina racémica | ¹ H RMN (CD ₃ OD): δ 8,17 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,78 (m, 2H), 7,13 (m, 2H), 6,34 (m, 2H), 4,60 (m, 1H), 2,98 (s, 1H), 2,86 (s, 1H), 2,68 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 2,36 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 1,62 (d, J = 9,0 Hz, 1H); LC-MS: pureza: 100,00 %; MS (m/e): 446,10 (M+H) ⁺ |
| 118 |  | (2-exo,3-exo)-N6-(3-aminocarbonilbicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-il)-N2-[3-metil-4-(4-metilpiperazina-1-il)fenil]-1H-purin-2,6-diamina racémica | ¹ H RMN (CD ₃ OD): δ 8,13 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,55-7,47 (m, 2H), 7,03 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,34 (m, 2H), 4,60 (m, 1H), 3,44 (m, 4H), 3,13 (m, 4H), 2,97 (s, 3H), 2,95 (s, 1H), 2,85 (s, 1H), 2,67 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 2,37 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 2,32 (s, 3H), 1,62 (d, J = 8,7 Hz, 1H); LC-MS: pureza: 100,00 %; MS (m/e): 474,70 (M+H) ⁺ |
| 119 |  | (2-exo,3-exo)-N6-(3-aminocarbonilbicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-il)-N2-(4-cianometil)fenil-1H-purin-2,6-diamina racémica | ¹ H RMN (CD ₃ OD): δ 7,75 (s, 1H), 7,73 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,22 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 6,33 (m, 2H), 4,61 (m, 1H), 3,82 (s, 2H), 2,98 (s, 1H), 2,86 (s, 1H), 2,69 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 2,36 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 1,62 (d, J = 9,0 Hz, 1H); LC-MS: pureza: 100,00 %; MS (m/e) : 401,10 (M+H) ⁺ |
| 121 |  | (2-exo,3-exo)-N6-(3-aminocarbonilbicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-il)-N2-(1H-indazol-6-il)-1H-purin-2,6-diamina racémica | ¹ H RMN (CD ₃ OD): δ 8,27 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,78 (m, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,23 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,33 (m, 2H), 4,62 (m, 1H), 2,98 (s, 1H), 2,86 (s, 1H), 2,69 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 2,38 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 1,64 (d, J = 9,0 Hz, 1H); LC-MS: pureza: 100,00 %; MS (m/e) : 402,09 (M+H) ⁺ |

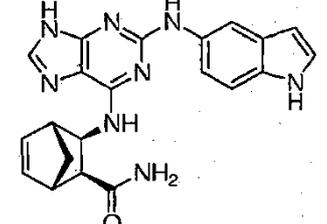
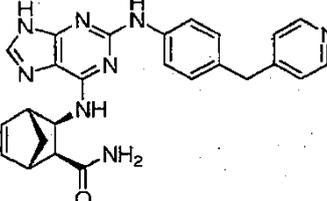
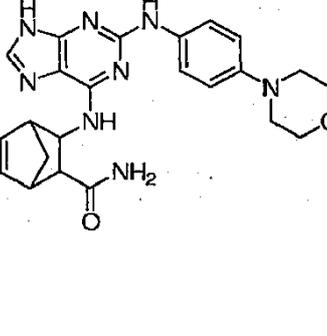
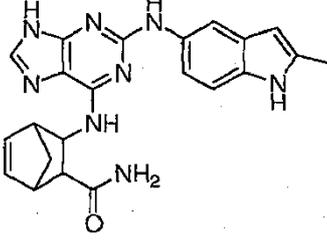
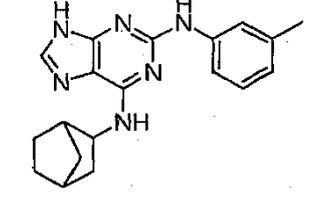
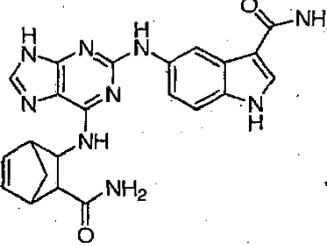
| No. | Estructura | Nombre | Datos espectroscópicos |
|-----|---|--|---|
| 122 |  | (2-exo,3-exo)-N6-(3-aminocarbonylbiciclo[2.2.1]hept-5-en-2-il)-N2-(3-aminocarbonyl)fenil-1H-purin-2,6-diamina racémica | ¹ H RMN (DMSO-d ₆): δ 8,97 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,97 (m, 1H), 7,74 (m, 1H), 7,28 (m, 3H), 6,29 (m, 2H), 4,39 (m, 1H), 2,92 (s, 1H), 2,88 (s, 1H), 2,22 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 1,41 (d, J = 8,4 Hz, 1H); LC-MS: pureza: 100 %; MS (m/e) : 405,12 (M+H) ⁺ |
| 123 |  | (2-exo,3-exo)-N6-(3-aminocarbonylbiciclo[2.2.1]hept-5-en-2-il)-N2-(1H-indol-5-il)-1H-purin-2,6-diamina racémica | ¹ H RMN (CD ₃ OD): δ 8,18 (s, 1H), 7,84 (m, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,33 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,21-7,17 (m, 2H), 6,38 (m, 1H), 6,32 (m, 2H), 4,61 (m, 1H), 2,97 (s, 1H), 2,86 (s, 1H), 2,63 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 2,38 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 1,63 (d, J = 9,0 Hz, 1H); LC-MS: pureza: 100,00 %; MS (m/e) : 402,09 (M+H) ⁺ |
| 124 |  | (2-exo,3-exo)-N6-(3-aminocarbonylbiciclo[2.2.1]hept-5-en-2-il)-N2-(3-hidroxi)fenil-1H-purin-2,6-diamina racémica | ¹ H RMN (CD ₃ OD): δ 8,13 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,31 (m, 1H), 7,05 (m, 2H), 6,41-6,30 (m, 2H), 4,60 (m, 1H), 2,97 (s, 1H), 2,87 (s, 1H), 2,68 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 2,36 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 1,62 (d, J = 9,0 Hz, 1H); LC-MS: pureza: 100,00 %; MS (m/e) : 378,13 (M+H) ⁺ |
| 125 |  | (2-exo,3-exo)-N6-(3-aminocarbonylbiciclo[2.2.1]hept-5-en-2-il)-N2-(1,3-benzodioxol-5-il)-1H-purin-2,6-diamina racémica | ¹ H RMN (CD ₃ OD): δ 8,14 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 6,88 (dd, J = 2,1, 8,1 Hz, 1H), 6,71 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,33 (m, 2H), 5,89 (s, 2H), 4,58 (m, 1H), 2,97 (s, 1H), 2,87 (s, 1H), 2,66 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 2,34 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 1,62 (d, J = 9,3 Hz, 1H); LC-MS: pureza: 100,00 %; MS (m/e): 406,11 (M+H) ⁺ |
| 126 |  | (2-exo,3-exo)-N6-(3-aminocarbonylbiciclo[2.2.1]hept-5-en-2-il)-N2-(4-piperidino)fenil-1H-purin-2,6-diamina racémica | ¹ H RMN (CD ₃ OD): δ 8,15 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,65 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 6,33 (m, 2H), 4,58 (m, 1H), 2,98 (s, 1H), 2,86 (s, 1H), 2,66 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 2,34 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 1,84 (m, 4H), 1,65 (m, 5H); LC-MS: pureza: 100,00 %; MS (m/e): 445,64 (M+H) ⁺ |

| No. | Estructura | Nombre | Datos espectroscópicos |
|-----|---|---|---|
| 127 |  | (2-exo,3-exo)-N6-(3-aminocarbonilbicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-il)-N2-(3-fluoro)fenil-1H-purin-2,6-diamina racémica | ¹ H RMN (CD ₃ OD): δ 8,16 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,66 (m, 2H), 6,97 (m, 2H), 6,32 (m, 2H), 4,57 (m, 1H), 2,97 (s, 1H), 2,85 (s, 1H), 2,67 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 2,35 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 1,62 (d, J = 9,3 Hz, 1H); LC-MS: pureza: 100,00 %; MS (m/e) : 380,53 (M+H) ⁺ |
| 128 |  | (2-exo,3-exo)-N6-(3-aminocarbonilbicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-il)-N2-(3,4-difluoro)fenil-1H-purin-2,6-diamina racémica | ¹ H RMN (CD ₃ OD): δ 8,13 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,24-7,01 (m, 3H), 6,34 (m, 2H), 4,60 (m, 1H), 2,98 (s, 1H), 2,87 (s, 1H), 2,67 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 2,34 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 1,62 (d, J = 9,0 Hz, 1H); LC-MS: pureza: 100,00 %; MS (m/e) : 398,54 (M+H) ⁺ |
| 129 |  | (2-exo,3-exo)-N6-(3-aminocarbonilbicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-il)-N2-(3-isopropoxi)fenil-1H-purin-2,6-diamina racémica | ¹ H RMN (CD ₃ OD): δ 8,13 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,14-7,05 (m, 2H), 6,49 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,39-6,31 (m, 2H), 4,62-4,54 (m, 2H), 2,98 (s, 1H), 2,87 (s, 1H), 2,69 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 2,36 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 1,62 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 1,32 (d, J = 5,7 Hz, 6H); LC-MS: pureza: 100,00 %; MS (m/e): 420,09 (M+H) ⁺ |
| 130 |  | (2-exo,3-exo)-N6-(3-aminocarbonilbicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-il)-N2-(3-metiltio)fenil-1H-purin-2,6-diamina racémica | ¹ H RMN (CD ₃ OD): δ 8,19 (s, 1H), 7,83-7,75 (m, 2H), 7,37-7,33 (m, 1H), 7,18-7,13 (m, 1H), 6,84-6,80 (m, 1H), 6,34 (m, 2H), 4,62 (m, 1H), 2,98 (s, 1H), 2,86 (s, 1H), 2,69 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 2,48 (s, 3H), 2,36 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 1,62 (d, J = 9,0 Hz, 1H); LC-MS: pureza: 100,00 %; MS (m/e) : 408,03 (M+H) ⁺ |
| 131 |  | (2-exo,3-exo)-N6-(3-aminocarbonilbicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-il)-N2-(3-etoxi)fenil-1H-purin-2,6-diamina racémica | ¹ H RMN (CD ₃ OD): δ 8,15 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,14-7,04 (m, 2H), 6,50-6,47 (m, 1H), 6,39-6,31 (m, 2H), 4,62 (m, 1H), 4,01 (c, J = 6,9 Hz, 2H), 2,98 (s, 1H), 2,87 (s, 1H), 2,68 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 2,36 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 1,62 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 1,39 (t, J = 6,9 Hz, 3H); LC-MS: pureza: 100,00 %; MS (m/e) : 406,11 (M+H) ⁺ |

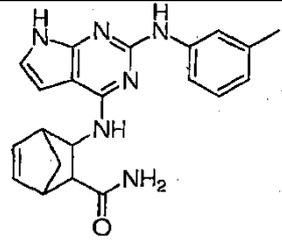
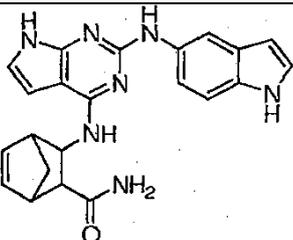
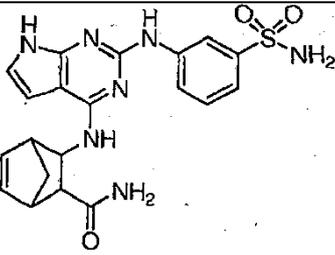
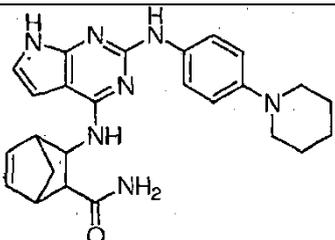
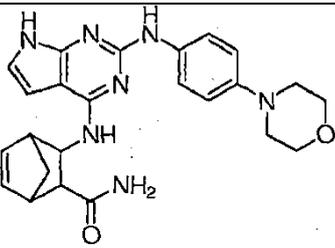
| No. | Estructura | Nombre | Datos espectroscópicos |
|-----|---|---|--|
| 132 |  | (2-exo,3-exo)-N6-(3-aminocarbonilbicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-il)-N2-[(4-fluoro-3-metil)fenil]-1H-purin-2,6-diamina racémica | ¹ H RMN (CD ₃ OD): δ 8,13 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,55-7,53 (m, 1H), 7,46-7,41 (m, 1H), 6,89 (t, J = 9,0 Hz, 1H), 6,31 (m, 2H), 4,60 (m, 1H), 2,97 (s, 1H), 2,84 (s, 1H), 2,67 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 2,36 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 2,24 (s, 3H), 1,62 (d, J = 9,0 Hz, 1H); LC-MS: pureza: 100,00 %; MS (m/e): 394,09 (M+H) ⁺ |
| 133 |  | (2-exo,3-exo)-N6-(3-aminocarbonilbicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-il)-N2-[4-(4-piridinilmetil)fenil]-1H-purin-2,6-diamina racémica | ¹ H RMN (CD ₃ OD): δ 8,38 (m, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,63 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,29 (m, 2H), 7,12 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 6,30 (m, 2H), 4,56 (m, 1H), 3,98 (s, 2H), 2,97 (s, 1H), 2,85 (s, 1H), 2,67 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 2,35 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 1,62 (d, J = 8,7 Hz, 1H); LC-MS: pureza: 100,00 %; MS (m/e) : 453,08 (M+H) ⁺ |
| 134 |  | (2-exo,3-exo)-N6-(3-aminocarbonilbicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-il)-N2-(3-fluoro-4-metil)fenil-1H-purin-2,6-diamina racémica | ¹ H RMN (CD ₃ OD): 7,82-7,68 (m, 2H), 7,39-7,01 (m, 2H), 6,35 (m, 2H), 4,60 (m, 1H), 2,97 (s, 1H), 2,87 (s, 1H), 2,67 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 2,36 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 2,19 (s, 3H), 1,62 (d, J = 8,7 Hz, 1H); LC-MS: pureza: 100,00 %; MS (m/e) : 394,039 (M+H) ⁺ |
| 135 |  | (2-exo,3-exo)-N6-(3-aminocarbonilbicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-il)-N2-(1H-indol-4-il)-1H-purin-2,6-diamina racémica | ¹ H RMN (CD ₃ OD): δ 8,30 (s, 1H), 7,82-7,79 (m, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,18 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,10-7,02 (m, 1H), 6,58 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 6,33 (m, 2H), 4,61 (m, 1H), 2,97 (s, 1H), 2,86 (s, 1H), 2,63 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 2,38 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 1,63 (d, J = 9,0 Hz, 1H); LC-MS: pureza: 100,00 %; MS (m/e) : 401,10 (M+H) ⁺ |
| 136 |  | (2-exo,3-exo)-N6-(3-aminocarbonilbicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-il)-N2-(2-metoxi)fenil-1H-purin-2,6-diamina racémica | ¹ H RMN (CD ₃ OD): δ 8,54 (s, 1H), 8,50 (m, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,71 (m, 1H), 6,91 (m, 3H), 6,34 (m, 2H), 4,58 (m, 1H), 3,92 (s, 3H), 2,99 (s, 1H), 2,89 (s, 1H), 2,69 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 2,35 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 1,63 (d, J = 7,5 Hz, 1H); LC-MS: pureza: 100,00 %; MS (m/e) : 392,07 (M+H) ⁺ |

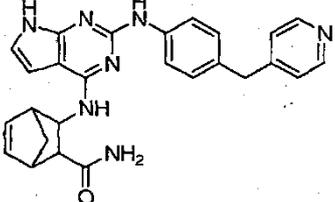
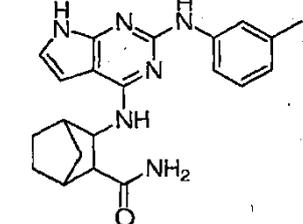
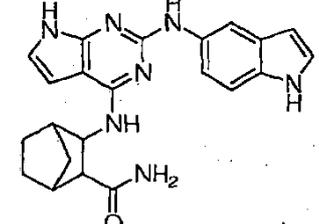
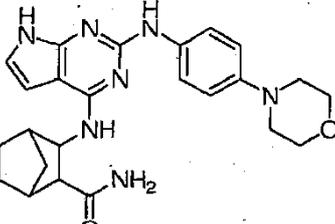
| No. | Estructura | Nombre | Datos espectroscópicos |
|-----|---|---|--|
| 137 |  | (2-exo,3-exo)-aminocarbonilbicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-il)-N2-(3-metoxi)fenil-1H-purin-2,6-diamina racémica | ¹ H RMN (CD ₃ OD): δ 8,19 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,71 (in, 1H), 7,52 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 6,84 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 6,32 (m, 2H), 4,58 (m, 1H), 3,77 (s, 3H), 2,97 (s, 1H), 2,84 (s, 1H), 2,66 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 2,35 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 1,62 (d, J = 8,7 Hz, 1H); LC-MS: pureza: 100,00 %; MS (m/e) : 392,07 (M+H) ⁺ |
| 138 |  | (2-exo,3-exo)-N6-(3-aminocarbonilbicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-il)-N2-(3,5-dimetoxi)fenil-1H-purin-2,6-diamina racémica | ¹ H RMN (CD ₃ OD): δ 8,15 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,34 (m, 2H), 6,09 (s, 1H), 4,62 (m, 1H), 3,77 (s, 6H), 2,97 (s, 1H), 2,86 (s, 1H), 2,68 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 2,37 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 1,63 (d, J = 7,2 Hz, 1H); LC-MS: pureza: 100,00 %; MS (m/e) : 422,06 (M+H) ⁺ |
| 139 |  | (2-exo,3-exo)-N6-(3-aminocarbonilbicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-il)-N2-(3-aminosulfonil-4-metoxi)fenil-1H-purin-2,6-diamina racémica | ¹ H RMN (CD ₃ OD): δ 8,37 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,69 (dd, J = 2,7, 9,0 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 6,30 (m, 2H), 4,64 (m, 1H), 3,95 (s, 3H), 2,97 (s, 1H), 2,82 (s, 1H), 2,74 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 2,37 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 1,64 (d, J = 9,0 Hz, 1H); LC-MS: pureza: 100 %; MS (m/e) : 471,55 (M+H) ⁺ |
| 140 |  | (2-exo,3-exo)-N6-[3-(dimetilamino)carbonilbicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-il]-N2-(3-isopropoxi)fenil-1H-purin-2,6-diamina racémica | ¹ H RMN (CD ₃ OD): δ 8,17 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,55 (m, 1H), 7,13-7,04 (m, 2H), 6,50-6,46 (m, 1H), 6,35 (m, 2H), 4,58 (pent, J = 6,0 Hz, 1H), 4,91 (m, 1H), 3,00 (s, 1H), 2,98 (s, 1H), 2,91 (s, 3H), 2,83 (s, 1H), 2,72 (s, 3H), 2,65 (s, 1H), 2,35 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 1,68 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 1,32 (d, J = 6,0 Hz, 6H); LC-MS: pureza: 100,00 %; MS (m/e): 448,62 (M+H) ⁺ |
| 141 |  | (2-exo,3-exo)-N6-[3-(dimetilamino)carbonilbicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-il]-N2-(3-metil)fenil-1H-purin-2,6-diamina racémica | ¹ H RMN (CD ₃ OD): δ 8,14 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,42 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,10 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 2H), 6,75 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,33 (m, 2H), 4,92 (m, 1H), 3,00 (s, 1H), 2,97 (s, 1H), 2,89 (s, 3H), 2,82 (s, 1H), 2,72 (s, 3H), 2,35 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 2,31 (s, 3H), 1,68 (d, J = 9,0 Hz, 1H); LC-MS: pureza: 100,00 %; MS (m/e) : 404,63 (M+H) ⁺ |

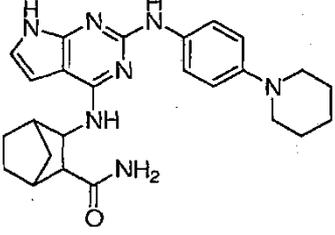
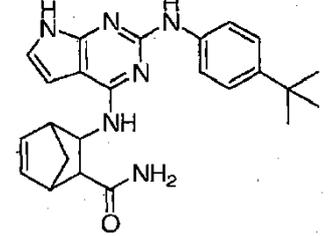
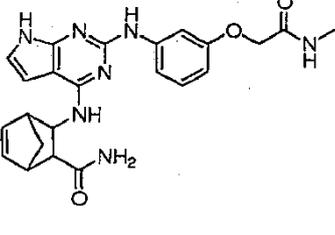
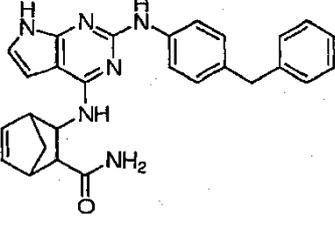
| No. | Estructura | Nombre | Datos espectroscópicos |
|-----|---|--|--|
| 142 |  | (2-exo,3-exo)-N6-[3-(dimetilamino)carbonilbicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-il]-N2-(3-metoxi)fenil-1H-purin-2,6-diamina racémica | ¹ H RMN (CD ₃ OD): δ 8,08 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,10 (m, 2H), 2H), 6,50 (m, 1H), 6,34 (m, 2H), 4,87 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,01 (s, 1H), 2,97 (s, 1H), 2,91 (s, 3H), 2,83 (s, 1H), 2,72 (s, 3H), 2,35 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 1,68 (d, J = 9,3 Hz, 1H); LC-MS: pureza: 100,00 %; MS (m/e) : 420,58 (M+H) ⁺ |
| 143 |  | (2-exo,3-exo)-N6-[3-(dimetilamino)carbonilbicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-il]-N2-(3-metil)fenil-1H-purin-2,6-diamina racémica | ¹ H RMN (CD ₃ OD): δ 8,15 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,34-7,30 (m, 1H), 7,14 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 6,83-6,80 (m, 1H), 6,34 (m, 2H), 4,87 (m, 1H), 3,02 (s, 1H), 2,98 (m, 1H), 2,90 (s, 3H), 2,82 (s, 1H), 2,71 (s, 3H), 2,48 (s, 3H), 2,35 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 1,69 (d, J = 9,0 Hz, 1H); LC-MS: pureza: 100,00 %; MS (m/e) : 436,02 (M+H) ⁺ |
| 144 |  | (2-exo,3-exo)-N6-[3-(dimetilamino)carbonilbicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-il]-N2-(3-aminosulfonil)fenil-1H-purin-2,6-diamina racémica | ¹ H RMN (CD ₃ OD): δ 8,53 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,69-7,64 (m, 2H), 7,44-7,33 (m, 2H), 6,29 (m, 2H), 4,84 (m, 1H), 3,01 (s, 1H), 2,98 (m, 1H), 2,89 (s, 3H), 2,81 (s, 1H), 2,72 (s, 3H), 2,28 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 1,68 (d, J = 9,3 Hz, 1H); LC-MS: pureza: 100,00 %; MS (m/e) : 469,54 (M+H) ⁺ |
| 145 |  | (2-exo,3-exo)-N6-[3-(dimetilamino)carbonilbicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-il]-N2-(4-piperidino)fenil-1H-purin-2,6-diamina racémica | ¹ H RMN (CD ₃ OD): δ 8,13 (m, 2H), 7,79 (s, 1H), 7,73 (d, d = 9,0 Hz, 2H), 7,20 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 6,32 (m, 2H), 4,94 (m, 1H), 2,99 (s, 1H), 2,97 (s, 1H), 2,91 (s, 3H), 2,82 (s, 1H), 2,73 (s, 3H), 2,65 (s, 1H), 2,32 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 1,87 (m, 5H), 1,68 (m, 4H); LC-MS: pureza: 100,00 %; MS (m/e): 473,65 (M+H) ⁺ |
| 146 |  | (2-exo,3-exo)-N6-[3-(dimetilamino)carbonilbicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-il]-N2-[4-(4-piridinilmetil)fenil]-1H-purin-2,6-diamina racémica | ¹ H RMN (CD ₃ OD): δ 8,40-8,38 (m, 2H), 8,10 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,64 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,30-7,28 (m, 2H), 7,11 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,32 (m, 2H), 4,90 (m, 1H), 3,98 (s, 2H), 2,95 (m, 2H), 2,90 (s, 3H), 2,81 (s, 1H), 2,73 (s, 3H), 2,65 (s, 1H), 2,32 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 1,68 (d, J = 9,3 Hz, 1H); LC-MS: pureza: 100,00 %; MS (m/e) : 481,62 (M+H) ⁺ |

| No. | Estructura | Nombre | Datos espectroscópicos |
|-----|---|--|--|
| 147 |  | (1R,2R,3S,4S)-N6-(3-aminocarbonylbiciclo[2.2.1]hept-5-en-2-il)-N2-(1H-indol-5-il)-1H-purin-2,6-diamina | LC-MS: pureza: 100,00 %; MS (m/e) : 402,50 (M+H) ⁺ |
| 148 |  | (1R,2R,3S,4S)-N6-(3-aminocarbonylbiciclo[2.2.1]hept-5-en-2-il)-N2-[4-(4-piridinilmetil)fenil]-1H-purin-2,6-diamina | LC-MS: pureza: 100,00 %; MS (m/e) : 453,51 (M+H) ⁺ |
| 149 |  | N6-(3-1H-purin-2,6-diamina (2-exo,3-exo)-)-N6-(3-aminocarbonylbiciclo[2.2.1]hept-5-en-2-il)-N2-[4-(4-morfolinil)fenil]-1H-purin-2,6-diamina racémica | ¹ H RMN (CD ₃ OD): δ 8,20 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,54 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 6,32 (m, 2H), 4,58 (m, 1H), 3,83 (t, J = 4,8 Hz, 4H), 3,07 (t, J = 4,8 Hz, 4H), 2,97 (s, 1H), 2,85 (s, 1H), 2,66 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 2,34 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 1,62 (d, J = 9,3 Hz, 1H); LC-MS: pureza: 100,00 %; MS (m/e) : 447,09 (M+H) ⁺ |
| 150 |  | (2-exo,3-exo)-N6-(3-aminocarbonylbiciclo[2.2.1]hept-5-en-2-il)-N2-(2-metil-1H-indol-5-il)-1H-purin-2,6-diamina racémica | ¹ H RMN (CD ₃ OD): δ 8,27 (s, 1H), 7,68 (m, 1H), 7,16 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,31 (m, 2H), 6,04 (s, 1H), 4,57 (m, 1H), 2,96 (s, 1H), 2,86 (s, 1H), 2,63 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,33 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 1,62 (d, J = 9,0 Hz, 1H); LC-MS: pureza: 100,00 %; MS (m/e): 415,75 (M+H) ⁺ |
| 151 |  | (2-exo)-N6-(biciclo[2.2.1]hept-2-il)-N2-(3-metil)fenil-1H-purin-2,6-diamina racémica | ¹ H RMN (DMSO-d ₆): δ 9,13 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,58 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,14 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,75 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 3,96 (s, 1H), 3,40 (s, 2H), 2,28 (s, 3H), 1,78-1,47 (m, 5H), 1,31-1,14 (m, 3H); LC-MS: pureza: 98,80 %; MS (m/e) : 335,52 (M+H) ⁺ |
| 152 |  | (2-exo,3-exo)-N6-(3-aminocarbonylbiciclo[2.2.1]hept-5-en-2-il)-N2-(3-aminocarbonyl-1H-indol-5-il)-1H-purin-2,6-diamina racémica | ¹ H RMN (CD ₃ OD): δ 8,39 (s, 1H), 8,14 (m, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,77 (m, 1H), 7,34 (m, 2H), 6,29-6,21 (m, 2H), 4,62 (m, 1H), 2,94 (s, 1H), 2,81 (s, 1H), 2,68 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 2,65 (s, 1H), 2,36 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 1,61 (d, J = 8,7 Hz, 1H); LC-MS: pureza: 100,00 %; MS (m/e) : 444,04 (M+H) ⁺ |

| No. | Estructura | Nombre | Datos espectroscópicos |
|-----|------------|---|---|
| 153 | | (2-exo)-N6-(bicyclo[2.2.1]hept-2-il)-N2-(3-isopropoxi)fenil-1H-purin-2,6-diamina racémica | ^1H RMN (CD_3OD): δ 8,17 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,18 (m, 2H), 6,50 (m, 1H), 4,52 (pent, $J = 6,0$ Hz, 1H), 2,38 (m, 1H), 2,31 (s, 1H), 1,92-1,84 (m, 1H), 1,58-1,36 (m, 5H), 1,30 (d, $J = 6,0$ Hz, 6H), 1,23-1,17 (m, 2H); LC-MS: pureza: 100,00 %; MS (m/e) : 379,06 (M+H) $^+$ |
| 154 | | (2-exo)-N6-(bicyclo[2.2.1]hept-2-il)-N2-(3-metoxi)fenil-1H-purin-2,6-diamina racémica | ^1H RMN (CD_3OD): δ 8,10 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,68 (m, 1H), 7,41 (m, 1H), 7,23 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,15 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 6,50 (dd, $J = 2,4,7,8$ Hz, 1H), 4,06 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 2,41 (m, 1H), 2,34 (s, 1H), 1,94-1,87 (m, 1H), 1,60-1,36 (m, 5H), 1,27-1,21 (m, 2H); LC-MS: pureza: 100,00 %; MS (m/e) : 351,02 (M+H) $^+$ |
| 155 | | (2-exo)-N6-(bicyclo[2.2.1]hept-2-il)-N2-(3-aminosulfonil)fenil-1H-purin-2,6-diamina racémica | ^1H RMN (CD_3OD): δ 8,26 (m, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,91 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,42 (m, 2H), 7,35 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 3,99 (m, 1H), 2,37 (m, 1H), 2,32 (s, 1H), 1,94-1,86 (m, 1H), 1,58-1,32 (m, 5H), 1,25-1,22 (m, 2H); LC-MS: pureza: 100,00 %; MS (m/e) : 399,97 (M+H) $^+$ |
| 156 | | (2-exo)-N6-(bicyclo[2.2.1]hept-2-il)-N2-(4-piperidino)fenil-1H-purin-2,6-diamina racémica | ^1H RMN (CD_3OD): δ 8,07 (s, 1H), 7,78 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,35 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 3,99 (m, 1H), 3,39 (m, 4H), 2,44 (m, 1H), 2,37 (s, 1H), 1,89 (m, 4H), 1,71-1,24 (m, 10H); LC-MS: pureza: 100,00 %; MS (m/e) : 404,07 (M+H) $^+$ |
| 157 | | (2-exo)-N6-(bicyclo[2.2.1]hept-2-il)-N2-[4-(4-piridinilmetil)fenil]-1H-purin-2,6-diamina racémica | ^1H RMN (CD_3OD): δ 8,35 (m, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,60 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,13 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 7,05 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 3,99 (m, 1H), 3,92 (s, 2H), 2,41 (m, 1H), 2,32 (s, 1H), 1,86-1,80 (m, 1H), 1,60-1,13 (m, 5H); LC-MS: pureza: 100,00 %; MS (m/e) : 412,05 (M+H) $^+$ |
| 158 | | (2-exo)-N6-(bicyclo[2.2.1]hept-2-il)-N2-(1H-indol-5-il)-1H-purin-2,6-diamina racémica | ^1H RMN (DMSO-d_6): δ 8,46 (s a, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,75 (m, 1H), 7,32 (m, 1H), 7,22 (m, 2H), 7,06 (s a, 1H), 6,27 (m, 1H), 4,02 (m, 1H), 3,30 (s, 1H), 2,30 (s, 1H), 2,24 (s, 1H), 1,74-1,09 (m, 7H); LC-MS: pureza: 100,00 %; MS (m/e) : 360,06 (M+H) $^+$ |

| No. | Estructura | Nombre | Datos espectroscópicos |
|-----|---|--|--|
| 159 |  | (2-exo,3-exo)-N4-(3-aminocarbonilbicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-il)-N2-(3-metil)fenil-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-2,4-diamina racémica | ¹ H RMN (CD ₃ OD): δ 8,22 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,47 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,12 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,76 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,33 (m, 2H), 4,52 (m, 1H), 2,96 (s, 1H), 2,89 (s, 1H), 2,66 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 2,32 (s, 3H), 1,59 (d, J = 9,0 Hz, 1H); LC-MS: pureza: 100,00 %; MS (m/e): 375,04 (M+H) ⁺ |
| 160 |  | (2-exo,3-exo)-N4-(3-aminocarbonilbicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-il)-N2-(1H-indol-5-il)-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-2,4-diamina racémica | ¹ H RMN (CD ₃ OD): δ 8,33 (s, 1H), 7,79 (m, 1H), 7,37 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,16 (dd, J = 2,4, 8,7 Hz, 1H), 6,77 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 6,41 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 6,31 (m, 2H), 4,45 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 2,96 (s, 1H), 2,91 (s, 1H), 2,61 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 2,31 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 1,59 (d, J = 9,0 Hz, 1H); LC-MS: pureza: 100,00 %; MS (m/e) : 400,04 (M+H) ⁺ |
| 161 |  | (2-exo,3-exo)-N4-(3-aminocarbonilbicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-il)-N2-(3-aminosulfonil)fenil-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-2,4-diamina racémica | ¹ H RMN (CD ₃ OD): δ 8,42 (m, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,83 (m, 1H), 7,40 (m, 2H), 6,80 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 6,37 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 6,33 (m, 2H), 4,55 (m, 1H), 2,96 (s, 1H), 2,86 (s, 1H), 2,74 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 2,33 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 1,58 (d, J = 9,3 Hz, 1H); LC-MS: pureza: 100,00 %; MS (m/e) : 440,01 (M+H) ⁺ |
| 162 |  | (2-exo,3-exo)-N4-(3-aminocarbonilbicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-il)-N2-(4-piperidino)fenil-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-2,4-diamina racémica | ¹ H RMN (CD ₃ OD): δ 8,19 (m, 2H), 7,61 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,11 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,79 (m, 1H), 6,35 (m, 2H), 4,43 (m, 1H), 3,23 (m, 4H), 2,97 (s, 1H), 2,90 (s, 1H), 2,65 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 2,29 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 1,84-1,57 (m, 7H); LC-MS: pureza: 100,00 %; MS (m/e) : 444,54 (M+H) ⁺ |
| 163 |  | (2-exo,3-exo)-N4-(3-aminocarbonilbicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-il)-N2-[4-(4-morfolinil)fenil]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-2,4-diamina racémica | ¹ H RMN (CD ₃ OD): δ 8,19 (m, 2H), 7,50 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 6,96 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 6,80 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 6,38 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 6,32 (m, 2H), 4,41 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 3,84 (t, J = 4,8 Hz, 4H), 3,10 (t, J = 4,8 Hz, 4H), 2,97 (s, 1H), 2,90 (s, 1H), 2,63 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 2,29 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 1,59 (d, J = 9,0 Hz, 1H); LC-MS: pureza: 100,00 %; MS (m/e) : 446,49 (M+H) ⁺ |

| No. | Estructura | Nombre | Datos espectroscópicos |
|-----|---|---|--|
| 164 |  | (2-exo,3-exo)-N4-(3-aminocarbonilbicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-il)-N2-[4-(4-piridinilmetil)fenil]-1H-pirrol[2,3-d]pirimidina-2,4-diamina racémica | ¹ H RMN (CD ₃ OD): δ 8,40 (m, 1H), 8,13 (m, 2H), 7,61 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,30 (m, 1H), 7,15 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,80 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 6,36 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 6,28 (m, 2H), 4,41 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 4,00 (s, 2H), 2,97 (s, 1H), 2,90 (s, 1H), 2,62 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 2,29 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 1,58 (d, J = 9,3 Hz, 1H); LC-MS: pureza: 100,00 %; MS (m/e) : 452,53 (M+H) ⁺ |
| 165 |  | (2-exo,3-exo)-N6-(3-aminocarbonilbicyclo[2.2.1]hept-2-il)-N2-(3-metil)fenil-1H-purin-2,6-diamina racémica | ¹ H RMN (CD ₃ OD): δ 8,22 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,47 (m, 1H), 7,13 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 6,76 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 6,30 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 4,47 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 2,68 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 2,44 (m, 1H), 2,39 (s, 1H), 2,33 (s, 3H), 2,12 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 1,70-1,28 (m, 5H); LC-MS: pureza: 99,70 %; MS (m/e) : 377,84 (M+H) ⁺ |
| 166 |  | (2-exo,3-exo)-N6-(3-aminocarbonilbicyclo[2.2.1]hept-2-il)-N2-(1H-indol-5-il)-1H-purin-2,6-diamina racémica | ¹ H RMN (CD ₃ OD): δ 8,31 (s, 1H), 7,80 (m, 1H), 7,38 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,16 (dd, J = 2,1, 8,4 Hz, 1H), 6,77 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 6,41 (dd, J = 3,3, 5,7 Hz, 1H), 4,48 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 2,70 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 2,42 (s, 1H), 2,36 (m, 1H), 2,19 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 1,69-1,30 (m, 5H); LC-MS: pureza: 99,92 %; MS (m/e): 402,90 (M+H) ⁺ |
| 167 |  | (2-exo,3-exo)-N6-(3-aminocarbonilbicyclo[2.2.1]hept-2-il)-N2-[4-(4-morfoinil)fenil]-1H-purin-2,6-diamina racémica | ¹ H RMN (CD ₃ OD): δ 8,21 (s, 1H), 7,52 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 6,95 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 6,78 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 6,34 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 4,45 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 3,84 (t, J = 4,8 Hz, 4H), 3,09 (t, J = 4,8 Hz, 4H), 2,71 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 2,43 (s, 1H), 2,35 (m, 1H), 2,15 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 1,67-1,29 (m, 5H); LC-MS: pureza: 100,00 %; MS (m/e) : 448,13 (M+H) ⁺ |

| No. | Estructura | Nombre | Datos espectroscópicos |
|-----|---|---|---|
| 168 |  | (2-exo,3-exo)-N6-(3-aminocarbonilbicyclo[2.2.1]hept-2-il)-N2-(4-piperidino)fenil-1H-purin-2,6-diamina racémica | ¹ H RMN (CD ₃ OD): δ 8,24 (s, 1H), 7,53 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 6,79 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 6,75 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 6,38 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 4,57 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 3,19 (m, 2H), 3,02 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 2,85 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 2,52 (s, 1H), 2,38 (m, 1H), 2,26 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 1,80-1,36 (m, 11H); LC-MS: pureza: 100,00 %; MS (m/e): 446,18 (M+H) ⁺ |
| 169 |  | (2-exo,3-exo)-N4-(3-aminocarbonilbicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-il)-N2-[4-(1,1-dimetiletil)fenil]-1H-pirrol[2,3-d]pirimidina-2,4-diamina racémica. | ¹ H RMN (CD ₃ OD): δ 8,20 (s, 1H), 7,60 (m, 1H), 7,52 (m, 1H), 7,19 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,03-7,00 (m, 1H), 7,78 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 6,36 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 6,31 (m, 2H), 4,52 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 2,96 (s, 1H), 2,88 (s, 1H), 2,67 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 2,31 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 1,59 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 1,34 (s, 9H); LC-MS: pureza: 100,00 %; MS (m/e): 417,57 (M+H) ⁺ |
| 170 |  | (2-exo,3-exo)-N4-(3-aminocarbonilbicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-il)-N2-[3-[2-(metilamino)-2-oxoetil]fenil]-1H-pirrol[2,3-d]pirimidina-2,4-diamina racémica | ¹ H RMN (CD ₃ OD): δ 8,13 (s, 1H), 7,60 (m, 1H), 7,18 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 6,80 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 6,57 (m, 1H), 6,36 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 6,32 (m, 2H), 4,50 (m, 3H), 2,96 (s, 1H), 2,89 (s, 1H), 2,82 (s, 3H), 2,67 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 2,31 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 1,59 (d, J = 9,3 Hz, 1H); LC-MS: pureza: 100,00 %; MS (m/e) : 448,51 (M+H) ⁺ |
| 171 |  | (2-exo,3-exo)-N4-(3-aminocarbonilbicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-il)-N2-(4-fenilmetil)fenil-1H-pirrol[2,3-d]pirimidina-2,4-diamina racémica | ¹ H RMN (CD ₃ OD): δ 8,15 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,52 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,25-7,09 (m, 5H), 6,76 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 6,34 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 6,27 (m, 2H), 4,36 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 3,93 (s, 2H), 2,97 (s, 1H), 2,89 (s, 1H), 2,59 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 2,23 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 1,57 (d, J = 9,6 Hz, 1H); LC-MS: pureza: 100,00 %; MS (m/e): 451,56 (M+H) ⁺ |

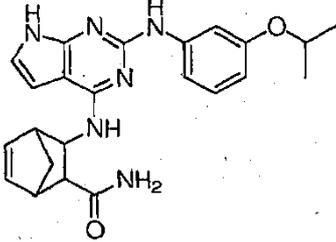
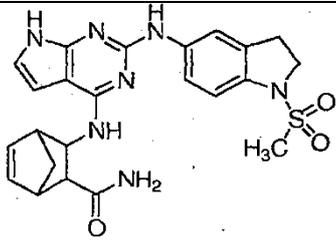
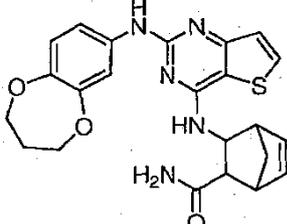
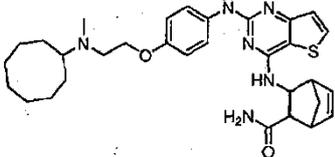
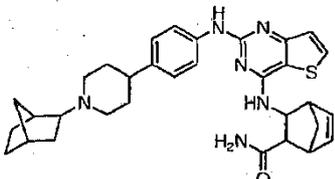
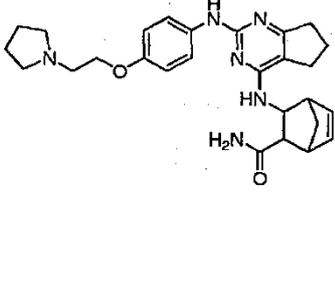
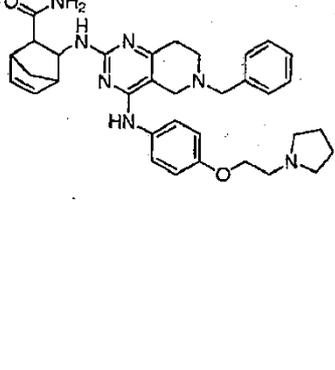
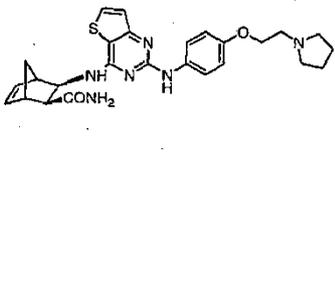
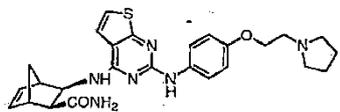
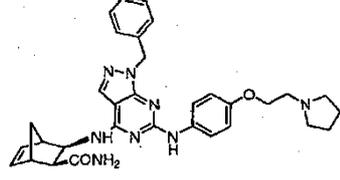
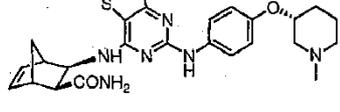
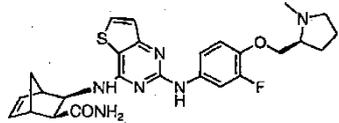
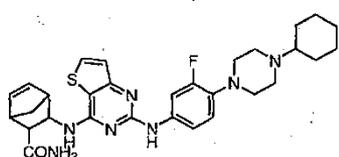
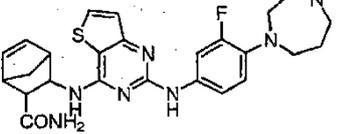
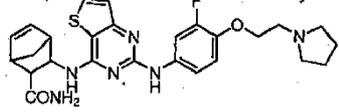
| No. | Estructura | Nombre | Datos espectroscópicos |
|-----|--|---|--|
| 172 |  | (2-exo,3-exo)-N4-(3-aminocarbonylbicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-yl)-N2-(3-isopropoxy)fenil-1H-pirrol[2,3-d]pirimidina-2,4-diamina racémica | ¹ H RMN (CD ₃ OD): δ 8,17 (s, 1H), 7,51 (m, 1H), 7,13 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,06-7,03 (m, 1H), 6,80 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 6,51 (dd, J = 2,4, 8,1 Hz, 1H), 6,42 (dd, J = 3,0, 5,4 Hz, 1H), 6,32 (m, 2H), 4,61 (pent, J = 6,0 Hz, 1H), 4,48 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 2,97 (s, 1H), 2,91 (s, 1H), 2,68 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 2,31 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 1,59 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 1,32 (d, J = 6,0 Hz, 6H); LC-MS: pureza: 100,00 %; MS (m/e) : 419,56 (M+H) ⁺ |
| 173 |  | (2-exo,3-exo)-N4-(3-aminocarbonylbicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-yl)-N2-(2,3-dihidro-1-metilsulfonyl-1H-indol-5-yl)-1H-pirrol[2,3-d]pirimidina-2,4-diamina racémica | ¹ H RMN (CD ₃ OD): δ 8,19 (s, 1H), 7,65 (m, 1H), 7,42 (dd, J = 2,1, 8,7 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,79 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 6,36 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 6,32 (m, 2H), 4,44 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 3,96 (t, J = 8,4 Hz, 2H), 2,97 (s, 1H), 2,88 (s, 1H), 2,65 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 2,31 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 1,58 (d, J = 9,3 Hz, 1H); LC-MS: pureza: 100,00 %; MS (m/e) : 480,98 (M+H) ⁺ |

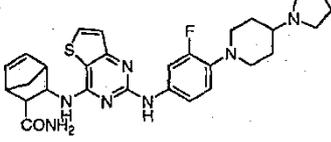
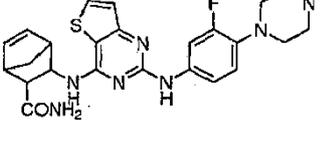
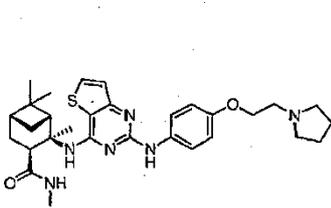
Tabla 2

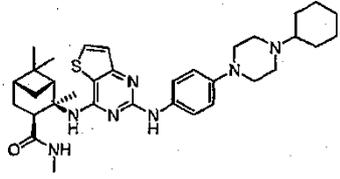
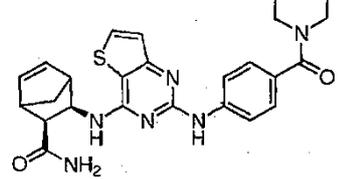
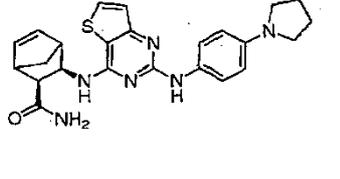
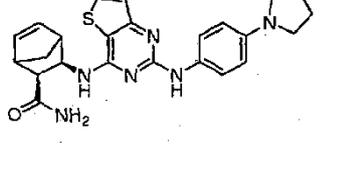
| N.º | Estructura | Nombre | Datos espectroscópicos |
|-----|------------|--|-------------------------------------|
| 174 | | 3-(2-(4-(4-ciclohexilpiperazina-1-carbonil)fenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxamida | MS (ES) 572,06 (M+H), 570,02 (M-H). |
| 175 | | 3-(2-(3-fluoro-4-(4-(4-metilpiperazin-1-il)piperidin-1-il)fenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxamida | MS (ES) 577,10 (M+H), 575,06 (M-H). |
| 176 | | 3-(2-(4-(1,4'-bipiperidin-1'-il)-3-fluorofenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxamida | MS (ES) 562,27 (M+H), 560,35 (M-H). |
| 177 | | 3-(2-(3-fluoro-4-(4-metil-1,4'-bipiperidin-1'-il)fenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxamida | MS (ES) 576,13 (M+H), 574,08 (M-H). |
| 178 | | 3-(2-(4-(4-(biciclo[3.3.1]nonan-9-il)piperazin-1-il)fenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxamida | MS (ES) 584,16 (M+H), 582,12 (M-H). |
| 179 | | 3-(2-(3-fluoro-4-(4-morfolinipiperidin-1-il)fenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxamida | MS (ES) 564,05 (M+H), 562,02 (M-H). |
| 180 | | 3-(2-(4-((R)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-carbonil)fenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxamida | MS (ES) 518,20 (M+H), 516,29 (M-H). |
| 181 | | 3-(2-(4-(4-(8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)piperazin-1-il)fenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxamida | MS (ES) 585,26 (M+H), 583,38 (M-H). |

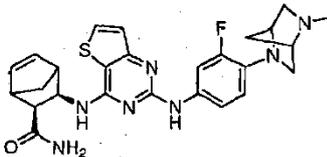
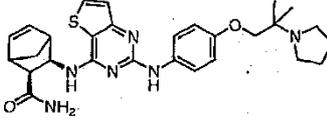
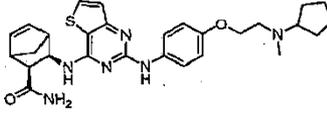
| N.º | Estructura | Nombre | Datos espectroscópicos |
|-----|---|--|---|
| 182 |  | 3-(2-(3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-7-ilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxamida | MS (ES) 449,97 (M+H), 447,91 (M-H). |
| 183 |  | 3-(2-(4-(2-(ciclooctil(metil)amino)etoxi)fenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxamida | MS (ES) 561,09 (M+H), 559,06 (M-H). |
| 184 |  | 3-(2-(4-(1-(biciclo[2.2.1]heptan-2-il)piperidin-4-il)fenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxamida | MS (ES) 555,35 (M+H), 553,23 (M-H). |
| 185 |  | 3-(2-(4-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)fenilamino)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-ilamino)biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxamida | ¹ H RMN (CDCl ₃ , 300 MHz) 11,20 (s, 1H), 8,25 (d, 1H), 7,58 (d, 2H), 6,78 (m, 3H), 6,29 (m, 1H), 6,20 (m, 1H), 5,87 (s, 1H), 4,29 (m, 2H), 4,09 (t, 1H), 3,46 (m, 6H), 3,02 (s, 1H), 2,89 (m, 3H), 2,54 (m, 4H), 2,17 (m, 6H), 1,53 (d, 1H) ppm; MS (ES) 475,17 (M+H) |
| 186 |  | 3-(6-bencil-4-(4-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)fenilamino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2-ilamino)biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxamida | ¹ H RMN (MeOD ₄ , 300 MHz) 7,55 (d, 2H), 7,30-7,42 (m, 5H), 7,02 (d, 2H), 6,35 (m, 1H), 6,23 (m, 1H), 4,33 (t, 2H), 4,09 (d, 1H), 3,87 (s, 2H), 3,65 (t, 2H), 3,44 (m, 4H), 3,31 (m, 2H), 2,98 (s, 1H), 2,86 (m, 2H), 2,74 (m, 2H), 2,55 (d, 1H), 2,13 (m, 3H), 2,06 (d, 1H), 1,51 (d, 1H) ppm; MS (ES) 580,26 (M+H). |
| 187 |  | (2S,3R)-3-(2-(4-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)fenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxamida | ¹ H RMN (CDCl ₃ , 300 MHz) 8,04 (s, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,49 (d, 2H), 7,20 (d, 1H), 6,78 (d, 2H), 6,23 (m, 1H), 6,11 (m, 1H), 4,21 (t, 2H), 4,08 (d, 1H), 3,47 (t, 2H), 3,55 (m, 4H), 2,94 (s, 1H), 2,88 (s, 1H), 2,46 (d, 1H), 2,03 (m, 5H), 1,47 (d, 1H) ppm; MS (ES) 491 (M+H). |

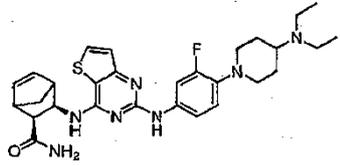
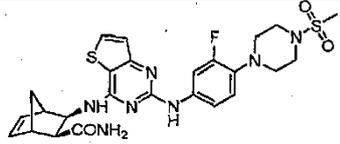
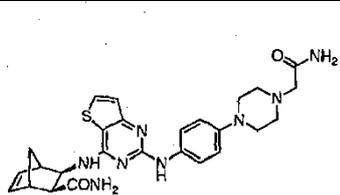
| N.º | Estructura | Nombre | Datos espectroscópicos |
|-----|---|---|---|
| 188 |  | (2S,3R)-3-(2-(4-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)fenilamino)tieno[2.3-d]pirimidin-4-ilamino)biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxamida | ¹ H RMN (CDCl ₃ /MeOD ₄ , 300 MHz) 8,20 (s, 1H), 7,49 (d, 2H), 7,24 (s a, 1H), 6,97 (d, 1H), 6,83 (d, 1H), 6,75 (d, 2H), 6,24 (m, 1H), 6,18 (m, 1H), 4,19 (m, 3H), 3,44 (m, 2H), 3,35 (m, 4H), 2,95 (s, 1H), 2,85 (s, 1H), 2,04 (m, 5H), 1,49 (d, 1H) ppm; MS (ES) 491 (M+H). |
| 189 |  | (2S,3R)-3-(1-bencil-6-(4-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)fenilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ilamino)biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxamida | ¹ H RMN (CDCl ₃ , 300 MHz) 7,61 (s, 1H), 7,58 (d, 2H), 7,24 (s, 5H), 6,93 (d, 1H), 6,81 (d, 2H), 6,20 (m, 2H), 5,60 (s a, 1H), 5,25 (s, 2H), 4,36 (m, 1H), 4,07 (m, 2H), 2,96 (s, 1H), 2,88 (m, 2H), 2,66 (m, 4H), 2,46 (d, 1H), 2,17 (d, 1H), 1,80 (m, 5H), 1,54 (d, 1H) ppm; ¹³ C RMN (CDCl ₃ , 75 MHz) 176,53, 161,64, 158,85, 157,31, 154,20, 138,92, 137,45, 135,69, 134,29, 128,93, 128,42, 128,26, 122,62, 121,33, 115,13, 99,69, 67,81, 57,40,55,44, 54,88, 53,08, 48,45, 47,35,46,43,44,92,32,2 1,30,99, 23,97; MS (ES) 565 (M+H). |
| 190 |  | 3-(2-(4-((R)-1-metilpiperidin-3-iloxi)fenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxamida | ¹ H RMN (CDCl ₃ /MeOD ₄ , 300 MHz) 8,34 (s, 2H), 7,64 (d, 1H), 7,49 (d, 2H), 7,10 (d, 1H), 6,83 (d, 2H), 6,21 (m, 1H), 6,17 (m, 1H), 4,42 (m, 1H), 4,18 (d, 1H), 3,10 (m, 1H), 2,88 (m, 3H), 2,40-2,60 (m, 3H), 2,50 (s, 3H), 2,05 (d, 1H), 1,89 (m, 2H), 1,40-1,80 (m, 3H) ppm; MS (ES) 491 (M+H). |

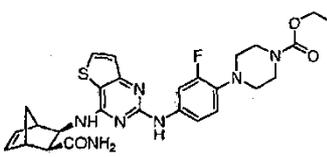
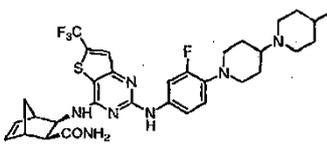
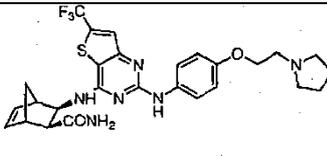
| N.º | Estructura | Nombre | Datos espectroscópicos |
|-----|---|--|--|
| 191 |  | 3-(2-(3-fluoro-4-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)fenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxamida | ¹ H RMN (CDCl ₃ /MeOD ₄ , 300 MHz) 8,39 (s, 1H), 7,77 (m, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,14 (m, 2H), 6,92 (m, 1H), 6,35 (m, 1H), 6,29 (m, 1H), 4,30 (m, 2H), 4,18 (m, 1H), 3,50 (m, 1H), 3,35 (m, 1H), 2,99 (m, 2H), 2,75 (m, 4H), 2,51 (d, 1H), 1,95-2,25 (m, 5H), 1,56 (d, 1H) ppm; MS (ES) 509 (M+H). |
| 192 |  | 3-(2-(4-(4-ciclohexilpiperazin-1-il)-3-fluorofenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxamida | ¹ H RMN (DMSO-d ₆ , 300 MHz) 10,00 (s a, 1H), 9,49 (s a, 1H), 8,95 (s a, 1H), 8,12 (d, 1H), 7,75-7,85 (m, 2H), 7,29 (m, 2H), 7,21 (d, 1H), 7,08 (t, H), 6,34 (m, 1H), 6,29 (m, 1H), 4,18 (t, 1H), 3,48 (m, 4H), 3,23 (m, 2H), 3,04 (m, 2H), 2,93 (s, 1H), 2,48 (m, 2H), 2,11 (m, 2H), 1,84 (m, 2H), 1,25-1,45 (m, 5H), 1,13 (m, 1H) ppm; MS (ES) 562,08 (M+H). |
| 193 |  | 3-(2-(3-fluoro-4-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)fenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxamida | ¹ H RMN (CDCl ₃ /MeOD ₄ , 300 MHz) 8,12 (s, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,60 (m, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,05 (m, 1H), 6,73 (t, 1H), 6,23 (m, 2H), 4,08 (d, 1H), 3,36 (m, 6H), 3,21 (m, 2H), 2,93 (m, 2H), 2,81 (s, 3H), 2,49 (d, 1H), 2,25 (m, 2H), 1,96 (d, 1H), 1,46 (d, 1H) ppm; MS (ES) 508,16 (M+H). |
| 194 |  | 3-(2-(3-fluoro-4-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)fenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxamida | ¹ H RMN (CDCl ₃ , 300 MHz) 8,21 (s, 2H), 7,68 (m, 2H), 7,08 (m, 2H), 6,84 (t, 1H), 6,21 (s, 2H), 4,24 (m, 2H), 4,10 (d, 1H), 3,42 (m, 2H), 3,31 (m, 4H), 2,91 (m, 2H), 2,46 (d, 1H), 1,97 (m, 5H), 1,46 (d, 1H) ppm; MS (ES) 509,19 (M+H). |

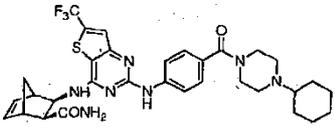
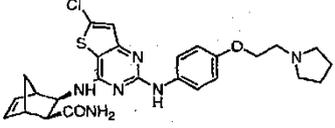
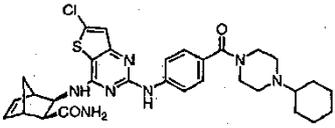
| N.º | Estructura | Nombre | Datos espectroscópicos |
|-----|---|---|---|
| 195 |  | 3-(2-(3-fluoro-4-(4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)fenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxamida | ¹ H RMN (DMSO-d ₆ , 300 MHz) 10,50 (s a, 1H), 10,10 (s a, 1H), 9,15 (s a, 1H), 8,14 (d, 1H), 7,74 (m, 2H), 7,25 (m, 2H), 7,04 (t, 1H), 6,36 (m, 1H), 6,28 (m, 1H), 4,17 (t, 1H), 3,52 (m, 2H), 3,39 (m, 2H), 3,20 (m, 1H), 3,07 (m, 2H), 2,93 (s, 2H), 2,63 (m, 2H), 2,51 (m, 4H), 2,11 (m, 2H), 1,78-2,00 (m, 5H), 1,44 (d, 2H) ppm; MS (ES) 548,35 (M+H). |
| 196 |  | 3-(2-(3-fluoro-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxamida | ¹ H RMN (CDCl ₃ /MeOD ₄ , 300 MHz) 7,71 (d, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,17 (m, 2H), 6,85 (t, 1H), 6,19 (m, 2H), 4,09 (d, 1H), 3,15-3,30 (m, 8H), 2,90 (s, 2H), 2,73 (s, 3H), 2,43 (d, 1H), 1,97 (d, 1H), 1,45 (d, 1H); MS(ES) 494,21 (M+H). |
| 197 |  | (1S,2R,3S,5R)-N,2,6,6-tetrametil-2-(2-(4-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)fenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)biciclo[3.1.1]heptano-3-carboxamida | ¹ H RMN (CDCl ₃ , 300 MHz) 9,08 (s a, 1H), 8,63 (s, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,39 (d, 2H), 7,18 (d, 1H), 6,82 (d, 2H), 6,70 (s a, 1H), 4,23 (m, 2H), 3,27 (m, 2H), 3,12 (m, 4H), 3,01 (m, 2H), 2,87 (m, 4H), 2,14 (m, 3H), 2,00 (m, 5H), 1,59 (s, 3H), 1,24 (s, 3H), 1,06 (s, 3H) ppm; ¹³ C RMN (CDCl ₃ , 75 MHz) 176,18, 169,83, 156,06, 154,68, 154,62, 132,76, 132,59, 124,16, 120,04, 114,72, 109,73, 65,44, 61,20, 54,64, 54,56, 50,36, 47,15, 40,40, 38,73, 32,86, 30,21, 29,48, 27,22, 26,19, 23,80, 23,67; MS(ES) 549,29 (M+H). |

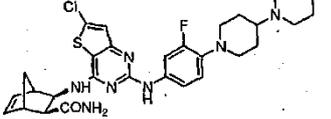
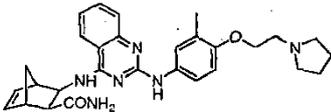
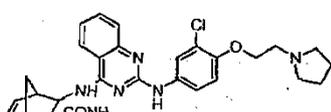
| N.º | Estructura | Nombre | Datos espectroscópicos |
|-----|---|---|--|
| 198 |  | (1S,2R,3S,5R)-2-(2-(4-(4-ciclohexilpiperazin-1-il)fenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)-N,2,6,6-tehrametilbiciclo[3.1.1]heptano-3-carboxamida | ¹ H RMN (CDCl ₃ , 300 MHz) 11,24 (s, 1H), 9,73 (s, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,37 (d, 2H), 7,25 (d, 1H), 6,86 (d, 2H), 6,50 (s a, 1H), 3,20-3,50 (m, 8H), 3,15 (m, 1H), 2,85 (m, 5H), 2,16 (m, 4H), 1,94 (m, 4H), 1,74 (m, 1H), 1,52 (s, 3H), 1,20-1,50 (m, 3H), 1,30 (m, 5H), 1,04 (1H) ppm; MS (ES) 602 (M+H). |
| 199 |  | (2S,3R)-3-(2-(4-(4-metilpiperazina-1-carbonil)fenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxamida | ¹ H RMN (CDCl ₃ /MeOD ₄ , 300 MHz) 7,75 (m, 3H), 7,32 (d, 2H), 7,26 (d, 1H), 6,27 (m, 1H), 6,18 (m, 1H), 4,15 (d, 1H), 3,22 (s, 3H), 3,11 (m, 6H), 2,95 (m, 2H), 2,73 (m, 2H), 2,48 (d, 1H), 2,01 (d, 1H), 1,50 (d, 1H) ppm; MS (ES) 504,20 (M+H). |
| 200 |  | (2S,3R)-3-(2-(4-((S)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)fenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxamida | ¹ H RMN (CDCl ₃ /MeOD ₄ , 300 MHz) 8,15 (s, 2H), 7,65 (d, 1H), 7,32 (d, 2H), 7,09 (d, 1H), 6,43 (d, 2H), 6,16 (m, 1H), 6,08 (m, 1H); 3,53 (m, 1H), 3,99 (m, 3H), 3,19 (m, 2H), 2,87 (d, 2H), 2,60 (s, 6H), 2,38 (d, 1H), 2,28 (m, 1H), 2,14 (m, 1H), 1,96 (d, 1H), 1,43 (d, 1H) ppm; MS(ES) 490,12 (M+H). |
| 201 |  | (2S,3S)-3-(2-(4-((R)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)fenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxamida | ¹ H RMN (CDCl ₃ /MeOD ₄) 300 MHz) 8,22 (s, 2H), 7,72 (d, 1H), 7,44 (d, 2H), 7,20 (d, 1H), 6,54 (d, 2H), 6,28 (m, 1H), 6,19 (m, 1H), 4,20 (m, 1H), 2,40-2,80 (m, 4H), 3,31 (m, 1H), 2,96 (m, 2H), 2,67 (s, 6H), 2,50 (m, 1H), 2,36 (m, 1H), 2,22 (m, 1H), 2,09 (m, 1H), 1,56 (m, 1H) ppm; MS (ES) 490,31 (M+H). |

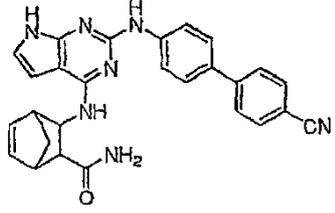
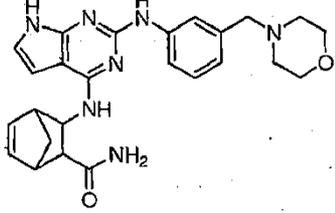
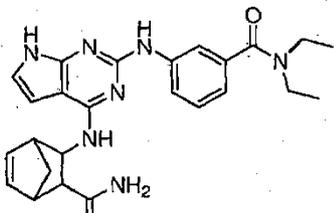
| N.º | Estructura | Nombre | Datos espectroscópicos |
|-----|---|---|---|
| 202 |  | (2S,3R)-3-(2-(3-fluoro-4-(5-metil-2,5-diaza-biciclo[2.2.1]heptan-2-il)fenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxamida | ¹ H RMN (CDCl ₃ /MeOD ₄ , 300 MHz) 8,34 (s, 2H), 7,73 (m, 2H), 7,14 (m, 2H), 6,63 (t, 1H), 6,31 (m, 2H), 4,46 (m, 1H), 4,29 (m, 1H), 4,14 (m, 1H), 3,63 (m, 2H), 3,30-3,40 (m, 2H), 3,00 (m, 2H), 2,78 (s, 3H), 2,57 (d, 1H), 2,16 (m, 3H), 1,57 (d, 1H) ppm; MS (ES) 506,12 (M+H). |
| 203 |  | (2S,3R)-3-(2-(4-(2-metil-2-(pirrolidin-1-il)propoxi)fenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxamida | ¹ H RMN (DMSO-d ₆ , 300 MHz) 8,92 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,94 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,66 (s, 2H), 7,22 (s, 1H), 7,10 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 6,9.3 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 6,33 (s, 2H), 4,26 (t, J = 6,6 Hz, 1H), 3,99 (s, 2H), 3,19 (s, 4H), 2,87 (d, J = 9,6 Hz, 2H), 2,55 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 2,17 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 1,86 (s, 4H), 1,43 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 1,34 (s, 6H) ppm; MS (ES) 519,12 (M+H), 517,26 (M-H). |
| 204 |  | (2S,3R)-3-(2-(4-(2-(ciclopentil(metil)amino)etoxi)fenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxamida | ¹ H RMN (DMSO-d ₆ , 300 MHz) 8,98 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,95 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,66 (s, 2H), 7,23 (s, 1H), 7,11 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 6,32 (s, 2H), 4,26-4,12 (m, 4H), 3,69 (t, 1H), 3,55 (s, 2H), 2,89 (s, 2H), 2,85 (s, 3H), 2,53 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 2,16 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 1,71 (s, 4H), 1,55 (s, 2H), 1,43 (d, J = 8,7 Hz, 1H) ppm; MS (ES) 519,03 (M+H), 516,91 (M-H). |

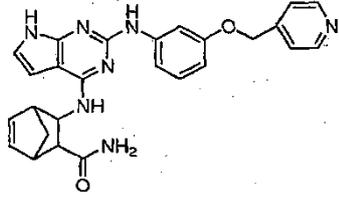
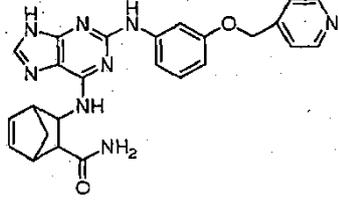
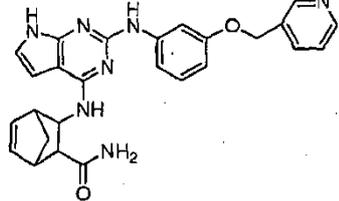
| N.º | Estructura | Nombre | Datos espectroscópicos |
|-----|---|---|--|
| 205 |  | (2S,3R)-3-(2-(4-(4-(diethylamino)piperidin-1-yl)-3-fluorofenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxamida | ¹ H RMN (DMSO-d ₆ , 300 MHz) 9,10 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,95 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,32 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,13 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 6,93 (t, J = 8,7 Hz, 1H), 6,34 (s, 2H), 4,25 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 2,89 (s, 4H), 2,80 (m, 4H), 2,64 (t, J = 11,4 Hz, 3H), 2,55 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 2,16 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 1,87 (d, J = 11,1 Hz, 2H), 1,72-1,61 (m, 2H), 1,42 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 1,09 (t, J = 7,2 Hz, 6H) ppm; MS (ES) 550,19 (M+H), 548,32 (M-H). |
| 206 |  | (2S,3R)-3-(2-(3-fluoro-4-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-yl)fenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxamida | ¹ H RMN (DMSO-d ₆ , 300 MHz) 9,23 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,97 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 15,3 Hz, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,34 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,15 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 6,99 (t, J = 9,3 Hz, 1H), 6,34 (s, 2H), 4,25 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 3,26 (s, 4H), 3,03 (s, 4H), 2,93 (s, 3H), 2,89 (s, 2H), 2,56 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 2,16 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 1,43 (d, J = 8,4 Hz, 1H) ppm; MS (ES) 558,12 (M+H), 556,25 (M-H). |
| 207 |  | (2S,3R)-3-(2-(4-(4-(2-amino-2-oxoetil)piperazin-1-yl)fenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxamida | ¹ H RMN (DMSO-d ₆ , 300 MHz) 8,80 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,92 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,68-7,60 (m, 4H), 7,21 (s, 2H), 7,09 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 6,33 (s, 2H), 4,26 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 3,24 (s, 2H), 3,13 (s, 4H), 2,87 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 2,74 (s, 4H), 2,55 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 2,17 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 1,42 (d, J = 8,4 Hz, 1H) ppm; MS (ES) 519,17 (M+H), 517,30 (M-H). |

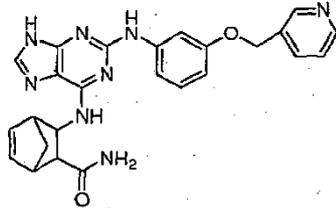
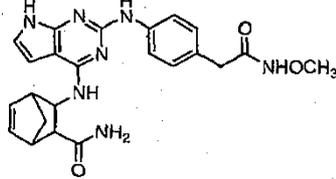
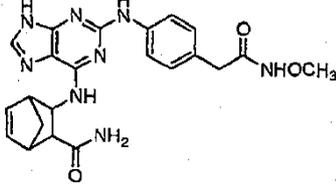
| N.º | Estructura | Nombre | Datos espectroscópicos |
|-----|---|---|--|
| 208 |  | 4-(4-4-((2R,3S)-3-carbamoylbicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-ylamino)tieno[3,2-d]pirimidin-2-ylamino)-2-fluorofenil)piperazin-1-carboxilato de etilo | ¹ H RMN (DMSO-d ₆ ; 300 MHz) 9,39 (s, 1H), 8,03 (m, 1H), 7,85 (d, <i>J</i> = 15,0 Hz, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,31-7,25 (m, 2H), 7,20-7,16 (m, 1H), 7,10-6,95 (m, 1H), 6,34 (s, 2H), 4,23 (t, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H), 4,10-4,02 (m, 2H), 3,51 (s, 4H), 2,90 (s, 6H), 2,56 (d, <i>J</i> = 8,1 Hz, 1H), 2,15 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H), 1,43 (d, <i>J</i> = 6,9 Hz, 1H), 1,23-1,16 (m, 3H) ppm; MS (ES) 552,18(M+H), 550,26 (M-H). |
| 209 |  | (2S,3R)-3-(2-(3-fluoro-4-(4-metil-1,4'-bipiperidin-1'-il)fenilamino)-6-(trifluorometil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-ylamino)bicyclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxamida | ¹ H RMN (DMSO-d ₆ , 300 MHz) 9,27 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,86 (d, <i>J</i> = 15,3 Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,32 (d, <i>J</i> = 9,0 Hz, 1H), 7,14 (s, 1H), 6,95 (t, <i>J</i> = 9,4 Hz, 1H), 6,33 (s, 2H), 4,27 (t, <i>J</i> = 7,2 Hz, 1H), 3,23 (d, <i>J</i> = 11,4 Hz, 4H), 2,95 (m, 1H), 2,88 (d, <i>J</i> = 4,5, Hz 2H), 2,72-2,58 (m, 4H), 2,54 (d, <i>J</i> = 8,1 Hz, 1H), 2,21 (d, <i>J</i> = 8,1 Hz, 1H), 1,98 (d, <i>J</i> = 10,2 Hz, 2H), 1,77-170 (m, 4H), 1,52 (m, 1H), 1,43 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 1,33-1,23 (m, 2H), 0,91 (d, <i>J</i> = 6,0 Hz, 3H) ppm; MS (ES) 644,15 (M+H), 642,32 (M-H). |
| 210 |  | (2S,3R)-3-(2-(4-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)fenilamino)-6-(trifluorometil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-ylamino)bicyclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxamida | ¹ H RMN (DMSO-d ₆ , 300 MHz) 9,05 (s, 1H), 8,02 (d, <i>J</i> = 6,3 Hz, 1H), 7,72 Hz, 2H), 7,68 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,12 (s, 1H), 6,90 (d, <i>J</i> = 9,0 Hz, 2H), 6,30 (s, 2H), 4,27 (t, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H), 4,15 (m, 2H), 3,30 (s, 2H), 3,08 (s, 4H), 2,87 (d, <i>J</i> = 10,2 Hz, 2H), 2,54 (d, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H), 2,20 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 1,86 (s, 4H), 1,43 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H) ppm; MS (ES) 559,07 (M+H), 557,28 (M-H). |

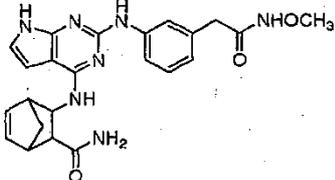
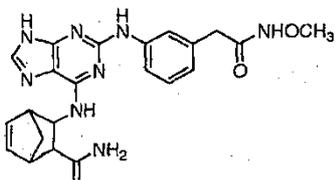
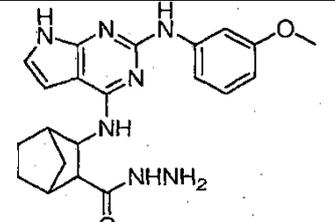
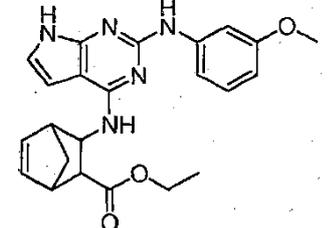
| N.º | Estructura | Nombre | Datos espectroscópicos |
|-----|---|---|--|
| 211 |  | (2S,3R)-3-(2-(4-(4-ciclohexilpiperazina-1-carbonil)fenilamino)-6-(trifluorometil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxamida | ¹ H RMN (DMSO-d ₆ , 300 MHz) 9,45 (s, 1H), 8,14 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,85 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,82 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,30 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,09 (s, 1H), 6,32 (s, 2H), 4,32 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 3,49 (s, 2H), 3,31 (m, 4H), 2,88 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 2,56 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 2,25 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 1,75 (s, 4H), 1,56 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 1,44 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 1,00-1,30 (m, 6H) ppm; MS (ES) 640,22 (M+H), 638,34 (M-H). |
| 212 |  | (2S,3R)-3-(6-cloro-2-(4-(2-pirrolidin-1-iletoksi)fenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxamida | ¹ H RMN (DMSO-d ₆ , 300 MHz) 9,16 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,94 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 9,3 Hz, 2H), 7,61 (s, 1H), 7,20 (s, 1H), 6,90 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 6,32 (s, 2H), 4,20 (m, 3H), 3,42 (s, 2H), 3,21 (s, 4H), 2,87 (d, J = 9,3 Hz, 2H), 2,54 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 2,17 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 1,90 (s, 4H), 1,43 (d, J = 7,8 Hz, 1H) ppm; MS (ES) 525,10 (M+H), 523,22 (M-H). |
| 213 |  | (2S,3R)-3-(6-cloro-2-(4-(4-ciclohexilpiperazina-1-carbonil)fenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxamida | ¹ H RMN (DMSO-d ₆ , 300 MHz) 9,52 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,07 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,60 (s, 1H), 7,28 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,17 (s, 1H), 6,33 (s, 2H), 4,28 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 3,47 (s, 4H), 3,31 (s, 2H), 2,89 (s, 2H), 2,56 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 2,60-2,17 (m, 2H), 1,73 (s, 4H), 1,56 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 1,44 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 1,00-1,30 (m, 6H) ppm; MS (ES) 606,15 (M+H), 604,31 (M-H). |

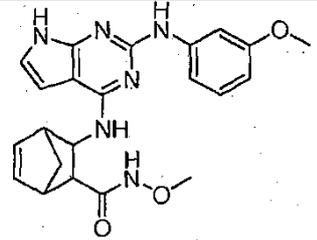
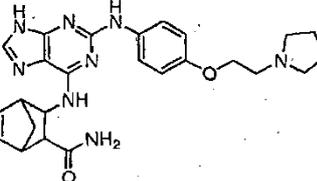
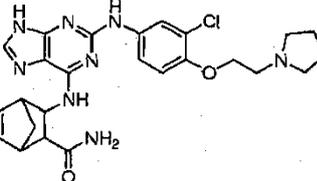
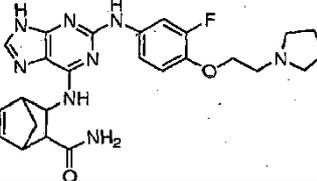
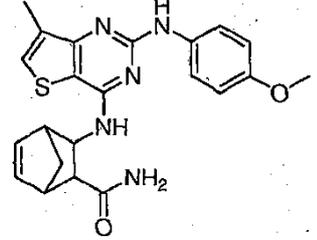
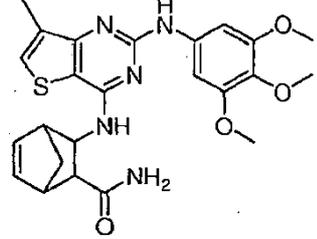
| N.º | Estructura | Nombre | Datos espectroscópicos |
|-----|---|--|---|
| 214 |  | (2S,3R)-3-(6-cloro-2-(3-fluoro-4-(4-metil-1,4'-bipiperidin-1'-il)fenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxamida | ¹ H RMN (DMSO-d ₆ , 300 MHz) 9,27 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,96 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,38 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,20 (s, 1H), 6,94 (t, J = 9,0 Hz, 1H), 6,33 (s, 2H), 4,25 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 3,23 (d, J = 11,4 Hz, 4H), 2,89 (s, 2H), 2,72-2,58 (m, 4H), 2,54 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 2,16 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 1,97 (d, J = 9,9 Hz, 2H), 1,77-1,70 (m, 4H), 1,52 (m, 1H), 1,43 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 1,33-1,23 (m, 2H), 0,91 (d, J = 6,3 Hz, 3H) ppm; MS (ES) 610,18 (M+H), 608,28 (M-H). |
| 215 |  | (2-exo,3-exo)-N4-(3-aminocarbonilbiciclo[2.2.1]hept-5-en-2-il)-N2-(3-metil-4-(2-(1-pirrolidinil)etoxi)fenil)-2,4-quinazolin-diamina racémica | ¹ H RMN (DMSO-d ₆ , 300 MHz) 8,78 (s, 1H), 8,42-8,34 (m, 1H), 7,62-7,51 (m, 3H), 7,32 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,17 (s, 1H), 7,12 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 6,82 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,32-6,29 (m, 2H), 4,35-4,25 (m, 1H), 4,03 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,88 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,86 (s, 2H), 2,68-2,58 (m, 4H), 2,57-2,55 (m, 3H), 2,22 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 2,14 (s, 3H), 1,74-1,64 (m, 4H), 1,43 (d, J = 8,1 Hz, 1H) ppm; MS (ES) 499,47 (M+H), 497,30 (M-H). |
| 216 |  | (2-exo,3-exo)-N4-(3-aminocarbonilbiciclo[2.2.1]hept-5-en-2-il)-N2-(3-Cloro-4-(2-(1-pirrolidinil)etoxi)fenil)-2,4-quinazolin-diamina racémica | ¹ H RMN (DMSO-d ₆ , 300 MHz) 9,06 (s, 1H), 8,52-8,42 (m, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,67-7,61 (m, 2H), 7,55 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,15 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 6,33 (s, 2H), 4,30-4,22 (m, 1H), 4,10 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 2,89-2,85 (m, 3H), 2,70-2,60 (m, 4H), 2,55 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 2,42-2,38 (m, 1H), 2,20 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 1,74-1,64 (m, 4H), 1,42 (d, J = 9,0 Hz, 1H) ppm; MS (ES) 519,18 (M+H), 517,25 (M-H). |

| N.º | Estructura | Nombre | Datos espectroscópicos |
|-----|---|--|---|
| 220 |  | (2-exo,3-exo)-N4-(3-aminocarbonilbicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-il)-N2-[(4'-ciano[1,1'-bifenil]-4-il)]-1H-pirrol[2,3-d]pirimidina-2,4-diamina racémica | ¹ H RMN (CD ₃ OD): δ 8,20-8,18 (m, 1H), 7,82-7,61 (m, 6H), 8,35 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 8,16 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 6,98-6,92 (m, 2H), 6,80 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 6,35 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 6,21 (m, 1H), 6,06 (m, 1H), 4,47 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 2,93 (s, 1H), 2,83 (s, 1H), 2,60 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 2,29 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 1,55 (d, J = 9,0 Hz, 1H); LC-MS: pureza: 100,00 %; MS (m/e) : 462,04 (M+H) ⁺ |
| 221 |  | (2-exo,3-exo)-N4-(3-aminocarbonilbicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-il)-N2-(3-moifolin-4-il-metilfenil)-1H-pirrol[2,3-d]pirimidina-2,4-diamina racémica | ¹ H RMN (CD ₃ OD): δ 8,23 (s, 1H), 7,78 (m, 1H), 7,31-6,80 (m, 3H), 6,38 (m, 2H), 4,51 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 3,85-3,63 (m, 4H), 2,97 (s, 1H), 2,93 (s, 1H), 2,88-2,76 (m, 6H), 2,64 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 2,42 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 1,59 (d, J = 9,6 Hz, 1H); LC-MS: pureza: 100,00 %; MS (m/e): 460,09 (M+H) ⁺ |
| 222 |  | (2-exo,3-exo)-N4-(3-aminocarbonilbicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-il)-N2-(3-N,N-dietil-aminocarbonil-fenil)-1H-pirrol[2,3-d]pirimidina-2,4-diamina racémica | ¹ H RMN (CD ₃ OD): δ 8,13 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,64 (dd, J = 2,1, 7,8 Hz, 1H), 7,31 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 6,87 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,80 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 3,35 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 6,32 (m, 2H), 4,48 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 3,56 (m, 4H), 2,96 (s, 1H), 2,88 (s, 1H), 2,66 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 2,32 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 1,58 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 1,27 (t, J = 6,6 Hz, 3H), 1,16 (t, J = 6,6 Hz, 3H); LC-MS: pureza: 100,00 %; MS (m/e): 460,09 (M+H) ⁺ |

| N.º | Estructura | Nombre | Datos espectroscópicos |
|-----|---|---|---|
| 223 |  | (2-exo,3-exo)-N4-(3-aminocarbonylbiciclo[2.2.1]hept-5-en-2-il)-N2-[3-(4-piridinilmetoxi)]fenil-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-2,4-diamina racémica | ¹ H RMN (CD ₃ OD): δ 8,52 (m, 2H), 8,10 (m, 2H), 7,68-6,63 (m, 4H), 6,39 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 6,35-6,26 (m, 2H), 5,18 (s, 2H), 4,46 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 2,94 (s, 1H), 2,91 (s, 1H), 2,65 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 2,30 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 1,58 (d, J = 9,0 Hz, 1H); LC-MS: pureza: 100,00 %; MS (m/e) : 468,11 (M+H) ⁺ |
| 224 |  | (2-exo,3-exo)-N6-(3-aminocarbonylbiciclo[2.2.1]hept-5-en-2-il)-N2-[3-(4-piridinilmetoxi)]fenil-1H-purin-2,6-diamina racémica | ¹ H RMN (CD ₃ OD): δ 8,52 (dd, J = 1,8, 4,5 Hz, 2H), 8,23 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,73 (m, 1H), 7,53 d, J = 6,0 Hz, 2H), 6,59 (m, 1H), 6,34-6,26 (m, 2H), 5,18 (s, 2H), 4,48 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 2,96 (s, 1H), 2,86 (s, 1H), 2,67 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 2,35 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 1,62 (d, J = 9,0 Hz, 1H); LC-MS: pureza: 100,00 %; MS (m/e): 469,35 (M+H) ⁺ |
| 225 |  | (2-exo,3-exo)-N4-(3-aminocarbonylbiciclo[2.2.1]hept-5-en-2-il)-N2-[3-(3-piridinilmetoxi)]fenil-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-2,4-diamina racémica | ¹ H RMN (CD ₃ OD): δ 8,65 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,50 (dd, J = 1,5, 4,8 Hz, 1H), 8,11 (s a, 2H), 7,96-7,34 (m, 1H), 7,72 (t, J = 2,1 Hz, 1H), 7,49-7,44 (m, 1H), 7,19 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,07-7,04 (m, 1H), 6,82 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 6,68-6,64 (m, 1H), 6,38 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 6,29 (m, 1H), 6,20 (m, 1H), 5,15 (s, 2H), 4,44 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 2,94 (s, 1H), 2,90 (s, 1H), 2,65 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 2,29 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 1,56 (d, J = 9,0 Hz, 1H); LC-MS: pureza: 100,00 %; MS (m/e): 468,09 (M+H) ⁺ |

| N.º | Estructura | Nombre | Datos espectroscópicos |
|-----|---|---|---|
| 226 |  | (2-exo,3-exo)-N6-(3-aminocarbonylbiciclo[2.2.1]hept-5-en-2-il)-N2-[3-(3-piridinilmetoxi)fenil]-1H-purin-2,6-diamina racémica | ¹ H RMN (CD ₃ OD): δ 8,65 (m, 1H), 8,49 (dd, J = 1,8, 5,1 Hz, 1H), 8,11 (s a, 2H), 7,97-7,94 (m, 1H), 7,79 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,49-7,44 (m, 1H), 7,16 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,09-7,05 (m, 1H), 6,62-6,58 (m, 1H), 6,28 (m, 1H), 6,21 (m, 1H), 5,15 (s, 2H), 4,62 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 2,95 (s, 1H), 2,85 (s, 1H), 2,67 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 2,34 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 1,61 (d, J = 9,0 Hz, 1H); LC-MS: pureza: 100,00 %; MS (m/e) : 469,06(M+H) ⁺ |
| 227 |  | (2-exo,3-exo)-N4-(3-aminocarbonylbiciclo[2.2.1]hept-5-en-2-il)-N2-[4-(N-metoxi)-aminocarbonyl-metilfenil]-1H-pirrol[2,3-d]pirimidina-2,4-diamina racémica | ¹ H RMN (CD ₃ OD): δ 8,15 (m, 1H), 7,63 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,34 (m, 4H), 4,45 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,35 (s, 2H), 2,97 (s, 1H), 2,91 (s, 1H), 2,65 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 2,30 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 1,59 (d, J = 9,6 Hz, 1H); LC-MS: pureza: 100,00 %; MS (m/e) : 448,06 (M+H) ⁺ |
| 228 |  | (2-exo,3-exo)-N6-(3-aminocarbonylbiciclo[2.2.1]hept-5-en-2-il)-N2-[4-(N-metoxi)-aminocarbonyl-metilfenil]-1H-purin-2,6-diamina racémica | ¹ H RMN (CD ₃ OD): δ 8,23 (m, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,76 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,64 (m, 2H), 7,50 (m, 2H), 7,24-7,13 (m, 4H), 6,33 (m, 2H), 4,45 (m, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,57 (s, 2H), 2,98 (s, 1H), 2,87 (s, 1H), 2,66 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 2,36 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 1,62 (d, J = 9,0 Hz, 1H); LC-MS: pureza: 100,00 %; MS (m/e) : 449,05 (M+H) ⁺ |

| N.º | Estructura | Nombre | Datos espectroscópicos |
|-----|---|--|---|
| 229 |  | (2-exo,3-exo)-N4-(3-aminocarbonylbiciclo[2.2.1]hept-5-en-2-il)-N2-[3-(N-metoxi)-aminocarbonyl-metilfenil]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-2,4-diamina racémica | ¹ H RMN (CD ₃ OD): δ 8,16 (m, 1H), 7,62 (m, 2H), 7,22 (m, 1H), 6,87 (m, 1H), 6,80 (m, 1H), 6,38 (m, 1H), 6,33 (m, 2H), 4,50 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,38 (s, 2H), 2,97 (s, 1H), 2,89 (s, 1H), 2,69 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 2,32 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 1,59 (d, J = 8,7 Hz, 1H); LC-MS: pureza: 100,00 %; MS (m/e): 448,07 (M+H) ⁺ |
| 230 |  | (2-exo,3-exo)-N6-(3-aminocarbonylbiciclo[2.2.1]hept-5-en-2-il)-N2-[3-(N-metoxi)-aminocarbonyl-metilfenil]-1H-purin-2,6-diamina racémica | ¹ H RMN (CD ₃ OD): δ 8,32 (s, 1H), 7,76 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,69 (s, 1H) < 7,60-7,42 (m, 2H), 7,19 (m, 2H), 7,02 (m, 1H), 6,84 (m, 1H), 6,61 (m, 2H), 6,33 (m, 2H), 4,61 (m, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,37 (s, 2H), 2,98 (s, 1H), 2,85 (s, 1H), 2,71 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 2,38 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 1,63 (d, J = 9,0 Hz, 1H); LC-MS: pureza: 100,00 %; MS (m/e): 449,65 (M+H) ⁺ |
| 231 |  | (2-exo,3-exo)-N4-(3-hidrazidabiciclo[2.2.1]hept-2-il)-N2-(3-metoxifenil)-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-2,4-diamina racémica | ¹ H RMN (CD ₃ OD): δ 8,18 (m, 2H), 7,96 (m, 1H), 7,43 (m, 1H), 7,16 (m, 2H), 6,80 (m, 1H), 6,54 (m, 1H), 6,39 (m, 2H), 4,49 (m, 1H), 3,81 (s, 3H), 2,77-2,20 (m, 5H), 1,65-1,31 (m, 6H); LC-MS: pureza: 100,00 %; MS (m/e) : 408,08 (M+H) ⁺ |
| 232 |  | (2-exo,3-exo)-N4-(3-etoxicarbonylbiciclo[2.2.1]hept-5-en-2-il)-N2-(3-metoxifenil)-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-2,4-diamina racémica | ¹ H RMN (CD ₃ OD): δ 7,24 (m, 2H), 7,08 (m, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,78 (m, 2H), 6,36 (m, 2H), 4,12 (c, J = 4,2 Hz, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,05 (s, 1H), 2,95 (s, 1H), 2,69 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 2,40 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 1,59 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 0,89 (t, J = 4,2 Hz, 3H); LC-MS: pureza: 95,69 %; MS (m/e): 420,66 (M+H) ⁺ |

| N.º | Estructura | Nombre | Datos espectroscópicos |
|-----|---|---|--|
| 233 |  | (2-exo,3-exo)-N4-(N-metoxi-3-aminocarbonilbicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-il)-N2-(3-metoxifenil)-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-2,4-diamina racémica | ¹ H RMN (CD ₃ OD): 8,24 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,11 (m, 2H), 6,79 (m, 1H), 6,50 (m, 1H), 6,38 (m, 2H), 6,27 (m, 1H), 4,53 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 3,78 (s, 3H), 2,93 (s, 1H), 2,90 (s, 1H), 2,46 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 2,41 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 1,63 (d, J = 8,7 Hz, 1H); LC-MS: pureza: 100,00 %; MS (m/e) : 421,01 (M+H) ⁺ |
| 234 |  | (2-exo,3-exo)-N6-(3-aminocarbonilbicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-il)-N2-[4-[2-(1-pirrolidinil)etoxi]fenil]-1H-purin-2,6-diamina racémica | LC-MS: pureza: 100,00 %; MS (m/e) : 475,18 (M+H) ⁺ |
| 235 |  | (2-exo,3-exo)-N6-(3-aminocarbonilbicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-il)-N2-[3-cloro-4-[2-(1-pirrolidinil)etoxi]fenil]-1H-purin-2,6-diamina racémica | LC-MS: pureza: 93,00 %; MS (m/e) : 509,17 (M+H) ⁺ |
| 236 |  | (2-exo,3-exo)-N6-(3-aminocarbonilbicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-il)-N2-[3-fluoro-4-[2-(1-pirrolidinil)etoxi]fenil]-1H-purin-2,6-diamina racémica | LC-MS: pureza: 74,34 %; MS (m/e): 493,18 (M+H) ⁺ |
| 237 |  | (2-exo,3-exo)-7-metil-N4-(3-aminocarbonilbicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-il)-N2-[4-metoxifenil]-tieno[3,2-d]pirimidina-2,4-diamina racémica | ¹ H RMN (CD ₃ OD): δ 7,65 (s, 1H), 7,50 (m, 2H), 6,94 (m, 2H), 6,36 (m, 1H), 6,23 (m, 1H), 4,25 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 3,81 (s, 3H), 2,98 (s, 1H), 2,94 (s, 1H), 2,59 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 2,37 (s, 3H), 2,18 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 1,57 (d, J = 9,0 Hz, 1H); LC-MS: pureza: 100,00 %; MS (m/e) : 422,13 (M+H) ⁺ |
| 238 |  | (2-exo,3-exo)-7-metil-N4-(3-aminocarbonilbicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-il)-N2-[(3,4,5-trimetoxifenil)-tieno[3,2-d]pirimidina-2,4-diamina racémica | ¹ H RMN (CD ₃ OD): δ 8,09 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,14 (s, 1H), 6,32 (m, 1H), 6,27 (m, 1H), 4,47 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 3,855 (s, 3H), 3,851 (s, 3H), 3,75 (s, 1H), 2,97 (s, 1H), 2,90 (s, 1H), 2,65 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 2,36 (s, 3H), 2,30 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 1,58 (d, J = 9,6 Hz, 1H); LC-MS: pureza: 100,00 %; MS (m/e) : 482,13 (M+H) ⁺ |

| N.º | Estructura | Nombre | Datos espectroscópicos |
|-----|------------|---|---|
| 239 | | (2-exo,3-exo)-7-metil-N4-(3-aminocarbonilbicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-il)-N2-[1H-indol-5-il]-tieno[3,2-d]pirimidina-2,4-diamina racémica | ^1H RMN (CD_3OD): δ 8,21 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,39 (m, 1H), 7,25 (m, 2H), 6,42 (m, 1H), 6,29 (m, 1H), 6,18 (m, 1H), 4,30 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 2,95 (m, 2H), 2,56 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 2,36 (s, 3H), 2,19 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 1,55 (d, J = 9,3 Hz, 1H); LC-MS: pureza: 100,00 %; MS (m/e) : 431,10 (M+H) $^+$ |
| 240 | | (2-exo,3-exo)-7-metil-N4-(3-aminocarbonilbicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-il)-N2-[4-[2-(1-pirrolidinil)etoxi]fenil]-tieno[3,2-d]pirimidina-2,4-diamina racémica | ^1H RMN (CD_3OD): δ 7,72 (s, 1H), 7,61 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,08 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 6,36 (m, 1H), 6,24 (m, 1H), 4,36 (m, 2H), 4,24 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 3,68 (m, 4H), 3,25 (m, 2H), 3,01 (s, 1H), 2,98 (s, 1H), 2,59 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 2,39 (s, 3H), 2,20 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 2,09 (m, 4H), 1,57 (d, J = 9,0 Hz, 1H); LC-MS: pureza: 100,00 %; MS (m/e) : 505,20 (M+H) $^+$ |
| 241 | | (2-exo,3-exo)-7-metil-N4-(3-aminocarbonilbicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-il)-N2-[3-fluoro-4-[2-(1-pirrolidinil)etoxi]fenil]-tieno[3,2-d]pirimidina-2,4-diamina racémica | ^1H RMN (CD_3OD): δ 8,05 (s, 1H), 7,92 (d, J = 12,3 Hz, 2H), 7,29-7,16 (m, 2H), 6,36 (m, 1H), 6,34 (m, 1H), 4,38 (m, 2H), 4,32 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 3,69 (m, 4H), 3,28 (m, 2H), 3,01 (s, 2H), 2,63 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 2,38 (s, 3H), 2,21 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 2,15 (m, 4H), 1,59 (d, J = 8,7 Hz, 1H); LC-MS: pureza: 100,00 %; MS (m/e) : 523,22 (M+H) $^+$ |
| 242 | | (2-exo,3-exo)-7-metil-N4-(3-aminocarbonilbicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-il)-N2-(4-aminosulfonyl)fenilo tieno[3,2-d]pirimidina-2,4-diamina racémica | ^1H RMN (CD_3OD): δ 8,13 (s, 1H), 7,98 (m, 2H), 7,78 (m, 2H), 7,43 (m, 1H), 6,36 (m, 2H), 4,46 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 2,98 (s, 1H), 2,95 (s, 1H), 2,68 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,27 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 1,58 (d, J = 9,3 Hz, 1H); LC-MS: pureza: 100,00 %; MS (m/e) : 471,08 (M+H) $^+$ |

Se ensayó la inhibición de JAK en células B de Ramos humanas activadas por IL-4. De veinte a 24 horas después de la estimulación, se tiñeron las células respecto de la regulación positiva de CD23 y se analizaron mediante FACS. La estimulación de las células B con IL-4 da lugar a la activación de la ruta de JAK/STAT mediante la fosforilación de las JAK cinasas JAK1 y JAK3, que a su vez fosforilan y activan la transcripción del factor STAT-5. El receptor de IgE de baja afinidad (CD23) se regula positivamente por STAT-5 activado.

Para el ensayo, las células B de Ramos humanas (n.º de catálogo de la ATCC CRL-1596) se cultivan en medio RPMI 1640 (Cellgro, n.º de catálogo 10-040-CM) que contienen suero bovino fetal al 10% (JRH, n.º de catálogo 12106-500M) de acuerdo con el protocolo de propagación suministrado con las células, y se mantuvieron a una densidad de aproximadamente $3,5 \times 10^5$ células/ml. El día antes del ensayo, las células se diluyeron a $3,5 \times 10^5$ células/ml para asegurar que están en fase de crecimiento logarítmico. Las células se centrifugaron, y se suspendieron en medio RPMI 1640 que contiene suero bovino fetal al 5% a una densidad de $3,5 \times 10^4$ células/ml y se dispensaron alícuotas en una placa de cultivo tisular de 96 pocillos. Las células se incubaron con compuesto de ensayo (disuelto en DMSO) o DMSO (control) durante 1 h a 37°C y después se estimularon con IL-4 (PeproTech, n.º de catálogo 200-04) durante 20-24 horas (la concentración final es de 50 Unidades/ml). Las células se centrifugaron, se tiñeron con anticuerpo anti-CD23-PE (BD Pharmingen, n.º de catálogo 555711) y se analizaron mediante FACS.

Todos los compuestos en la tabla 1 se ensayaron respecto de su capacidad para inhibir a las JAK cinasas en este ensayo celular. Todos los compuestos ensayados mostraron una CI_{50} de menos de 1 μ M, con la excepción de los compuestos 101, 102, 110, 122, 125, 135, 140-146, 150, 152, 153, y 168. Los compuestos 125, 135, 142, 150, 152 y 168 mostraron CI_{50} s de más de 10 μ M. El compuesto 110 mostró una CI_{50} de menos de 10 μ M. Los compuestos 101, 102, 122, 140, 141, 143-147, y 153 mostraron una CI_{50} de menos de 5 μ M.

Los compuestos 217-231 y 233-242 en la tabla 2 se ensayaron respecto de su capacidad para inhibir a las JAK cinasas en este ensayo celular. Todos los compuestos ensayados mostraron una CI_{50} de menos de 1 μ M, con la excepción de los compuestos 217, 218, 219, 223-226, 231, 233, y 237-242. Los compuestos 223-226 mostraron CI_{50} de más de 10 μ M. Los compuestos 217 y 219 mostraron una IQ_{50} de menos de 10 μ M. Los compuestos 218, 231, 233, y 237-242 mostraron una CI_{50} de menos de 5 μ M.

Los compuestos de la invención se ensayaron en el siguiente ensayo respecto de su capacidad para inhibir la actividad de Axl.

ENSAYO WESTERN EN CÉLULAS DE FOSFO-AKT

REACTIVOS Y TAMPONES:

Placa de cultivo celular: placa de ensayo de 96 pocillos (Corning, 3610), de color blanco, de fondo transparente, tratada para cultivo tisular.

Células: células HeLa.

Medio de ayuno: Para la estimulación de Axl: FCS (suero fetal de ternero) al 0,5% en DMEM, más Axl/FC (dominio extracelular de AXL fusionado a la región Fc de inmunoglobulina) (R&D, 154-AL) 500 ng/ml.

Para la estimulación de EGF (factor de crecimiento epidérmico): FCS al 0,5% en DMEM (medio Eagle modificado de Dulbecco).

Solución de poli-L-lisina al 0,01% (la solución de trabajo): 10 μ g/ml, diluido en PBS (salino tamponado con fosfato).
Reticulación de anticuerpo de Axl:

1º: anti-Axl de ratón (R&D, MAB154).

2º: IgG de cabra anti-ratón Affinipure conjugada a Biotina-SP (H+L) (Jackson ImmunoResearch n.º 115-065-003).

Tampón de fijación: formaldehído al 4% en PBS.

Tampón de lavado: TritonX-100 en PBS al 0,1%.

Tampón de inactivación: H₂O₂ al 3%, azida al 0,1% en tampón de lavado, se añaden nuevos azida y peróxido de hidrógeno (H₂O₂).

Tampón de bloqueo: BSA al 5% en TBST (suero salino tamponado con tris más Tween 20 al 0,1%).

Anticuerpo primario: anticuerpo fosfo-Akt de conejo anti-humano Cell Signaling 9271): diluido a 1x250 en tampón de bloqueo.

Anticuerpo secundario: anticuerpo secundario de cabra anti-conejo conjugado a HRP (peroxidasa de rábano picante), solución madre: Jackson ImmunoResearch (de cabra anti-conejo HRP, n.º 111-035-144) diluido a 1:1 en glicerol, almacenado a -20 °C. La solución de trabajo: dilución de solución madre en tampón de bloqueo a 1x2000.

Solución de trabajo quimioluminiscente (Pierce, 37030): sustrato quimioluminiscente Pico de ELISA (ensayo inmunoabsorbente acoplado a enzimas) SuperSignal.

Solución violeta cristal: Madre: violeta cristal al 2,5% en metanol, filtrada y mantenida a temperatura ambiente. La solución de trabajo: se diluye la solución madre a 1:20 en PBS inmediatamente antes de su uso.

SDS al 10%: Solución de trabajo: SDS al 5% (dodecilsulfato de sodio), diluido en PBS.

MÉTODOS:

Día 1:

5 Una placa de CT de 96 pocillos (tratada de cultivo tisular) se recubrió con 10µg/ml de poli-L-lisina a 37 °C durante 30 min, se lavó dos veces con PBS, y se secó al aire durante 5 minutos antes de que se añadiesen las células. Se sembraron células HeLa a 10.000 células/pocillo y se sometió a ayuno a las células en 100 µL de medio de ayuno que contenía Axl/Fc durante 24 h.

10 Día 2:

Se pretrató a las células con compuestos de ensayo añadiendo 100 µl de compuesto de ensayo 2X al medio de ayuno sobre las células. Se incubaron las células a 37°C durante 1 h antes de la estimulación.

15 Las células se estimularon mediante reticulación de Axl-anticuerpo del modo siguiente: se elaboró una mezcla del 1º/2º anticuerpo de Axl 5X (37,5µg/ml 1º/ 100µg/ml 2º) en medio de ayuno y se desnudaron a 4°C con mezclado exhaustivo durante 1-2 horas para el su agrupamiento. La mezcla resultante se calentó a 37 °C. Se añadieron 50µl de agrupación de anticuerpo 1º/2º de Axl 5X a las células y se incubaron las células a 37 °C durante 5 min.

20 Después de 5 minutos de estimulación, se sacudió la placa para retirar el medio y se golpeó suavemente la placa sobre toallas de papel. El formaldehído (al 4,0% en PBS, 100 µl) se añadió para fijar las células y se incubaron las células a temperatura ambiente durante 20 min sin agitación.

25 Las células se lavaron con un tampón de lavado de placas para eliminar la solución de formaldehído. La placa se sacudió levemente para eliminar el exceso de tampón de lavado sobre toallas de papel. Se añadió tampón de inactivación (100 µl) a cada pocillo y se incubaron las células a temperatura ambiente durante 20 minutos sin agitación.

30 Las células se lavaron con un tampón de lavado de placas para eliminar el tampón de inactivación. El tampón de bloqueo (100 µl) se añadió y se incubaron las células a temperatura ambiente durante al menos una hora con agitación suave.

35 Las células se lavaron con un tampón de lavado de placas y se añadió anticuerpo primario diluido (50 µl) a cada pocillo (se añadió tampón de bloqueo a los pocillos de control negativo en su lugar). Las placas se incubaron durante toda la noche a 4 °C con agitación suave.

Día 3:

40 Se retiró el tampón de lavado, se añadió anticuerpo secundario diluido (100 µl), y se incubaron las células a temperatura ambiente durante 1 hora con agitación suave. Durante la incubación, se llevó el agente quimioluminiscente hasta temperatura ambiente.

45 Se retiró el anticuerpo secundario lavando las células 1X con tampón de lavado, 1X con PBS por el lavador de placas. El PBS se retiró de la placa y se añadió el reactivo quimioluminiscente (80 µl: 40 µl de A y 40 µl de B) a cada pocillo a temperatura ambiental.

50 La quimioluminiscencia resultante se leyó con un luminómetro a los 10 minutos para minimizar cambios en la intensidad de señales. Después de leer la quimioluminiscencia, las células se lavaron 1X con tampón de lavado y 1X con PBS mediante el lavador de placas. Se golpeó levemente la placa sobre toallas de papel para eliminar el exceso de líquido de las células y se secaron al aire a temperatura ambiente durante 5 minutos.

55 La solución de trabajo de violeta cristal (60 µl) se añadió a cada pocillo y las células se incubaron a temperatura ambiental durante 30 minutos. Se retiró la solución de Violeta-cristal, y se enjuagaron los pocillos con PBS, después se lavaron 3X con PBS (200 µl) durante 5 minutos cada una.

Se añadió solución de SDS al 5% (70 µl) a cada pocillo y se incubaron las células sobre un agitador durante 30 minutos a temperatura ambiente.

60 La absorbancia se leyó a 590 nm en un espectrofotómetro Wallac. Las lecturas a 590 nm indicaron el número relativo de células en cada pocillo. Este número relativo de células se usó entonces para normalizar cada lectura de luminiscencia.

65 Todos los compuestos en la tabla 2 se ensayaron respecto de su capacidad para inhibir a Axl cinasa. Todos los compuestos ensayados mostraron una CI_{50} de menos de 1 µM, con la excepción de los compuestos 182, 185, 186, 188, 189, 197, 198, 208 - 211, 215 - 234, y 237-242. Los compuestos 189, 208, 210, 217-220, 227, 228, 230, 237-239, y 242 mostraron una CI_{50} de más de 10 µM. Los compuestos 211, 223, 224, 229, 231, 232, y 240 mostraron

una CI_{50} de menos de 10 μM . Los compuestos 182.185, 186.197.198, 209, 215, 216, 221, 222, 225, 226, 233, 234, y 241 mostraron una CI_{50} de menos de 5 μM .

5 Todos los compuestos en la tabla 1 se ensayaron respecto de su capacidad para inhibir a Lck cinasa, con la excepción de los compuestos 138, 139, 147, 148, 149, y 168-173. Con la excepción de los compuestos 135, 136, 151, 152, 153, y 165, todos estos compuestos mostraron valores de CI_{50} de menos de 1 μM . El compuesto 136 mostró una CI_{50} de menos de 10 μM . Los compuestos 135, 151, 152, 153, y 165 mostraron una CI_{50} de menos de 5 μM .

10 Los compuestos 104, 107, 109, 112, 113, 131, 134, 136, 148, y 154 se ensayaron respecto de su capacidad para inhibir a la cinasa Lyn b. Con la excepción del compuesto 136, que mostró una CI_{50} de más de 10 μM , todos los compuestos ensayados mostraron una CI_{50} de menos de 1 μM .

15 Todos los compuestos en la tabla 1 se ensayaron en un ensayo de Syk basado en células respecto de su capacidad para inhibir a Syk cinasa, con la excepción de los compuestos 138, 139, 147-149, y 168-173. El compuesto 140 mostró una CI_{50} de más de 10 μM . Los compuestos 110, 136, 141-146, 151 y 153 mostraron CI_{50} s de menos de 10 μM . Todos los demás mostraron una CI_{50} de menos de 1 μM . Los compuestos 190-192, 217-231, y 235-239 en la tabla 2 se ensayaron en un ensayo de Syk basado en células respecto de su capacidad para inhibir a Syk cinasa. Todos los compuestos ensayados mostraron una CI_{50} de menos de 1 μM , con la excepción de los compuestos 217-219, 221, 227, 228, 230, 231, y 235 - 239. Los compuestos 217, 219, 228, 237, y 238 mostraron una CI_{50} de más de 10 μM . Los compuestos 218, 227, y 236 mostraron una CI_{50} de menos de 10 μM . Los compuestos 221, 230, 231, 235, y 239 mostraron una CI_{50} de menos de 5 μM .

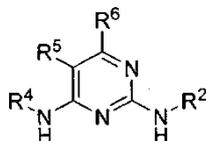
20 Los compuestos 218, 220, y 221 en la tabla 2 se ensayaron respecto de su capacidad para inhibir a PRK1 cinasa. Todos los compuestos ensayados mostraron CI_{50} de menos de 5 μM .

25 Aunque las invenciones anteriores se han descrito en cierto detalle para facilitar su comprensión, será evidente que pueden practicarse determinados cambios y modificaciones dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas. Por consiguiente, las realizaciones descritas deben considerarse como ilustrativas.

30

REIVINDICACIONES

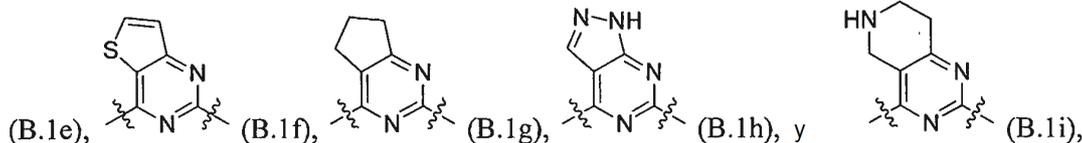
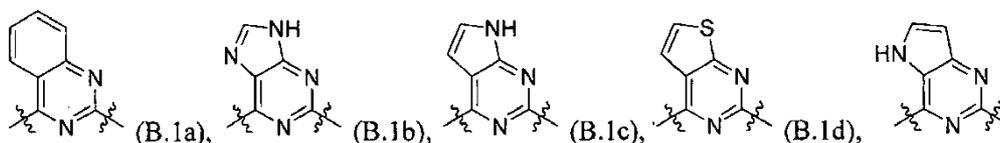
1. Un compuesto de acuerdo con fórmula estructural (Ia):



5

o una sal, hidrato, solvato o N-óxido del mismo, en el que:

10 R^5 y R^6 junto con el resto de pirimidina al que están unidos forman un grupo heteroarilo bicíclico (B.1) seleccionado entre el grupo que consiste en:



15

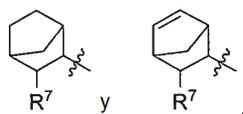
en el que cada uno de los grupos precedentes está opcionalmente sustituido con 1 o 2 R^9 , en el que cada R^9 es independientemente =O, -OH, -alcoxi C_1-C_6 , haloalquiloxi (C_1-C_3), $-NR^cR^c$, halógeno, -alquilo C_1-C_3 , -haloalquilo C_1-C_3 , -CN, $-NO_2$, $-S(O)_2R^a$, $-S(O)_2OR^a$, $-S(O)_2NR^cR^c$, $-OS(O)_2R^a$, $-OS(O)_2OR^a$, $-OS(O)_2NR^cR^c$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^cR^c$, $-C(O)NR^aOR^a$, $-C(NR^a)NR^cR^c$, $-C(NOH)R^a$, $-C(NOH)NR^cR^c$, $-OC(O)R^a$, $-OC(O)OR^a$, $-OC(O)NR^cR^c$, $-OC(NR^a)NR^cR^c$; arilo o arilalquilo (C_7-C_{20});

20

R^2 es fenilo sustituido con uno o más de los mismos o diferentes R^8 , o R^2 es un heteroarilo, opcionalmente sustituido con uno o más R^h , en el que cada R^h es independientemente =O, -OH, -alcoxi C_1-C_6 , -alquilo C_1-C_3 , haloalquiloxi (C_1-C_3), $-NR^cR^c$, halógeno, -haloalquilo C_1-C_3 , -CN, $-NO_2$, $-S(O)_2R^a$, $-S(O)_2OR^a$, $-S(O)_2NR^cR^c$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^cR^c$, arilo o arilalquilo (C_7-C_{20});

25

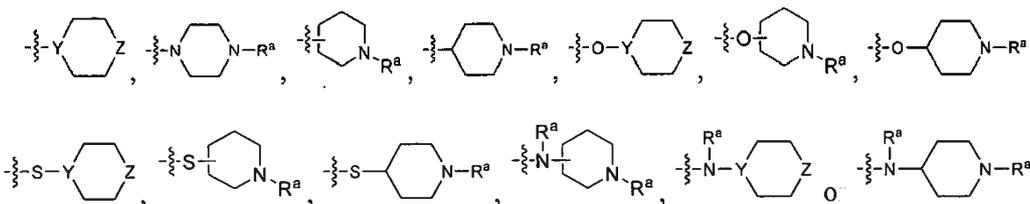
R^4 se selecciona entre el grupo que consiste en



30

en el que R^7 se selecciona entre el grupo que consiste en $-C(O)OR^a$ y $-C(O)NR^cR^c$; cada grupo R^8 , independientemente de los otros, se selecciona entre el grupo que consiste en R^8 , R^b , alquilo C_1-C_8 opcionalmente sustituido con uno o más R^3 y/o R^b , cicloalquilo C_3-C_8 opcionalmente sustituido con uno o más R^a y/o R^b , heterocicloalquilo que contiene de 3 a 12 átomos anulares, opcionalmente sustituido con uno o más R^a y/o R^b , alcoxi C_1-C_8 opcionalmente sustituido con uno o más R^3 y/o R^b , y $-O-(CH_2)_x-R^b$, donde x es de 1 - 6, un grupo de la fórmula

35

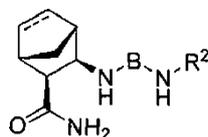


40

en la que Y se selecciona entre el grupo que consiste en CH y N, Z se selecciona entre el grupo que consiste en -C(H(R^a))- , $-CH_2-$, -O-, -S-, -N=, =N-, -NH-, -N(-(CH $_2$) $_y$ - R^a)-, -N(-(CH $_2$) $_y$ -C(O) R^a)-, -N(-(CH $_2$) $_y$ -S(O) $_2R^a$)-, -N(-(CH $_2$) $_y$ -S(O) $_2OR^a$)- y -N(-(CH $_2$) $_y$ -C(O)NR $^cR^c$)-, con la condición de que Y y Z no sean ambos simultáneamente CH y CH $_2$, respectivamente, morfolino, piperidinilo, N-alquil (C_1-C_6) piperidinilo, N-metil piperidinilo,

- 5 N-(4-piperidinil)piperidinilo, 4-(1-piperidinil)piperidinilo, 1-pirrolidinilpiperidinilo, 4-morfolinipiperidinilo, 4-(N-metil-1-piperazinil)piperidinilo, piperazinilo, N-alquil (C₁-C₆) piperazinilo, N-metilpiperazinilo, N-etil piperidinilo, N-etil piperazinilo, N-cicloalquilo piperazinilo, N-ciclohexil piperazinilo, pirrolidinilo, N-alquil pirrolidinilo, N-metil pirrolidinilo, diazepinilo, N-etil pirrolidinilo, N-alquilo azepinilo, N-metil azepinilo, N-etil azepinilo, homopiperazinilo, N-metil homopiperazinilo, N-etil homopiperazinilo, o imidazolilo;
- 10 cada R^a, independientemente de los otros, se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁-C₈, cicloalquilo C₃-C₁₀ puenteado o no puenteado, heterocicloalquilo puenteado o no puenteado que contiene de 3 a 12 átomos anulares, heteroarilo, arilo (C₆-C₁₄) y arilalquilo (C₇-C₂₀), en el que R^a está opcionalmente sustituido con uno o más R^f;
- 15 cada R^b, independientemente de los otros, se selecciona entre el grupo que consiste en =O, -OR^a, haloalquilo (C₁-C₃), =S, -SR^a, =NR^a, =NOR^a, -NR^cR^c, halógeno, -haloalquilo C₁-C₃, -CN, -NC, -OCN, -SCN, -NO, -NO₂, =N₂, -N₃, -S(O)R^a, -S(O)₂R^a, -S(O)₂OR^a, -S(O)NR^cR^c, -S(O)₂NR^cR^c, -OS(O)R^a, -OS(O)₂R^a, -OS(O)₂OR^a, -OS(O)₂NR^cR^c, -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -C(O)NR^cR^c, -C(O)NR^aOR^a, -C(NH)NR^cR^c, -C(NR^a)NR^cR^c, -C(NOH)R^a, -C(NOH)NR^cR^c, -OC(O)R^a, -OC(O)OR^a, -OC(O)NR^cR^c, -OC(NH)NR^cR^c y -OC(NR^a)NR^cR^c;
- 20 cada R^c es, independientemente de los otros, R^a o dos R^c que se unen al mismo átomo de nitrógeno tomado junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos, forman un grupo heterocicloalquilo que contiene de 5 a 8 átomos anulares, que opcionalmente incluyen de 1 a 3 grupos heteroatómicos adicionales seleccionados entre el grupo que consiste en -O-, -S-, -N(-(CH₂)_y-R^a)-, -N(-(CH₂)_y-C(O)R^a)-, -N(-(CH₂)_y-C(O)OR^a)-, -N(-(CH₂)_y-S(O)₂R^a)-, -N(-(CH₂)_y-S(O)₂OR^a)- y -N(-(CH₂)_y-C(O)NR^aR^a)-, donde y es de 0 - 6, en el que el heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más R^f; y
- 25 cada R^f es independientemente -alcoxi C₁-C₈, -alquilo C₁-C₈, -haloalquilo C₁-C₆, ciano, nitro, amino, (alquilo C₁-C₈)amino, di(alquilo C₁-C₈)amino, fenilo, bencilo, oxo o halógeno, o cualquiera de los dos R^f enlazados a los átomos adyacentes, tomados junto con los átomos a los que cada uno están unidos, forman un grupo cicloalquilo saturado o insaturado condensado o heterocicloalquilo saturado o insaturado condensado que contiene de 5 a 8 átomos anulares, en el que los grupos cicloalquilo y heterocicloalquilo formados están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos que cada uno de se selecciona independientemente entre halógeno, alquilo C₁-C₈, y fenilo.

2. El compuesto de la reivindicación 1 en el que R⁷ es -C(O)O(alquilo C₁-C₈) o -C(O)NH₂.
- 30 3. El compuesto de la reivindicación 2 en el que R⁷ es -C(O)NH₂.
4. El compuesto de la reivindicación 3 que es aproximadamente el 95 % o más del correspondiente diastereómero (1R, 2R, 3S, 4S) de fórmula estructural (XIIa):



- 35 5. El compuesto de la Reivindicación 1 que es

| |
|---|
| (2-exo,3-exo)-N4-(3-aminocarbonilbicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-il)-6,7-dimetoxi-N2-(3-hidroxi)fenil-2,4-quinazolin-diamina racémica; |
| (2-exo,3-exo)-N4-(3-aminocarbonilbicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-il)-N2-(3-hidroxi)fenil-2,4-quinazolin-diamina racémica; |
| (2-exo,3-exo)-N6-(3-aminocarbonilbicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-il)-N2-(3,4,5-trimetoxi)fenil-1H-purin-2,6-diamina racémica; |
| (2-exo,3-exo)-N6-(3-aminocarbonilbicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-il)-N2-[3-[2-(metilamino)-2-oxoetoxi]fenil]-1H-purin-2,6-diamina racémica; |
| (2-exo,3-exo)-N6-(3-aminocarbonilbicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-il)-N2-[3-(2-morfolin-4-il-etoxi)fenil]-1H-purin-2,6-diamina racémica; |
| (2-exo,3-exo)-N6-(3-aminocarbonilbicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-il)-N2-(3-aminosulfolil)fenil-1H-purin-2,6-diamina racémica; |
| (2-exo,3-exo)-N6-(3-aminocarbonilbicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-il)-N2-(3,4-dihidro-3-oxo-2H-1,4-benzoxazin-7-il)-1H-purin-2,6-diamina racémica; |
| (1R,2R,3S,4S)-N6-(3-Aminocarbonilbicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-il)-N2-(3-aminosulfonil)fenil-1H-purin-2,6-diamina; |
| (1R,2R,3S,4S)-N6-(3-Aminocarbonilbicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-il)-N2-(3-fluoro)fenil-1H-purin-2,6-diamina; |
| (1R,2R,3S,4S)-N6-(3-Aminocarbonilbicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-il)-N2-[3-[2-(metilamino)-2-oxoetoxi]fenil]-1H-purin-2,6-diamina; |

ES 2 562 428 T3

| |
|---|
| (1S,2S,3R,4R)-N6-(3-Aminocarbonilbiciclo[2.2.1]hept-5-en-2-il)-N2-[3-[2-(metilamino)-2-oxoetoxi]fenil]-1H-purin-2,6-diamina; |
| (1R,2R,3S,4S)-N6-(3-Aminocarbonilbiciclo[2.2.1]hept-5-en-2-il)-N2-[3-(2-morfolin-4-il-etoxi)fenil]-1H-purin-2,6-diamina; |
| (1S,2S,3R,4R)-N6-(3-Aminocarbonilbiciclo[2.2.1]hept-5-en-2-il)-N2-[3-(2-morfolin-4-il-etoxi)fenil]-1H-purin-2,6-diamina; |
| (1R,2R,3S,4S)-N6-(3-Aminocarbonilbiciclo[2.2.1]hept-5-en-2-il)-N2-(3-aminosulfonil-4-metil)fenil-1H-purin-2,6-diamina; |
| (2-exo,3-exo)-N6-(3-aminocarbonilbiciclo[2.2.1]hept-5-en-2-il)-N2-(3-metil)fenil-1H-purin-2,6-diamina racémica; |
| (2-exo,3-exo)-N6-(3-aminocarbonilbiciclo[2.2.1]hept-5-en-2-il)-N2-(3-metoxi)fenil-1H-purin-2,6-diamina racémica; |
| (2-exo,3-exo)-N6-(3-aminocarbonilbiciclo[2.2.1]hept-5-en-2-il)-N2-(3-trifluorometoxi)fenil-1H-purin-2,6-diamina racémica; |
| (2-exo,3-exo)-N6-(3-aminocarbonilbiciclo[2.2.1]hept-5-en-2-il)-N2-[3-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]-1H-purin-2,6-diamina racémica; |
| (2-exo,3-exo)-N6-(3-aminocarbonilbiciclo[2.2.1]hept-5-en-2-il)-N2-(4-cianometil)fenil-1H-purin-2,6-diamina racémica; |
| (2-exo,3-exo)-N6-(3-aminocarbonilbiciclo[2.2.1]hept-5-en-2-il)-N2-(1H-indazol-6-il)-1H-purin-2,6-diamina racémica; |
| (2-exo,3-exo)-N6-(3-aminocarbonilbiciclo[2.2.1]hept-5-en-2-il)-N2-(3-aminocarbonil)fenil-1H-purin-2,6-diamina racémica; |
| (2-exo,3-exo)-N6-(3-aminocarbonilbiciclo[2.2.1]hept-5-en-2-il)-N2-(1H-indol-5-il)-1H-purin-2,6-diamina racémica; |
| (2-exo,3-exo)-N6-(3-aminocarbonilbiciclo[2.2.1]hept-5-en-2-il)-N2-(3-hidroxi)fenil-1H-purin-2,6-diamina racémica; |
| (2-exo,3-exo)-N6-(3-aminocarbonilbiciclo[2.2.1]hept-5-en-2-il)-N2-(1,3-benzodioxol-5-il)-1H-purin-2,6-diamina racémica; |
| (2-exo,3-exo)-N6-(3-aminocarbonilbiciclo[2.2.1]hept-5-en-2-il)-N2-(4-piperidin)fenil-1H-purin-2,6-diamina racémica; |
| (2-exo,3-exo)-N6-(3-aminocarbonilbiciclo[2.2.1]hept-5-en-2-il)-N2-(3-fluoro)fenil-1H-purin-2,6-diamina racémica; |
| (2-exo,3-exo)-N6-(3-aminocarbonilbiciclo[2.2.1]hept-5-en-2-il)-N2-(3,4-difluoro)fenil-1H-purin-2,6-diamina racémica; |
| (2-exo,3-exo)-N6-(3-aminocarbonilbiciclo[2.2.1]hept-5-en-2-il)-N2-(3-isopropoxi)fenil-1H-purin-2,6-diamina racémica; |
| (2-exo,3-exo)-N6-(3-aminocarbonilbiciclo[2.2.1]hept-5-en-2-il)-N2-(3-metiltio)fenil-1H-purin-2,6-diamina racémica; |
| (2-exo,3-exo)-N6-(3-aminocarbonilbiciclo[2.2.1]hept-5-en-2-il)-N2-(3-etoxi)fenil-1H-purin-2,6-diamina racémica; |
| (2-exo,3-exo)-N6-(3-aminocarbonilbiciclo[2.2.1]hept-5-en-2-il)-N2-[(4-fluoro-3-metil)fenil]-1H-purin-2,6-diamina racémica; |
| (2-exo,3-exo)-N6-(3-aminocarbonilbiciclo[2.2.1]hept-5-en-2-il)-N2-[4-(4-piridinilmetil)fenil]-1H-purin-2,6-diamina racémica; |
| (2-exo,3-exo)-N6-(3-aminocarbonilbiciclo[2.2.1]hept-5-en-2-il)-N2-(3-fluoro-4-methy)fenil-1H-purin-2,6-diamina racémica; |
| (2-exo,3-exo)-N6-(3-aminocarbonilbiciclo[2.2.1]hept-5-en-2-il)-N2-(1H-indol-4-il)-1H-purin-2,6-diamina racémica; |
| (2-exo,3-exo)-N6-(3-aminocarbonilbiciclo[2.2.1]hept-5-en-2-il)-N2-(2-metoxi)fenil-1H-purin-2,6-diamina racémica; |
| (2-exo,3-exo)-N6-(3-aminocarbonilbiciclo[2.2.1]hept-5-en-2-il)-N2-(3-metoxi)fenil-1H-purin-2,6-diamina racémica; |
| (2-exo,3-exo)-N6-(3-aminocarbonilbiciclo[2.2.1]hept-5-en-2-il)-N2-(3,5-dimetoxi)fenil-1H-purin-2,6-diamina racémica; |
| (2-exo,3-exo)-N6-(3-aminocarbonilbiciclo[2.2.1]hept-5-en-2-il)-N2-(3-aminosulfonil-4-metoxi)fenil-1H-purin-2,6-diamina racémica; |
| (2-exo,3-exo)-N6-[3-(dimetilamino)carbonilbiciclo[2.2.1]hept-5-en-2-il)]-N2-(3-isopropoxi)fenil-1H-purin-2,6-diamina racémica; |
| (2-exo,3-exo)-N6-[3-(dimetilamino)carbonilbiciclo[2.2.1]hept-5-en-2-il)]-N2-(3-metil)fenil-1H-purin-2,6-diamina racémica; |
| (2-exo,3-exo)-N6-[3-(dimetilamino)carbonilbiciclo[2.2.1]hept-5-en-2-il)]-N2-(3-metoxi)fenil-1H-purin-2,6-diamina racémica; |
| (2-exo,3-exo)-N6-[3-(dimetilamino)carbonilbiciclo[2.2.1]hept-5-en-2-il)]-N2-(3-metiltio)fenil-1H-purin-2,6-diamina |

| |
|---|
| racémica; |
| (2-exo,3-exo)-N6-[3-(dimetilamino)carbonilbiciclo[2.2.1]hept-5-en-2-il]-N2-(3-aminosulfonil)fenil-1H-purin-2,6-diamina racémica; |
| (2-exo,3-exo)-N6-[3-(dimetilamino)carbonilbiciclo[2.2.1]hept-5-en-2-il]-N2-(4-piperidin)fenil-1H-purin-2,6-diamina racémica; |
| (2-exo,3-exo)-N6-[3-(dimetilamino)carbonilbiciclo[2.2.1]hept-5-en-2-il]-N2-[4-(4-piridinilmetil)fenil]-1H-purin-2,6-diamina racémica; |
| (1R,2R,3S,4S)-N6-(3-Aminocarbonilbiciclo[2.2.1]hept-5-en-2-il)-N2-(1H-indol-5-il)-1H-purin-2,6-diamina; |
| (1R,2R,3S,4S)-N6-(3-Aminocarbonilbiciclo[2.2.1]hept-5-en-2-il)-N2-[4-(4-piridinilmetil)fenil]-1H-purin-2,6-diamina; |
| (2-exo,3-exo)-N6-(3-aminocarbonilbiciclo[2.2.1]hept-5-en-2-il)-N2-[4-(4-morfolinil)fenil]-1H-purin-2,6-diamina racémica; |
| (2-exo,3-exo)-N6-(3-aminocarbonilbiciclo[2.2.1]hept-5-en-2-il)-N2-(2-metil-1H-indol-5-il)-1H-purin-2,6-diamina racémica; |
| (2-exo)-N6-(biciclo[2.2.1]hept-2-il)-N2-(3-metil)fenil-1H-purin-2,6-diamina racémica; |
| (2-exo,3-exo)-N6-(3-aminocarbonilbiciclo[2.2.1]hept-5-en-2-il)-N2-(3-aminocarbonil-1H-indol-5-il)-1H-purin-2,6-diamina racémica; |
| (2-exo)-N6-(biciclo[2.2.1]hept-2-il)-N2-(3-isopropoxi)fenil-1H-purin-2,6-diamina racémica; |
| (2-exo)-N6-(biciclo[2.2.1]hept-2-il)-N2-(3-metoxi)fenil-1H-purin-2,6-diamina racémica; |
| (2-exo)-N6-(biciclo[2.2.1]hept-2-il)-N2-(3-aminosulfonil)fenil-1H-purin-2,6-diamina racémica; |
| (2-exo)-N6-(biciclo[2.2.1]hept-2-il)-N2-(4-piperidin)fenil-1H-purin-2,6-diamina racémica; |
| (2-exo)-N6-(biciclo[2.2.1]hept-2-il)-N2-[4-(4-piridinilmetil)fenil]-1H-purin-2,6-diamina racémica; |
| (2-exo)-N6-(biciclo[2.2.1]hept-2-il)-N2-(1H-indol-5-il)-1H-purin-2,6-diamina racémica; |
| (2-exo,3-exo)-N4-(3-aminocarbonilbiciclo[2.2.1]hept-5-en-2-il)-N2-(3-metil)fenil-1H-pirrol[2,3-d]pirimidin-2,4-diamina racémica; |
| (2-exo,3-exo)-N4-(3-aminocarbonilbiciclo[2.2.1]hept-5-en-2-il)-N2-(1H-indol-5-il)-1H-pirrol[2,3-d]pirimidin-2,4-diamina racémica; |
| (2-exo,3-exo)-N4-(3-aminocarbonilbiciclo[2.2.1]hept-5-en-2-il)-N2-(3-aminosulfonil)fenil-1H-pirrol[2,3-d]pirimidin-2,4-diamina racémica; |
| (2-exo,3-exo)-N4-(3-aminocarbonilbiciclo[2.2.1]hept-5-en-2-il)-N2-(4-piperidin)fenil-1H-pirrol[2,3-d]pirimidin-2,4-diamina racémica; |
| (2-exo,3-exo)-N4-(3-aminocarbonilbiciclo[2.2.1]hept-5-en-2-il)-N2-[4-(4-morfolinil)fenil]-1H-pirrol[2,3-d]pirimidin-2,4-diamina racémica; |
| (2-exo,3-exo)-N4-(3-aminocarbonilbiciclo[2.2.1]hept-5-en-2-il)-N2-[4-(4-piridinilmetil)fenil]-1H-pirrol[2,3-d]pirimidin-2,4-diamina racémica; |
| (2-exo,3-exo)-N6-(3-aminocarbonilbiciclo[2.2.1]hept-2-il)-N2-(3-metil)fenil-1H-purin-2,6-diamina racémica; |
| (2-exo,3-exo)-N6-(3-aminocarbonilbiciclo[2.2.1]hept-2-il)-N2-(1H-indol-5-il)-1H-purin-2,6-diamina racémica; |
| (2-exo,3-exo)-N6-(3-aminocarbonilbiciclo[2.2.1]hept-2-il)-N2-[4-(4-morfolinil)fenil]-1H-purin-2,6-diamina racémica; |
| (2-exo,3-exo)-N6-(3-aminocarbonilbiciclo[2.2.1]hept-2-il)-N2-(4-piperidin)fenil-1H-purin-2,6-diamina racémica; |
| (2-exo,3-exo)-N4-(3-aminocarbonilbiciclo[2.2.1]hept-5-en-2-il)-N2-[4-(1,1-dimetiletil)fenil]-1H-pirrol[2,3-d]pirimidin-2,4-diamina racémica; |
| (2-exo,3-exo)-N4-(3-aminocarbonilbiciclo[2.2.1]hept-5-en-2-il)-N2-[3-[2-(metilamino)-2-oxoetoxi]fenil]-1H-pirrol[2,3-d]pirimidin-2,4-diamina racémica; |
| (2-exo,3-exo)-N4-(3-aminocarbonilbiciclo[2.2.1]hept-5-en-2-il)-N2-(4-fenilmetil)fenil-1H-pirrol[2,3-d]pirimidin-2,4-diamina racémica; |
| (2-exo,3-exo)-N4-(3-aminocarbonilbiciclo[2.2.1]hept-5-en-2-il)-N2-(3-isopropoxi)fenil-1H-pirrol[2,3-d]pirimidin-2,4-diamina racémica; |
| (2-exo,3-exo)-N4-(3-aminocarbonilbiciclo[2.2.1]hept-5-en-2-il)-N2-(2,3-dihidro-1-metilsulfonil-1H-indol-5-il)-1H-pirrol[2,3-d]pirimidin-2,4-diamina racémica; |

| |
|--|
| 3-(2-(4-(4-ciclohexilpiperazin-1-carbonil)fenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxamida; |
| 3-(2-(3-fluoro-4-(4-(4-metilpiperazin-1-il)piperidin-1-il)fenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxamida; |
| 3-(2-(4-(1,4'-bipiperidin-1'-il)-3-fluorofenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxamida; |
| 3-(2-(3-fluoro-4-(4-metil-1,4'-bipiperidin-1'-il)fenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxamida; |
| 3-(2-(4-(4-(biciclo[3.3.1]nonan-9-il)piperazin-1-il)fenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxamida; |
| 3-(2-(3-fluoro-4-(4-morfolinpiperidin-1-il)fenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxamida; |
| 3-(2-(4-((R)-3-(dimetilamino)pirrolidina-1-carbonil)fenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxamida; |
| 3-(2-(4-(4-(8-metil-8-aza-biciclo[3.2.1]octan-3-il)piperazin-1-il)fenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxamida; |
| 3-(2-(3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-7-ilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxamida; |
| 3-(2-(4-(2-(ciclooctil(metil)amino)etoxi)fenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxamida; |
| 3-(2-(4-(1-(biciclo[2.2.1]heptan-2-il)piperidin-4-il)fenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxamida; |
| 3-(2-(4-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)fenilamino)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-ilamino)biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxamida; |
| 3-(6-bencil-4-(4-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)fenilamino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2-ilamino)biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxamida; |
| (2S,3R)-3-(2-(4-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)fenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxamida; |
| (2S,3R)-3-(2-(4-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)fenilamino)tieno[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxamida; |
| (2S,3R)-3-(1-bencil-6-(4-(2-(pirrolidin-1-y))etoxi)fenilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ilamino)biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxamida; |
| 3-(2-(4-((R)-1-metilpiperidin-3-ilo)fenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxamida; |
| 3-(2-(3-fluoro-4-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)fenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxamida; |
| 3-(2-(4-(4-ciclohexilpiperazin-1-il)-3-fluorofenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxamida; |
| 3-(2-(3-fluoro-4-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)fenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxamida; |
| 3-(2-(3-fluoro-4-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)fenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxamida; |
| 3-(2-(3-fluoro-4-(4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)fenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxamida; |
| 3-(2-(3-fluoro-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxamida; |
| (1S,2R,3S,5R)-N,2,6,6-tetrametil-2-(2-(4-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)fenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)biciclo[3.1.1]heptano-3-carboxamida; |
| (1S,2R,3S,5R)-2-(2-(4-(4-ciclohexilpiperazin-1-il)fenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)-N,2,6,6-tetrametilbiciclo[3.1.1]heptano-3-carboxamida; |
| (2S,3R)-3-(2-(4-(4-metilpiperazin-1-carbonil)fenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2- |

| |
|--|
| carboxamida; |
| (2S,3R)-3-(2-(4-((S)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)fenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxamida; |
| (2S,3S)-3-(2-(4-((R)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)fenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxamida; |
| (2S,3R)-3-(2-(3-fluoro-4-(5-metil-2,5-diaza-biciclo[2.2.1]heptan-2-il)fenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxamida; |
| (2S,3R)-3-(2-(4-(2-metil-2-(pirrolidin-1-il)propoxi)fenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxamida; |
| (2S,3R)-3-(2-(4-(2-(ciclopentil(metil)amino)etoxi)fenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxamida; |
| (2S,3R)-3-(2-(4-(4-(dietilamino)piperidin-1-il)-3-fluorofenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxamida; |
| (2S,3R)-3-(2-(3-fluoro-4-(4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)fenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxamida; |
| (2S,3R)-3-(2-(4-(4-(2-amino-2-oxoetil)piperazin-1-il)fenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxamida; |
| etil 4-(4-(4-((2R,3S)-3-carbamoilbiciclo[2.2.1]hept-5-en-2-ilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-2-ilamino)-2-fluorofenil)piperazin-1-arboxilate; |
| (2S,3R)-3-(2-(3-fluoro-4-(4-metil-1,4'-bipiperidin-1'-il)fenilamino)-6-(trifluorometil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxamida; |
| (2S,3R)-3-(2-(4-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)fenilamino)-6-(trifluorometil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxamida; |
| (2S,3R)-3-(2-(4-(4-ciclohexilpiperazin-1-carbonil)fenilamino)-6-(trifluorometil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxamida; |
| (2S,3R)-3-(6-cloro-2-(4-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)fenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxamida; |
| (2S,3R)-3-(6-cloro-2-(4-(4-ciclohexilpiperazin-1-carbonil)fenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxamida; |
| (2S,3R)-3-(6-cloro-2-(3-fluoro-4-(4-metil-1,4'-bipiperidin-1'-il)fenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxamida; |
| (2-exo,3-exo)-N4-(3-aminocarbonilbiciclo[2.2.1]hept-5-en-2-il)-N2-(3-metil-4-(2-(1-pirrolidinil)etoxi)fenil)-2,4-quinazolin-diamina racémica; |
| (2-exo,3-exo)-N4-(3-aminocarbonilbiciclo[2.2.1]hept-5-en-2-il)-N2-(3-cloro-4-(2-(1-pirrolidinil)etoxi)fenil)-2,4-quinazolin-diamina racémica; |
| (2-exo,3-exo)-N4-(3-aminocarbonilbiciclo[2.2.1]hept-5-en-2-il)-N2-[(4'-ciano[1,1'-bifenil]-4-il)]-1H-pirrol[2,3-d]pirimidin-2,4-diamina racémica; |
| (2-exo,3-exo)-N4-(3-aminocarbonilbiciclo[2.2.1]hept-5-en-2-il)-N2-(3-morfolin-4-il-metilfenil)-1H-pirrol[2,3-d]pirimidin-2,4-diamina racémica; |
| (2-exo,3-exo)-N4-(3-aminocarbonilbiciclo[2.2.1]hept-5-en-2-il)-N2-(3-N,N-dietil-aminocarbonil-fenil)-1H-pirrol[2,3-d]pirimidin-2,4-diamina racémica; |
| (2-exo,3-exo)-N4-(3-aminocarbonilbiciclo[2.2.1]hept-5-en-2-il)-N2-[3-(4-piridinilmetoxi)]fenil-1H-pirrol[2,3-d]pirimidin-2,4-diamina racémica; |
| (2-exo,3-exo)-N6-(3-aminocarbonilbiciclo[2.2.1]hept-5-en-2-il)-N2-[3-(4-piridinilmetoxi)]fenil-1H-purin-2,6-diamina racémica; |
| (2-exo,3-exo)-N4-(3-aminocarbonilbiciclo[2.2.1]hept-5-en-2-il)-N2-[3-(3-piridinilmetoxi)]fenil-1H-pirrol[2,3-d]pirimidin-2,4-diamina racémica; |
| (2-exo,3-exo)-N6-(3-aminocarbonilbiciclo[2.2.1]hept-5-en-2-il)-N2-[3-(3-piridinilmetoxi)fenil]-1H-purin-2,6-diamina racémica; |
| (2-exo,3-exo)-N4-(3-aminocarbonilbiciclo[2.2.1]hept-5-en-2-il)-N2-[4-(N-metoxi)-aminocarbonil-metilfenil]-1H- |

| |
|---|
| pirrol[2,3-d]pirimidin-2,4-diamina racémica; |
| (2-exo,3-exo)-N6-(3-aminocarbonilbiciclo[2.2.1]hept-5-en-2-il)-N2-[4-(N-metoxi)-aminocarbonil-metilfenil]-1H-purin-2,6-diamina racémica; |
| (2-exo,3-exo)-N4-(3-aminocarbonilbiciclo[2.2.1]hept-5-en-2-il)-N2-[3-(N-metoxi)-aminocarbonil-metilfenil]-1H-pirrol[2,3-d]pirimidin-2,4-diamina racémica; |
| (2-exo,3-exo)-N6-(3-aminocarbonilbiciclo[2.2.1]hept-5-en-2-il)-N2-[3-(N-metoxi)-aminocarbonil-metilfenil]-1H-purin-2,6-diamina racémica; |
| (2-exo,3-exo)-N4-(3-hidrazidabiciclo[2.2.1]hept-2-il)-N2-(metoxifenil)-1H-pirrol[2,3-d]pirimidin-2,4-diamina racémica; |
| (2-exo,3-exo)-N4-(3-etoxicarbonilbiciclo[2.2.1]hept-5-en-2-il)-N2-(3-metoxifenil)-1H-pirrol[2,3-d]pirimidin-2,4-diamina racémica; |
| (2-exo,3-exo)-N4-(N-metoxi-3-aminocarbonilbiciclo[2.2.1]hept-5-en-2-il)-N2-(3-metoxifenil)-1H-pirrol[2,3-d]pirimidin-2,4-diamina racémica; |
| (2-exo,3-exo)-N6-(3-aminocarbonilbiciclo[2.2.1]hept-5-en-2-il)-N2-[4-[2-(1-pirrolidinil)etoxi]fenil]-1H-purin-2,6-diamina racémica; |
| (2-exo,3-exo)-N6-(3-aminocarbonilbiciclo[2.2.1]hept-5-en-2-il)-N2-[3-cloro-4-[2-(1-pirrolidinil)etoxi]fenil]-1H-purin-2,6-diamina racémica; |
| (2-exo,3-exo)-N6-(3-aminocarbonilbiciclo[2.2.1]hept-5-en-2-il)-N2-[3-fluoro-4-[2-(1-pirrolidinil)etoxi]fenil]-1H-purin-2,6-diamina racémica; |
| (2-exo,3-exo)-7-metil-N4-(3-aminocarbonilbiciclo[2.2.1]hept-5-en-2-il)-N2-[4-metoxifenil]-tieno[3,2-d]pirimidin-2,4-diamina racémica; |
| (2-exo,3-exo)-7-metil-N4-(3-aminocarbonilbiciclo[2.2.1]hept-5-en-2-il)-N2-[(3,4,5-trimetoxifenil)-tieno[3,2-d]pirimidin-2,4-diamina racémica; |
| (2-exo,3-exo)-7-metil-N4-(3-aminocarbonilbiciclo[2.2.1]hept-5-en-2-il)-N2-[1H-indol-5-il]-tieno[3,2-d]pirimidin-2,4-diamina racémica; |
| (2-exo,3-exo)-7-metil-N4-(3-aminocarbonilbiciclo[2.2.1]hept-5-en-2-il)-N2-[4-[2-(1-pirrolidinil)etoxi]fenil]-tieno[3,2-d]pirimidin-2,4-diamina racémica; |
| (2-exo,3-exo)-7-metil-N4-(3-aminocarbonilbiciclo[2.2.1]hept-5-en-2-il)-N2-[3-fluoro-4-[2-(1-pirrolidinil)etoxi]fenil]-tieno[3,2-d]pirimidin-2,4-diamina racémica; o |
| (2-exo,3-exo)-7-metil-N4-(3-aminocarbonilbiciclo[2.2.1]hept-5-en-2-il)-N2-(4-aminosulfonil)fenil-tieno[3,2-d]pirimidin-2,4-diamina. |

6. Una composición que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-5 y un vehículo, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable.
- 5 7. Un método *in vitro* para inhibir una actividad de una proteína cinasa, que comprende poner en contacto la proteína cinasa con un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-5.
8. El método de la reivindicación 7 en el que la proteína cinasa es una JAK cinasa, Axl cinasa, o Syk cinasa.
- 10 9. Un compuesto o composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-5 para su uso en el tratamiento o prevención de una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en reacciones alérgicas o de hipersensibilidad atópicas o anafilácticas, alergias, cicatrización de bajo grado, enfermedades asociadas con la destrucción de tejidos, enfermedades asociadas con la inflamación de tejidos, inflamación y cicatrización.
- 15 10. El compuesto o composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 9, en el que las alergias se seleccionan entre conjuntivitis alérgica, rinitis alérgica, asma atópica, dermatitis atópica y alergias alimentarias.
11. El compuesto o composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 9, en el que la cicatrización de bajo grado es escleroderma, fibrosis aumentada, queloides, cicatrices post-quirúrgicas, fibrosis pulmonar, espasmos vasculares, migraña, lesión de reperusión o después del infarto de miocardio.
- 20 12. El compuesto o composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 9, en el que la destrucción de tejidos es de EPOC, cardiobronquitis o después del infarto de miocardio.

13. El compuesto o composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 9, en el que la enfermedad asociada con la inflamación de tejidos se selecciona entre el grupo que consiste en síndrome del colon irritable, colon espástico y enfermedad inflamatoria del intestino.
- 5 14. Un compuesto o una composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-5 para su uso en el tratamiento o prevención de una enfermedad autoinmunitaria seleccionada entre el grupo que consiste en tiroiditis de Hashimoto, anemia hemolítica autoinmune, gastritis atrófica autoinmunitaria o anemia perniciosa, encefalomiелitis autoinmunitaria, orquitis autoinmunitaria, enfermedad de Goodpasture, trombocitopenia autoinmunitaria, oftalmia simpática, miastenia grave, enfermedad de Graves, cirrosis biliar primaria, hepatitis agresiva crónica, colitis ulcerosa,
- 10 glomerulopatía membranosa, lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, síndrome de Sjögren, síndrome de Reiter, polimiositis-dermatomiositis, esclerosis sistémica, poliarteritis nodosa, esclerosis múltiple y penfigoide bulloso.
15. Un compuesto o una composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-5 para su uso en el tratamiento o prevención de una enfermedad seleccionada entre el grupo que consiste en tumores sólidos, incluyendo de mama, renal, endometrial, ovárico, tiroides, carcinoma no microcítico de pulmón y melanoma uveal, tumores líquidos, incluyendo leucemias y linfomas, endometriosis, enfermedad o lesión vascular incluyendo restenosis, aterosclerosis y trombosis, psoriasis, insuficiencia visual debido a degeneración macular, retinopatía diabética y retinopatía del prematuro, enfermedad renal, incluyendo glomerulonefritis; retinopatía diabética y rechazo de trasplante renal, artritis reumatoide, artrosis y cataratas.
- 15