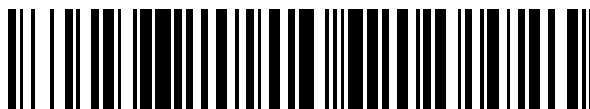


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 617 622**

51 Int. Cl.:

C07D 451/00 (2006.01)
C07D 451/04 (2006.01)
C07D 487/08 (2006.01)
C07D 491/08 (2006.01)
C07D 519/00 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **13.02.2009** **PCT/US2009/034159**
 87 Fecha y número de publicación internacional: **20.08.2009** **WO2009103032**
 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.02.2009** **E 09710734 (6)**
 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.12.2016** **EP 2265607**

54 Título: **Compuestos de pirimidin-2-amina y su uso como inhibidores de JAK cinasas**

30 Prioridad:

15.02.2008 US 29265
21.03.2008 US 38672
06.11.2008 US 112046

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
19.06.2017

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

BHAMIDIPATI, SOMASEKHAR;
CLOUGH, JEFFREY;
ARGADE, ANKUSH;
SINGH, RAJINDER;
MARKOVTSOV, VADIM;
DING, PINGYU;
YU, JIAXIN;
ATUEGBU, ANDY;
HONG, HUI;
DARWISH, IHAB y
THOTA, SAMBIAH

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 617 622 T3

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

DESCRIPCIÓN

Compuestos de pirimidin-2-amina y su uso como inhibidores de JAK cinasas

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a compuestos, o sales farmacéuticamente aceptable de los mismos, y a composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos o sales que son útiles como moduladores de la ruta de JAK o como inhibidores de las JAK cinasas, particularmente de JAK2. También se describen métodos para usar los compuestos o las sales farmacéuticamente aceptables y las composiciones farmacéuticas de los mismos en el tratamiento de enfermedades y afecciones asociadas con la actividad de JAK.

Antecedentes de la invención

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

25 Las JAK cinasas (JAnus cinasas) son una familia de proteína tirosina cinasas citoplasmáticas que incluyen JAK1, JAK2, JAK3 y TYK2. Cada una de las cinasas JAK es selectiva para los receptores de determinadas citocinas, aunque múltiples JAK cinasas 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 e 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 a 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 trans-fosforilación de los restos de tirosina en la JAK cinasa. Esta trans-fosforilación da como resultado la activación de la JAK cinasa.

Las JAK cinasas fosforiladas 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.

Tal como se ha descrito anteriormente, las JAK son componentes cruciales de diversas rutas de transducción de señales que rigen importantes funciones celulares, incluyendo la supervivencia, proliferación, diferenciación y apoptosis celular. La interferencia con la actividad de JAK puede dar lugar a la pérdida de una vía de transducción de señales vital, interrumpiendo de este modo los procesos celulares normales necesarios para la supervivencia celular. Por lo tanto, es importante inhibir de manera selectiva las JAK particulares que están implicadas en diversas patologías.

JAK2 se asocia con receptores de citocinas y es esencial para la transducción de señales mediando la fosforilación de tirosinas. La actividad de JAK2 está regulada por una serie de interacciones, que comienzan con la unión a dominios específicos en los receptores, la supresión de la activación por el dominio de pseudocinasa, y la necesidad de fosforilación en el bucle de activación. Estudios recientes han vinculado la desregulación de la actividad de JAK2 cinasa por translocaciones cromosómicas en tumores hematopoyéticos y mutaciones dentro del dominio de pseudocinasa con un espectro de enfermedades mieloproliferativas (Ihle, J N et al., Current Opinion in Genetics and Development (2007) 17:1, 8-14).

Además, se ha sugerido que JAK2 está implicado en la regulación positiva de la actividad del promotor de angiotensinógeno en la hipertrofia y la isquemia (Mascareno E, et al. (2000) Mol. Cell. Biochem., 212:171-175; y Mascareno E, et al. (2001) Circulation, 104:1). Una trifostina particular, AG490, inhibe de manera selectiva a JAK2 y

se ha propuesto para tratar el cáncer (Meydan N, et al. (1996) *Nature*, 379:645). Se ha sugerido que la administración de trifostina AG490 proporciona cardioprotección a los corazones sometidos a isquemia/reperfusión (Mascareno E, et al. (2000) *Mol. Cell. Biochem.*, 212:171 y Mascareno E, et al. (2001) *Circulation*, 104:1). TG101209, un compuesto selectivo de JAK2, ha demostrado recientemente ser eficaz para inhibir mutaciones en trastornos mieloproliferativos (Pardanani A, et al. (2007) *Leukemia*, 1-11).

JAK3, en particular, se ha implicado 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).

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. JAK-3, 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 se contempla que es terapéuticamente útil el uso como diana de la ruta de JAK o la modulación de las JAK cinasas, en particular de JAK3, incluyen leucemia, linfoma, rechazo de trasplantes (por ejemplo, rechazo de trasplante de islotes pancreáticos), afecciones por trasplante de médula ósea (por ejemplo, enfermedad de injerto contra hospedador), enfermedades autoinmunes (por ejemplo, RA, la diabetes de tipo I), y la inflamación (por ejemplo, asma, reacciones alérgicas). Las afecciones que puedan beneficiar la inhibición de JAK2 se discuten en más detalle más adelante.

En vista de las numerosas afecciones que se contempla que puedan beneficiarse del tratamiento que implique la modulación de la ruta de JAK, es inmediatamente evidente que los nuevos compuestos que modulan las rutas de JAK y los métodos para usar estos compuestos proporcionarían beneficios terapéuticos sustanciales a una gran diversidad de pacientes.

Divulgaciones relacionadas

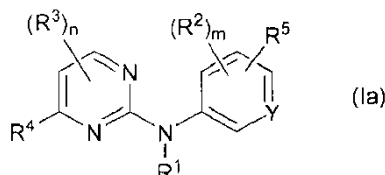
Las patentes y solicitudes de patente relacionadas con la modulación de la ruta de JAK incluyen: las Patentes de los Estados Unidos N.º 5728536; 6080747; 6080748; 6133305; 6177433; 6210654; 6313130; 6316635; 6433018; 6486185; 6506763; 6528509; 6593357; 6608048; 6610688; 6635651; 6677368; 6683082; 6696448; 6699865; 6777417; 6784195; 6825190; 6506763; 6784195; 6528509; 6608048; 7105529; 6699865; 6825190; 6815439; 6949580; 7056944; 6998391; 7074793; 6969760; las Publicaciones de Solicitud de Patente de los Estados Unidos N.º 2001/0007033 A1; 2002/0115173 A1; 2002/0137141 A1; 2003/0236244 A1; 2004/0102455 A1; 2004/0142404 A1; 2004/0147507 A1; y 2004/0214817 A1; y las Solicitudes de Patente Internacionales Publicadas n.º WO 95/03701A1; WO 99/15500A1; WO 00/00202A1; WO 00/10981A1; WO 00/47583A1; WO 00/51587A2; WO 00/55159A2; WO 01/42246A2; WO 01/45641A2; WO 01/52892A2; WO 01/56993A2; WO 01/57022A2; WO 01/72758A1; WO 02/00661A1; WO 02/43735A1; WO 02/48336A2; WO 02/060492A1; WO 02/060927A1; WO 02/096909A1; WO 02/1102800A1; WO 03/020698A2; WO 03/048162A1; WO 03/101989A1; WO 2004/016597A2; WO 2004/041789A1; WO 2004/041810A1; WO 2004/041814A1; WO 2004/046112A2; WO 2004/046120A2; WO 2004/047843A1; WO 2004/058749A1; WO 2004/058753A1; WO 2004/085388A2; WO 2004/092154A1; WO 2005/009957A1; WO 2005/016344A1; WO 2005/028475A2; WO 2005/033107A1; WO 2007/089768; y WO2004/041810.

Los documentos WO 2008/003766, WO 2007/053776, y WO 2007/042786 divulgan derivados de pirimidina para su uso en el tratamiento de enfermedades mediadas por cinasas; el documento WO 2004/005282 describe derivados de pirimidina para el tratamiento de enfermedades proliferativas; Paul et al., *J. Med. Chem.* 1993, 36, 2716 a 2725 describe pirimidinaminas como inhibidores de la liberación de mediadores.

Sumario de la invención

La presente invención se refiere a compuestos de 2-pirimidinamina, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, y a composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, para su uso en el tratamiento de afecciones en las que la modulación de la ruta de JAK o la inhibición de las JAK cinasas, particularmente de JAK2, puede ser terapéuticamente útil.

Por consiguiente, en un aspecto, esta invención se refiere a compuestos de fórmula (Ia):



o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en la que:

n es 0, 1 o 2;

m es 0, 1 o 2;

Y se selecciona entre el grupo que consiste en $=C(R^6)_2$ y $=N-$;

R^1 se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, haloalquilo, haloalqueno, haloalquino, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalqueno opcionalmente sustituido, cicloalquilalquino opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, aralqueno opcionalmente sustituido, aralquino opcionalmente sustituido, $-R^8-C(O)OR^6$, $-R^9-N(R^6)R^7$ y $-R^9-OR^6$;

cada R^2 , cuando está presente, se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilo opcionalmente sustituido, halo, ciano y $-OR^6$;

cada R^3 , cuando está presente, se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, halo y haloalquilo;

R^4 se selecciona entre el grupo que consiste en arilo y heteroarilo, donde el arilo y el heteroarilo están cada uno independientemente sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en oxo, alquilo, halo, haloalquilo, ciano, *N*-heterociclilo, *N*-heteroarilo, arilo, $-R^8-OR^{6a}$, $-R^8-S(O)_pR^{6a}$ (donde p es 0, 1 o 2), $-R^8-C(O)R^{6a}$, $-R^8-C(O)OR^{6a}$, $-R^8-C(O)N(R^{6a})R^{7a}$, $-R^8-N(R^{6a})R^{7a}$, $-R^8-N(R^{6a})-R^9-N(R^{6a})R^{7a}$, $-R^8-N(R^{6a})-R^9-OR^{7a}$, $-R^8-N(R^{6a})C(O)R^{7a}$, $-R^8-N(R^{6a})S(O)_2R^{7a}$, $-R^8-N(R^{6a})C(O)-R^8-N(R^{6a})R^{7a}$, y $-R^8-N(R^{6a})-R^9-N(R^{6a})S(O)_2R^{7a}$, donde cada R^{6a} y R^{7a} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y aralquilo opcionalmente sustituido, y donde el *N*-heterociclilo, el *N*-heteroarilo y el arilo están cada uno independientemente sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en $-C(O)R^6$, $-R^8-N(R^6)R^7$, $-R^8-C(O)N(R^6)R^7$, alquilo, halo y arilo opcionalmente sustituido;

R^5 es un *N*-heterociclilo, en el que un átomo de nitrógeno en el *N*-heterociclilo está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en alquilo, alqueno, alquino, haloalquilo, haloalqueno, haloalquino, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, aralqueno opcionalmente sustituido, aralquino opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalqueno opcionalmente sustituido, cicloalquilalquino opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, heterocicilalqueno opcionalmente sustituido, heterocicilalquino opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilalqueno opcionalmente sustituido, heteroarilalquino opcionalmente sustituido, $-R^8-OR^6$, $-R^8-C(O)R^6$, $-R^8-C(O)OR^6$, $-R^9-N(R^6)R^7$, $-R^8-C(O)N(R^6)R^7$, $-R^8-C(N=R^6)N(R^6)R^7$, $-R^8-S(O)_2N(R^6)R^7$, y $-R^8-S(O)_pR^6$ (donde t es 1 o 2); y un átomo de carbono en el *N*-heterociclilo está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en alquilo, alqueno, alquino, halo, haloalquilo, haloalqueno, haloalquino, oxo, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, aralqueno opcionalmente sustituido, aralquino opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalqueno opcionalmente sustituido, cicloalquilalquino opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, heterocicilalqueno opcionalmente sustituido, heterocicilalquino opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilalqueno opcionalmente sustituido, heteroarilalquino opcionalmente sustituido, $-R^8-OR^6$, $-R^8-C(O)R^6$, $-R^8-C(O)OR^6$, $-R^9-N(R^6)R^7$, $-R^8-C(O)N(R^6)R^7$, y $-R^8-S(O)_pR^6$ (en el que p es 0, 1 o 2);

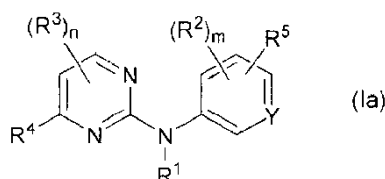
cada R^6 y cada R^7 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, haloalquilo, haloalqueno, haloalquino, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, aralqueno opcionalmente sustituido, aralquino opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, heterocicilalqueno opcionalmente sustituido, heterocicilalquino

opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquenilo opcionalmente sustituido, y heteroarilalquinilo opcionalmente sustituido; o cualquier R^6 y R^7 , junto con el nitrógeno común al que están ambos unidos, forman un *N*-heteroarilo opcionalmente sustituido o un *N*-heterociclilo opcionalmente sustituido;

cada R^8 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en un enlace directo, una cadena de alquileo lineal o ramificada opcionalmente sustituida, una cadena de alquilenilo lineal o ramificada opcionalmente sustituida y una cadena de alquinileno lineal o ramificada opcionalmente sustituida; y

cada R^9 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en una cadena de alquileo lineal o ramificada opcionalmente sustituida, una cadena de alquilenilo lineal o ramificada opcionalmente sustituida y una cadena de alquinileno lineal o ramificada opcionalmente sustituida; con la condición de que al menos un sustituyente en R^4 sea un *N*-heterociclilo puenteado; como un estereoisómero aislado o una mezcla de los mismos.

En otro aspecto, esta invención se refiere a compuestos de fórmula (Ia):



o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en la que:

n es 0, 1 o 2;

m es 0, 1 o 2;

Y se selecciona entre el grupo que consiste en $=C(R^6)-$ y $=N-$;

R^1 se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, haloalquilo, haloalquenilo, haloalquinilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquenilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquinilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, aralquenilo opcionalmente sustituido, aralquinilo opcionalmente sustituido, $-R^8-C(O)OR^6$, $-R^9-N(R^6)R^7$ y $-R^9-OR^6$;

cada R^2 , cuando está presente, se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilo opcionalmente sustituido, halo, ciano y $-OR^6$;

cada R^3 , cuando está presente, se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, halo y haloalquilo;

R^4 se selecciona entre el grupo que consiste en heteroarilo, donde el heteroarilo está independientemente sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en oxo, alquilo, halo, haloalquilo, ciano, *N*-heterociclilo, *N*-heteroarilo, arilo, $-R^8-OR^{6a}$, $-R^8-S(O)_pR^{6a}$ (donde p es 0, 1 o 2), $-R^8-C(O)R^{6a}$, $-R^8-C(O)OR^{6a}$, $-R^8-C(O)N(R^{6a})R^{7a}$, $-R^8-N(R^{6a})R^{7a}$, $-R^8-N(R^{6a})-R^9-N(R^{6a})R^{7a}$, $-R^8-N(R^{6a})-R^9-OR^{7a}$, $-R^8-N(R^{6a})C(O)R^{7a}$, $-R^8-N(R^{6a})S(O)_2R^{7a}$, $-R^8-N(R^{6a})C(O)-R^8-N(R^{6a})R^{7a}$, y $-R^8-N(R^{6a})-R^9-N(R^{6a})S(O)_2R^{7a}$, donde cada R^{6a} y R^{7a} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y aralquilo opcionalmente sustituido, y donde el *N*-heterociclilo, el *N*-heteroarilo y el arilo están cada uno independientemente sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en $-C(O)R^6$, $-R^8-N(R^6)R^7$, $-R^8-C(O)N(R^6)R^7$, alquilo, halo y arilo opcionalmente sustituido; o

R^4 se selecciona entre el grupo que consiste en arilo, donde el arilo está independientemente sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en oxo, alquilo, halo, haloalquilo, ciano, *N*-heterociclilo, *N*-heteroarilo, arilo, $-R^8-OR^{6a}$, $-R^8-S(O)_pR^{6a}$ (donde p es 0, 1 o 2), $-R^8-C(O)R^{6a}$, $-R^8-C(O)OR^{6a}$, $-R^8-C(O)N(R^{6a})R^{7a}$, $-R^8-N(R^{6a})R^{7a}$, $-R^8-N(R^{6a})-R^9-N(R^{6a})R^{7a}$, $-R^8-N(R^{6a})-R^9-OR^{7a}$, $-R^8-N(R^{6a})S(O)_2R^{7a}$, $-R^8-N(R^{6a})C(O)-R^8-N(R^{6a})R^{7a}$, y $-R^8-N(R^{6a})-R^9-N(R^{6a})S(O)_2R^{7a}$, donde cada R^{6a} y R^{7a} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y aralquilo opcionalmente sustituido, y donde el *N*-heterociclilo, el *N*-heteroarilo y el arilo están cada uno independientemente sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en $-C(O)R^6$, $-R^8-N(R^6)R^7$, $-R^8-C(O)N(R^6)R^7$, alquilo, halo y arilo opcionalmente sustituido;

R^5 es un *N*-heterociclilo, en el que un átomo de nitrógeno en el *N*-heterociclilo está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, haloalquilo, haloalquenilo, haloalquinilo, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, aralquenilo opcionalmente sustituido, aralquinilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquenilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquinilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquenilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquinilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquenilo opcionalmente sustituido,

heteroarilalquinilo opcionalmente sustituido, $-R^8-OR^6$, $-R^8-C(O)R^6$, $-R^8-C(O)OR^6$, $-R^9-N(R^6)R^7$, $-R^8-C(O)N(R^6)R^7$, $-R^8-C(N=R^6)N(R^6)R^7$, $-R^8-S(O)_2N(R^6)R^7$, y $-R^8-S(O)_pR^6$ (donde t es 1 o 2); y un átomo de carbono en el *N*-heterociclilo está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, halo, haloalquilo, haloalquenilo, haloalquinilo, oxo, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, aralquenilo opcionalmente sustituido, aralquinilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquenilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquinilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquenilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquinilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquenilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquinilo opcionalmente sustituido, $-R^8-OR^6$, $-R^8-C(O)R^6$, $-R^8-C(O)OR^6$, $-R^9-N(R^6)R^7$, $-R^8-C(O)N(R^6)R^7$, $-R^8-S(O)_2N(R^6)R^7$, y $-R^8-S(O)_pR^6$ (en el que p es 0, 1 o 2); cada R^6 y cada R^7 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, haloalquilo, haloalquenilo, haloalquinilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, aralquenilo opcionalmente sustituido, aralquinilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquenilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquinilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquenilo opcionalmente sustituido, y heteroarilalquinilo opcionalmente sustituido; o cualquier R^6 y R^7 , junto con el nitrógeno común al que están ambos unidos, forman un *N*-heteroarilo opcionalmente sustituido o un *N*-heterociclilo opcionalmente sustituido; cada R^8 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en un enlace directo, una cadena de alquilenilo lineal o ramificada opcionalmente sustituida, una cadena de alquenileno lineal o ramificada opcionalmente sustituida y una cadena de alquinileno lineal o ramificada opcionalmente sustituida; y cada R^9 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en una cadena de alquilenilo lineal o ramificada opcionalmente sustituida, una cadena de alquenileno lineal o ramificada opcionalmente sustituida y una cadena de alquinileno lineal o ramificada opcionalmente sustituida; con la condición de que R^5 sea un *N*-heterociclilo puenteado; como un estereoisómero aislado o una mezcla de los mismos.

En las subreivindicaciones 2 a 22 se exponen realizaciones preferidas.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden un excipiente farmacéuticamente aceptable y un compuesto de la invención, tal como se describe en el presente documento, en forma de un estereoisómero aislado o una mezcla de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a un compuesto para su uso en métodos para tratar una enfermedad o afección asociada con la actividad de JAK en un mamífero, particularmente de JAK2, en donde los métodos comprenden administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención, tal como se ha descrito anteriormente, en forma de un estereoisómero aislado o una mezcla de los mismos, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, o una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica que comprende un excipiente farmacéuticamente aceptable y un compuesto de la invención, tal como se describe en el presente documento, en forma de un estereoisómero aislado o una mezcla de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En otro aspecto, la presente invención proporciona ensayos para determinar la eficacia de un compuesto de la invención para inhibir la actividad de JAK, en particular la actividad de JAK2, en un ensayo basado en células.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un método para inhibir una actividad de una JAK cinasa que comprende poner en contacto *in vitro* una JAK2 cinasa con una cantidad de un compuesto eficaz para inhibir una actividad de la JAK cinasa, en donde el compuesto se selecciona entre los compuestos de la presente invención, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, tal como se describen en el presente documento.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto para su uso en un método para inhibir una actividad de una JAK cinasa que comprenden poner en contacto en una célula una JAK2 cinasa con una cantidad de un compuesto eficaz para inhibir una actividad de la JAK2 cinasa, en donde el compuesto se selecciona entre los compuestos de la presente invención, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, tal como se describen en el presente documento.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto para su uso en un método para tratar una enfermedad autoinmunitaria mediada por células T que comprende administrar a un paciente que padece dicha enfermedad autoinmunitaria una cantidad de un compuesto eficaz para tratar la enfermedad autoinmunitaria, en donde el compuesto se selecciona entre los compuestos de la presente invención, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, tal como se describen en el presente documento.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto para su uso en un método para tratar el rechazo

de trasplante de aloinjertos, preferentemente a un receptor de trasplantes, que comprende administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, tal como se describen en el presente documento.

5 En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto para su uso en un método para tratar una reacción de hipersensibilidad de tipo IV en un mamífero que comprende administrar al mamífero que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, tal como se describen en el presente documento.

10 En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto para su uso en un método para inhibir una cascada de transducción de señales en la que la JAK2 cinasa desempeña un papel que comprende poner en contacto una célula que expresa un receptor implicado en dicha cascada de señalización con una cantidad inhibidora de un compuesto de la invención, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, tal como se describen en el presente documento.

15 En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto para su uso en un método para tratar una enfermedad o afección mediada por JAK cinasa en un mamífero que comprende administrar al mamífero que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, tal como se describen en el presente documento.

20 En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto para su uso en un método para tratar un trastorno mieloproliferativo (TMP) mediado por JAK2 cinasa, tal como policitemia vera (PV), trombocitopenia esencial (TE) y mielofibrosis primaria (MFP) o neoplasias dependientes de JAK en un mamífero, que comprende administrar al mamífero que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, tal como se describen en el presente documento.

Descripción detallada de la invención

Definiciones

30 Como se usa en la memoria descriptiva y las reivindicaciones adjuntas, a menos que se especifique lo contrario, los siguientes términos tienen el significado indicado:

"Amino" se refiere al radical -NH₂.

35 "Carboxi" se refiere al radical -C(O)OH.

"Ciano" se refiere al radical -CN.

"Nitro" se refiere al radical -NO₂.

"Oxa" se refiere al radical -O-.

"Oxo" se refiere al radical =O.

40 "Tioxo" se refiere al radical =S.

"Alquilo" se refiere a un radical de cadena de hidrocarburo, lineal o ramificada, totalmente saturado, que consiste únicamente en átomos de carbono e hidrógeno, que tiene de uno a doce átomos de carbono, de uno a ocho átomos de carbono o de uno a seis átomos de carbono y que está unido al resto de la molécula mediante un enlace sencillo, por ejemplo, metilo, etilo, *n*-propilo, 1-metiletilo (iso-propilo), *n*-butilo, *n*-pentilo, 1,1-dimetiletilo (*t*-butilo), 3-metilhexilo, 2-metilhexilo. Para los fines de la presente invención, la expresión "alquilo inferior" se refiere a un radical alquilo que tiene de uno a seis átomos de carbono.

"Alquilo opcionalmente sustituido" se refiere a un radical, como se ha definido anteriormente, que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halo, ciano, 50 nitro, oxo, tioxo, trimetilsilanilo, -OR²⁰, -OC(O)-R²⁰, -N(R²⁰)₂, -C(O)R²⁰, -C(O)OR²⁰, -C(O)N(R²⁰)₂, -N(R²⁰)C(O)OR²⁰, -N(R²⁰)C(O)R²⁰, -N(R²⁰)S(O)₂R²⁰, -S(O)_tOR²⁰ (donde *t* es 1 o 2), -S(O)_pR²⁰ (donde *p* es 0, 1 o 2), y -S(O)₂N(R²⁰)₂ donde cada R²⁰ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, 55 heteroarilo opcionalmente sustituido y heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, o dos R²⁰, junto con el nitrógeno común al que están ambos unidos, forman un *N*-heterociclilo opcionalmente sustituido o un *N*-heteroarilo opcionalmente sustituido.

"Alqueno" se refiere a un radical de cadena de hidrocarburo lineal o ramificada que consiste únicamente en átomos de carbono e hidrógeno, que contiene al menos un doble enlace, que tiene de uno a doce átomos de carbono, o de uno a ocho átomos de carbono, y que está unido al resto de la molécula a través de un enlace sencillo o un doble enlace, por ejemplo, etenilo, prop-1-enilo, but-1-enilo, pent-1-enilo, penta-1,4-dienilo.

65 "Alqueno opcionalmente sustituido" se refiere a un radical alqueno, como se ha definido anteriormente, que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halo, ciano, nitro, oxo, tioxo, trimetilsilanilo, -OR²⁰, -OC(O)-R²⁰, -N(R²⁰)-C(O)R²⁰, -C(O)OR²⁰, -C(O)N(R²⁰)₂, -N(R²⁰)C(O)OR²⁰, -

$N(R^{20})C(O)R^{20}$, $-N(R^{20})S(O)_2R^{20}$, $-S(O)_tOR^{20}$ (donde t es 1 o 2), $-S(O)_pR^{20}$ (donde p es 0, 1 o 2), y $-S(O)_2N(R^{20})_2$ donde cada R^{20} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, o dos R^{20} , junto con el nitrógeno común al que están ambos unidos, forman un *N*-heterociclilo opcionalmente sustituido o un *N*-heteroarilo opcionalmente sustituido.

"Alquinilo" se refiere a un radical de cadena de hidrocarburo lineal o ramificada que consiste únicamente en átomos de carbono e hidrógeno, que contiene al menos un triple enlace, que contiene opcionalmente al menos un doble enlace, que tiene de dos a doce átomos de carbono, o de dos a ocho átomos de carbono, y que está unido al resto de la molécula a través de un enlace sencillo o un doble enlace, por ejemplo, etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo, hexinilo.

"Alquinilo opcionalmente sustituido" se refiere a un radical alquinilo, como se ha definido anteriormente, que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halo, ciano, nitro, oxo, tioxo, trimetilsilanilo, $-OR^{20}$, $-OC(O)-R^{20}$, $-N(R^{20})_2$, $-C(O)R^{20}$, $-C(O)OR^{20}$, $-C(O)N(R^{20})_2$, $-N(R^{20})C(O)R^{20}$, $-N(R^{20})C(O)R^{20}$, $-N(R^{20})S(O)_2R^{20}$, $-S(O)_tOR^{20}$ (donde t es 1 o 2), $-S(O)_pR^{20}$ (donde p es 0, 1 o 2), y $-S(O)_2N(R^{20})_2$ donde cada R^{20} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, o dos R^{20} , junto con el nitrógeno común al que están ambos unidos, forman un *N*-heterociclilo opcionalmente sustituido o un *N*-heteroarilo opcionalmente sustituido.

"Cadena de alquilenilo lineal o ramificada" se refiere a una cadena de hidrocarburo divalente lineal o ramificada que une el resto de una molécula a un grupo radical, consistente únicamente en carbono e hidrógeno, que no contiene insaturación y que tiene de uno a doce átomos de carbono, por ejemplo, metileno, etileno, propileno, *n*-butileno. La cadena de alquilenilo está unida al resto de la molécula a través de un enlace sencillo y al grupo radical a través de un enlace sencillo. Los puntos de unión de la cadena de alquilenilo al resto de la molécula y al grupo radical pueden ser a través de un carbono en la cadena de alquilenilo o a través de dos carbonos cualesquiera dentro de la cadena.

"Cadena de alquilenilo lineal o ramificada, opcionalmente sustituida" se refiere a una cadena de alquilenilo, como se ha definido anteriormente, que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halo, ciano, nitro, arilo, cicloalquilo, heterociclilo, heteroarilo oxo, tioxo, trimetilsilanilo, $-OR^{20}$, $-OC(O)-R^{20}$, $-N(R^{20})_2$, $-C(O)R^{20}$, $-C(O)OR^{20}$, $-C(O)N(R^{20})_2$, $-N(R^{20})C(O)OR^{20}$, $-N(R^{20})C(O)R^{20}$, $-N(R^{20})S(O)_2R^{20}$, $-S(O)_tOR^{20}$ (donde t es 1 o 2), $-S(O)_pR^{20}$ (donde p es 0, 1 o 2), y $-S(O)_2N(R^{20})_2$ donde cada R^{20} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, o dos R^{20} , junto con el nitrógeno común al que están ambos unidos, forman un *N*-heterociclilo opcionalmente sustituido o un *N*-heteroarilo opcionalmente sustituido.

"Cadena de alquilenilo lineal o ramificada" se refiere a una cadena de hidrocarburo divalente lineal o ramificada que une el resto de una molécula a un grupo radical, consistente únicamente en carbono e hidrógeno, que contiene al menos un doble enlace y que tiene de uno a doce átomos de carbono, por ejemplo, etenileno, propenileno, *n*-butenileno. La cadena de alquilenilo está unida al resto de una molécula a través de un doble enlace o un enlace sencillo y al grupo radical a través de un doble enlace o un enlace sencillo. Los puntos de unión de la cadena de alquilenilo al resto de la molécula y al grupo radical pueden ser a través de un carbono o dos carbonos cualesquiera dentro de la cadena.

"Cadena de alquilenilo lineal o ramificada, opcionalmente sustituida" se refiere a una cadena de alquilenilo, como se ha definido anteriormente, que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halo, ciano, nitro, arilo, cicloalquilo, heterociclilo, heteroarilo oxo, tioxo, trimetilsilanilo, $-OR^{20}$, $-OC(O)-R^{20}$, $-N(R^{20})_2$, $-C(O)R^{20}$, $-C(O)OR^{20}$, $-C(O)N(R^{20})_2$, $-N(R^{20})C(O)OR^{20}$, $-N(R^{20})C(O)R^{20}$, $-N(R^{20})S(O)_2R^{20}$, $-S(O)_tOR^{20}$ (donde t es 1 o 2), $-S(O)_pR^{20}$ (donde p es 0, 1 o 2), y $-S(O)_2N(R^{20})_2$ donde cada R^{20} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, o dos R^{20} , junto con el nitrógeno común al que están ambos unidos, forman un *N*-heterociclilo opcionalmente sustituido o un *N*-heteroarilo opcionalmente sustituido.

"Cadena de alquilenilo lineal o ramificada" se refiere a una cadena de hidrocarburo divalente lineal o ramificada que une el resto de una molécula a un grupo radical, consistente únicamente en carbono e hidrógeno, que contiene al menos un triple enlace y que tiene de dos a doce átomos de carbono, por ejemplo, propinileno, *n*-butinileno. La cadena de alquilenilo está unida al resto de una molécula a través de un enlace sencillo y al grupo radical a través

de un doble enlace o un enlace sencillo. Los puntos de unión de la cadena de alquínileno al resto de una molécula y al grupo radical pueden ser a través de un carbono o dos carbonos cualesquiera dentro de la cadena.

"Cadena de alquínileno lineal o ramificada, opcionalmente sustituida" se refiere a una cadena de alquínileno, como se ha definido anteriormente, que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo, alquénilo, halo, haloalquénilo, ciano, nitro, arilo, cicloalquilo, heterocíclico, heteroarilo oxo, tioxo, trimetilsilano, $-\text{OR}^{20}$, $-\text{OC}(\text{O})-\text{R}^{20}$, $-\text{N}(\text{R}^{20})_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{20}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{20}$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{20})_2$, $-\text{N}(\text{R}^{20})\text{C}(\text{O})\text{OR}^{20}$, $-\text{N}(\text{R}^{20})\text{C}(\text{O})\text{R}^{20}$, $-\text{N}(\text{R}^{20})\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{20}$, $-\text{S}(\text{O})_t\text{OR}^{20}$ (donde t es 1 o 2), $-\text{S}(\text{O})_p\text{R}^{20}$ (donde p es 0, 1 o 2), y $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{20})_2$ donde cada R^{20} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, heterocíclico opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, o dos R^{20} , junto con el nitrógeno común al que están ambos unidos, forman un *N*-heterocíclico opcionalmente sustituido o un *N*-heteroarilo opcionalmente sustituido.

"Arilo" se refiere a un radical de sistema de anillo hidrocarburo que comprende hidrógeno, de 6 a 14 átomos de carbono y al menos un anillo aromático. Para los fines de la presente invención, el radical arilo puede ser un sistema monocíclico, bicíclico o tricíclico y que puede incluir sistemas de anillo espiro. Un radical arilo está comúnmente, pero no necesariamente, unido a una molécula precursora mediante un anillo aromático del radical arilo. Los radicales arilo incluyen, radicales arilo derivados de acenafileno, antraceno, azuleno, benceno, 6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anuleno, fluoreno, as-indaceno, s-indaceno, indano, indeno, naftaleno, fenaleno, y fenantreno.

"Arilo opcionalmente sustituido" se refiere a un radical arilo, como se ha definido anteriormente, que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo, alquénilo, alquínilo, halo, haloalquilo, haloalquénilo, haloalquínilo, ciano, nitro, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, aralquénilo opcionalmente sustituido, aralquínilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquénilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquínilo opcionalmente sustituido, heterocíclico opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquénilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquínilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquénilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquínilo opcionalmente sustituido, $-\text{R}^{21}-\text{OR}^{20}$, $-\text{R}^{21}-\text{OC}(\text{O})-\text{R}^{20}$, $-\text{R}^{21}-\text{N}(\text{R}^{20})_2$, $-\text{R}^{21}-\text{C}(\text{O})\text{R}^{20}$, $-\text{R}^{21}-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{20}$, $-\text{R}^{21}-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{20})_2$, $-\text{R}^{21}-\text{O}-\text{R}^{22}-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{20})_2$, $-\text{R}^{21}-\text{N}(\text{R}^{20})\text{C}(\text{O})\text{OR}^{20}$, $-\text{R}^{21}-\text{N}(\text{R}^{20})\text{C}(\text{O})\text{R}^{20}$, $-\text{R}^{21}-\text{N}(\text{R}^{20})\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{20}$, $-\text{R}^{21}-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{20})_2$, $-\text{R}^{21}-\text{S}(\text{O})_t\text{OR}^{20}$ (donde t es 1 o 2), $-\text{R}^{21}-\text{S}(\text{O})_p\text{R}^{20}$ (donde p es 0, 1 o 2), y $-\text{R}^{21}-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{20})_2$, donde cada R^{20} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, heterocíclico opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, o dos R^{20} , junto con el nitrógeno común al que están ambos unidos, forman un *N*-heterocíclico opcionalmente sustituido o un *N*-heteroarilo opcionalmente sustituido, cada R^{21} es independientemente un enlace directo o una cadena de alquénilo o alquénileno lineal o ramificada, y R^{22} es una cadena de alquénilo o alquénileno lineal o ramificada.

"Aralquilo" se refiere a un radical de la fórmula $-\text{R}_b-\text{R}_c$ donde R_b es una cadena de alquénilo como se ha definido anteriormente y R_c es uno o más radicales arilo como se ha definido anteriormente, por ejemplo, bencilo, difenilmetilo.

"Aralquilo opcionalmente sustituido" se refiere a un radical aralquilo, como se ha definido anteriormente, en el que la cadena de alquénilo del radical aralquilo es una cadena de alquénilo opcionalmente sustituida, como se ha definido anteriormente, y cada radical arilo del radical aralquilo es un radical arilo opcionalmente sustituido, tal como se ha definido anteriormente.

"Aralquénilo" se refiere a un radical de la fórmula $-\text{R}_d-\text{R}_c$ donde R_d es una cadena de alquénilo como se ha definido anteriormente y R_c es uno o más radicales arilo como se ha definido anteriormente.

"Aralquénilo opcionalmente sustituido" se refiere a un radical aralquénilo, como se ha definido anteriormente, donde la cadena de alquénilo del radical aralquénilo es una cadena de alquénilo opcionalmente sustituida, como se ha definido anteriormente, y cada radical arilo del radical aralquénilo es un radical arilo opcionalmente sustituido, tal como se ha definido anteriormente.

"Aralquínilo" se refiere a un radical de la fórmula $-\text{R}_e-\text{R}_c$ donde R_e es una cadena de alquínileno como se ha definido anteriormente y R_c es uno o más radicales arilo como se ha definido anteriormente.

"Aralquínilo opcionalmente sustituido" se refiere a un radical aralquínilo, como se ha definido anteriormente, en el que la cadena de alquínileno del radical aralquínilo es una cadena de alquínileno opcionalmente sustituida, como se ha definido anteriormente, y cada radical arilo del radical aralquínilo es un radical arilo opcionalmente sustituido, tal como se ha definido anteriormente.

"Cicloalquilo" se refiere a un radical de hidrocarburo monocíclico o policíclico, estable, no aromático que consiste únicamente en átomos de carbono e hidrógeno, que incluye sistemas de anillo condensados, espiro o puenteados, que tiene de tres a quince átomos de carbono, o que tiene de tres a diez átomos de carbono, o de cinco a siete carbonos y que es saturado o insaturado y está unido al resto de una molécula mediante un enlace sencillo. Para los fines de la presente invención, un sistema de anillo puenteado es un sistema en el que dos átomos no adyacentes en el anillo de los mismos están conectados a través de un átomo o un grupo de átomos, en el que el átomo o grupo de átomos son el elemento de formación de puentes. Un ejemplo de un radical cicloalquilo puenteado (monovalente) es norbornanilo (también llamado biciclo[2.2.1]heptanilo). Para los fines de la presente invención, un sistema de anillo no puenteado es un sistema que no contiene un elemento de formación de puentes, como se ha descrito anteriormente. Para los fines de la presente invención, un sistema de anillo condensado es un sistema en el que dos átomos adyacentes en el anillo de los mismos están conectados a través de un átomo o un grupo de átomos. Un ejemplo de un radical cicloalquilo puenteado (monovalente) es decahidronaftalenilo (también llamado decalinilo). Para los fines de la presente invención, un sistema de anillo espiro es un sistema en el que dos anillos están unidos mediante un solo átomo de carbono (cuaternario). Un ejemplo de un radical espiro cicloalquilo (monovalente) es espiro[5.5]undecanilo. Los radicales cicloalquilo monocíclicos no incluyen radicales cicloalquilo espiro, condensados o puenteados, pero sí incluyen, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, y ciclooctilo. Las radicales policíclicas incluyen radicales cicloalquilo condensados, espiro o puenteados, por ejemplo, radicales C₁₀, tales como adamantanilo (puenteado) y decalinilo (condensado), y radicales C₇, tales como biciclo[3.2.0]heptanilo (condensado), norbornanilo y norbornenilo (puenteado), así como radicales policíclicos sustituidos, por ejemplo, radicales C₇ sustituidos, tales como 7,7-dimetilbiciclo[2.2.1]heptanilo (puenteado).

"Cicloalquilo opcionalmente sustituido" se refiere a un radical cicloalquilo, como se ha definido anteriormente, que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, halo, haloalquilo, haloalquenilo, haloalquinilo, oxo, tioxo, ciano, nitro, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, aralquenilo opcionalmente sustituido, aralquinilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo, cicloalquilalquenilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquinilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquenilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquinilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquenilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquinilo opcionalmente sustituido, -R²¹-OR²⁰, -R²¹-OC(O)-R²⁰, -R²¹-N(R²⁰)₂, -R²¹-C(O)R²⁰, -R²¹-C(O)OR²⁰, -R²¹-C(O)N(R²⁰)₂, -R²¹-N(R²⁰)C(O)OR²⁰, -R²¹-N(R²⁰)C(O)R²⁰, -R²¹-N(R²⁰)S(O)₂R²⁰, -R²¹-C(=NR²⁰)N(R²⁰)₂, -R²¹-S(O)_tOR²⁰ (donde t es 1 o 2), -R²¹-S(O)_pR²⁰ (donde p es 0, 1 o 2), y -R²¹-S(O)₂N(R²⁰)₂, donde cada R²⁰ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, o dos R²⁰, junto con el nitrógeno común al que están ambos unidos, forman un N-heterociclilo opcionalmente sustituido o un N-heteroarilo opcionalmente sustituido, y cada R²¹ es independientemente un enlace directo o una cadena de alquileo o alquenileno lineal o ramificada.

"Cicloalquilalquilo" se refiere a un radical de la fórmula -R_bR_g donde R_b es una cadena de alquileo como se ha definido anteriormente y R_g es un radical cicloalquilo como se ha definido anteriormente.

"Cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido" se refiere a un radical cicloalquilalquilo, como se ha definido anteriormente, en el que la cadena de alquileo del radical cicloalquilalquilo es una cadena de alquileo opcionalmente sustituida, como se ha definido anteriormente, y el radical cicloalquilo del radical cicloalquilalquilo es un radical cicloalquilo opcionalmente sustituido, tal como se ha definido anteriormente.

"Cicloalquilalquenilo" se refiere a un radical de la fórmula -R_dR_g donde R_d es una cadena de alquenileno como se ha definido anteriormente y R_g es un radical cicloalquilo como se ha definido anteriormente.

"Cicloalquilalquenilo opcionalmente sustituido" se refiere a un radical cicloalquilalquenilo, como se ha definido anteriormente, donde la cadena de alquenileno del radical cicloalquilalquenilo es una cadena de alquenileno opcionalmente sustituido, como se ha definido anteriormente, y el radical cicloalquilo del radical cicloalquilalquenilo es un radical cicloalquilo opcionalmente sustituido como se ha definido anteriormente.

"Cicloalquilalquinilo" se refiere a un radical de la fórmula -R_eR_g donde R_e es un radical alquinileno como se ha definido anteriormente y R_g es un radical cicloalquilo como se ha definido anteriormente.

"Cicloalquilalquinilo opcionalmente sustituido" se refiere a un radical cicloalquilalquinilo, como se ha definido anteriormente, en el que la cadena de alquinileno del radical cicloalquilalquinilo es una cadena de alquinileno opcionalmente sustituido, como se ha definido anteriormente, y el radical cicloalquilo del radical cicloalquilalquinilo es un radical cicloalquilo opcionalmente sustituido como se ha definido anteriormente.

"Halo" se refiere a bromo, cloro, flúor o yodo.

"Haloalquilo" se refiere a un radical alquilo, como se ha definido anteriormente, que está sustituido con uno o más

radicales halo, como se ha definido anteriormente, por ejemplo, trifluorometilo, difluorometilo, triclorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 1-fluorometil-2-fluoroetilo, 3-bromo-2-fluoropropilo, 1-bromometil-2-bromoetilo.

"Haloalquenilo" se refiere a un radical alquenilo, como se ha definido anteriormente, que está sustituido con uno o más radicales halo, tal como se ha definido anteriormente.

"Haloalquinilo" se refiere a un radical alquinilo, como se ha definido anteriormente, que está sustituido con uno o más radicales halo, tal como se ha definido anteriormente.

"Heterociclilo" se refiere a un radical de sistema de anillo aromático estable de 3 a 18 miembros que comprende de uno a doce átomos de carbono y de uno a seis heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre. A menos que se indique específicamente lo contrario en la memoria descriptiva, el radical heterociclilo puede ser un sistema de anillo monocíclico, bicíclico, tricíclico o tetracíclico, que puede incluir sistemas de anillo espiro o puenteados; y los átomos de nitrógeno, carbono o azufre en el radical heterociclilo pueden estar opcionalmente oxidados; el átomo de nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizado; y el radical heterociclilo puede estar parcialmente o totalmente saturado. Los ejemplos de un heterociclilo puentado incluyen, pero sin limitación, azabicyclo[2.2.1]heptanilo, diazabicyclo[2.2.1]heptanilo, oxazabicyclo[2.2.1]heptanilo, diazabicyclo[2.2.2]octanilo, azabicyclo[3.2.1]octanilo, diazabicyclo[3.2.1]octanilo, azabicyclo[3.3.1]nonanilo, diazabicyclo[3.3.1]nonanilo, azabicyclo[3.2.2]nonanilo, diazabicyclo[3.2.2]nonanilo, 6,9-metanooctahidropirido[1,2-*a*]pirazinilo, azabicyclo[3.3.2]decanilo y diazabicyclo[3.3.2]decanilo. Un "*N*-heterociclilo puentado" es un heterociclilo puentado que contiene al menos un nitrógeno, pero que opcionalmente contiene hasta cuatro heteroátomos adicionales seleccionados entre O, N y S. Para los propósitos de esta invención, un sistema de anillo no puentado es un sistema en el que ninguno de los dos átomos no adyacentes en el anillo de los mismos están conectados a través de un átomo o un grupo de átomos. Los ejemplos de radicales heterociclilo incluyen, pero sin limitación, dioxolanilo, 1,4-diazepanilo, decahidroisquinolilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, isotiazolidinilo, isoxazolidinilo, morfolinilo, octahidroindolilo, octahidroisoindolilo, octahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridinilo, octahidro-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridinilo, octahidro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridinilo, octahidro-1*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridinilo, octahidropirrolo[3,4-*c*]pirrolilo, octahidro-1*H*-pirido[1,2-*a*]pirazinilo, 2-oxopiperazinilo, 2-oxopiperidinilo, 2-oxopirrolidinilo, oxazolidinilo, 3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-3-ilo, piperidinilo piperazinilo, 4-piperidonilo, pirrolidinilo, pirazolidinilo, quinuclidinilo, tiazolidinilo, tetrahidrofuranilo, tienil[1,3]ditanilo, tritanilo, tetrahidropiranilo, tiomorfolinilo, tiomorfolinilo, 1-oxo-tiomorfolinilo, 1,1-dioxo-tiomorfolinilo, azetidino, octahidropirrolo[3,4-*c*]pirrolilo, octahidropirrolo[3,4-*b*]pirrolilo, decahidropirazino[1,2-*a*]azepinilo, azepanilo, azabicyclo[3.2.1]octilo, y 2,7-diazaespiro[4.4]nonanilo.

"Heterociclilo opcionalmente sustituido" se refiere a un radical heterociclilo, como se ha definido anteriormente, que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, halo, haloalquilo, haloalquenilo, haloalquinilo, oxo, tioxo, ciano, nitro, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, aralquenilo opcionalmente sustituido, aralquinilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquenilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquinilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquenilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquinilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquenilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquinilo opcionalmente sustituido, $-R^{21}-OR^{20}$, $-R^{21}-OC(O)-R^{20}$, $-R^{21}-N(R^{20})_2$, $-R^{21}-C(O)R^{20}$, $-R^{21}-C(O)OR^{20}$, $-R^{21}-C(O)N(R^{20})_2$, $-R^{21}-N(R^{20})C(O)OR^{20}$, $-R^{21}-N(R^{20})C(O)R^{20}$, $-R^{21}-N(R^{20})S(O)_2R^{20}$, $-R^{21}-C(=NR^{20})N(R^{20})_2$, $-R^{21}-S(O)_pR^{20}$ (donde *t* es 1 o 2), $-R^{21}-S(O)_pR^{20}$ (donde *p* es 0, 1 o 2), y $-R^{21}-S(O)_2N(R^{20})_2$, donde cada R^{20} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, o dos R^{20} , junto con el nitrógeno común al que están ambos unidos, forman un *N*-heterociclilo opcionalmente sustituido o un *N*-heteroarilo opcionalmente sustituido, y cada R^{21} es independientemente un enlace directo o una cadena de alquileo o alquenileno lineal o ramificada.

"*N*-heterociclilo" se refiere a un radical heterociclilo como se ha definido anteriormente que contiene al menos un nitrógeno y donde el punto de unión del radical *N*-heterociclilo al resto de una molécula puede ser a través de un átomo de nitrógeno en el radical *N*-heterociclilo o a través de un carbono en el radical *N*-heterociclilo.

"*N*-heterociclilo opcionalmente sustituido" se refiere a un *N*-heterociclilo, como se ha definido anteriormente, que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes como se ha definido anteriormente para heterociclilo opcionalmente sustituido.

"Heterociclilalquilo" se refiere a un radical de la fórmula $-R_bR_h$ donde R_b es una cadena de alquileo como se ha definido anteriormente y R_h es un radical heterociclilo como se ha definido anteriormente, y donde el heterociclilo es un heterociclilo que contiene nitrógeno, el heterociclilo puede estar unido a la cadena de alquileo en el átomo de nitrógeno.

"Heterociclilalquilo opcionalmente sustituido" se refiere a un radical heterociclilalquilo, como se ha definido

anteriormente, donde la cadena de alquileo del radical heterociclilalquilo es una cadena de alquileo opcionalmente sustituido, como se ha definido anteriormente, y el radical heterociclilo del radical heterociclilalquilo es un radical heterociclilo opcionalmente sustituido, tal como se ha definido anteriormente.

- 5 "Heterociclilalqueno" se refiere a un radical de la fórmula $-R_dR_h$ donde R_d es una cadena de alqueno como se ha definido anteriormente y R_h es un radical heterociclilo como se ha definido anteriormente, y donde el heterociclilo es un heterociclilo que contiene nitrógeno, el heterociclilo puede estar unido a la cadena de alqueno en el átomo de nitrógeno.
- 10 "Heterociclilalqueno opcionalmente sustituido" se refiere a un radical heterociclilalqueno, como se ha definido anteriormente, donde la cadena de alqueno del radical heterociclilalqueno es una cadena de alqueno opcionalmente sustituido, como se ha definido anteriormente, y el radical heterociclilo del radical heterociclilalqueno es un radical heterociclilo opcionalmente sustituido, tal como se ha definido anteriormente.
- 15 "Heterociclilalquino" se refiere a un radical de la fórmula $-R_eR_h$ donde R_e es una cadena de alquino como se ha definido anteriormente y R_h es un radical heterociclilo como se ha definido anteriormente, y donde el heterociclilo es un heterociclilo que contiene nitrógeno, el heterociclilo puede estar unido a la cadena de alquino en el átomo de nitrógeno.
- 20 "Heterociclilalquino opcionalmente sustituido" se refiere a un radical heterociclilalquino, como se ha definido anteriormente, en el que la cadena de alquino del radical heterociclilalquino es una cadena de alqueno opcionalmente sustituido, como se ha definido anteriormente, y el radical heterociclilo del radical heterociclilalquino es un radical heterociclilo opcionalmente sustituido, tal como se ha definido anteriormente.
- 25 "Heteroarilo" se refiere a un radical de sistema de anillo de 5 a 14 miembros que comprende átomos de hidrógeno, de uno a trece átomos de carbono, de uno a seis heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, y al menos un anillo aromático. Un radical heteroarilo está comúnmente, pero no necesariamente, unido a la molécula precursora mediante un anillo aromático del radical heteroarilo. Para los fines de la presente invención, el radical heteroarilo puede ser un sistema de anillo monocíclico, bicíclico o tricíclico, que puede incluir sistemas de anillo espiro o puenteados; y los átomos de nitrógeno, carbono o azufre en el radical heteroarilo pueden estar opcionalmente oxidados y el átomo de nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizado. Para los fines de la presente invención, el anillo aromático del radical heteroarilo no necesita contener un heteroátomo, siempre y cuando un anillo del radical heteroarilo contenga un heteroátomo. Por ejemplo heterociclilos benzo-condenados, como 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-ilo, se consideran un "heteroarilo" para los propósitos de esta invención. Los ejemplos de radicales heteroarilo incluyen, azepino, acridino, benzoimidazolilo, benzindolilo, 1,3-benzodioxolilo, benzofuranilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, benzo[b][1,4]dioxepino, benzo[b][1,4]oxazino, benzo[b]azepino, 2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepino, 1,4-benzodioxano, benzonaftofuranilo, benzoxazolilo, benzodioxolilo, benzodioxino, benzopirano, benzopirano, benzofuranilo, benzofuranilo, benzotieno (benzotiofeno), benzotieno[3,2-d]pirimidino, benzotiazolilo, benzo[4,6]imidazo[1,2-a]piridino, carbazolilo, cinolino, ciclopenta[d]pirimidino, 3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepino, ciclopenta[4,5]tieno[2,3-d]pirimidino, tal como 6,7-dihidro-5H-ciclopenta[4,5]tieno[2,3-d]pirimidino, 5,6-dihidrobenzo[h]quinazolino, 3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]tiazino, 5,6-dihidrobenzo[h]cinolino, 7',8'-dihidro-5H-espiro[[1,3]dioxolano-2,6'-quinolina]-3'-ilo, 6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazino, 2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazino, 3',4'-dihidroespiro[ciclobutano-1,2'-pirido[3,2-b][1,4]oxazino, dihidropiridooxazino, tal como 3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazino, dihidropiridotiazino, tal como 3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]tiazino, dibenzofuranilo, dibenzotiofeno, furano, furano, furo[3,2-c]piridino, fupirimidino, fupiridazino, fupirazino, isotiazolilo, imidazolilo, imidazopirimidino, imidazopiridazino, imidazopirazino, imidazo[1,2-a]piridino, indazolilo, indolilo, indazolilo, isoindolilo, indolino, isoindolino, isoquinolino (isoquinolilo), indolizino, isoxazolilo, naftiridinilo, 1,6-naftiridinilo, oxadiazolilo, 2-oxoazepino, oxazolilo, oxirano, 5,6,6a,7,8,9,10,10a-octahidrobenzo[h]quinazolino, 3'-oxo-3',4'-dihidroespiro[ciclobutano-1,2'-pirido[3,2-b][1,4]oxazino], 7-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridinilo, 1-fenil-1H-pirrolilo, fenazino, fenotiazino, fenoxazino, ftalazino, fenantridinilo, pteridinilo, purino, pirrolilo, pirazolilo, pirazolo[3,4-d]pirimidino, piridino (piridilo), pirido[3,2-d]pirimidino, pirido[3,4-d]pirimidino, pirazino, pirimidino, piridazino (piridazilo), pirrolilo, pirrolopirimidino, pirrolopiridazino, pirrolopirazino, 2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazinilo, 1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazinilo, pirrolopiridino, tal como 1H-pirrolo[2,3-b]piridino, quinazolino, quinoxalino, quinolino, quinuclidino, tetrahydroquinolino, 5,6,7,8-tetrahydroquinazolino, 2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b]oxepino, 6,7,8,9-tetrahydro-5H-pirido[2,3-b]indolilo, 6,7,8,9-tetrahydro-5H-ciclohepta[b]piridino, 6,7,8,9-tetrahydro-5H-pirido[3,2-c]azepino, 5,6,7,8-tetrahydrobenzo[4,5]tieno[2,3-d]pirimidino, 6,7,8,9-tetrahydro-5H-ciclohepta[4,5]tieno[2,3-d]pirimidino, 5,6,7,8-tetrahidropirido[4,5-c]piridazino, 7,8,9,9a-tetrahydro-5H-pirido[2,3-e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazepin-10(11H)-ono, tiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-ilo, triazino, tieno[2,3-d]pirimidino, tienopirimidino (por ejemplo, tieno[3,2-d]pirimidino), tieno[2,3-c]piridino, tienopiridazino, tienopirazino, y tiofeno (tienilo).
- 60 "Heteroarilo opcionalmente sustituido" se refiere a un radical heteroarilo, como se ha definido anteriormente, que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo, alqueno, alquino, halo, haloalquilo, haloalqueno, haloalquino, oxo, tioxo, ciano, nitro, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, aralqueno opcionalmente sustituido, aralquino opcionalmente

sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquenilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquinilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquenilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquinilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquenilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquinilo opcionalmente sustituido, $-R^{21}-OR^{20}$, $-R^{21}-OC(O)-R^{20}$, $-R^{21}-N(R^{20})_2$, $-R^{21}-C(O)R^{20}$, $-R^{21}-C(O)OR^{20}$, $-R^{21}-C(O)N(R^{20})_2$, $-R^{21}-N(R^{20})C(O)OR^{20}$, $-R^{21}-N(R^{20})C(O)R^{20}$, $-R^{21}-N(R^{20})S(O)_2R^{20}$, $-R^{21}-C(=NR^{20})N(R^{20})_2$, $-R^{21}-S(O)_tOR^{20}$ (donde t es 1 o 2), $-R^{21}-S(O)_pR^{20}$ (donde p es 0, 1 o 2), y $-R^{21}-S(O)_2N(R^{20})_2$, donde cada R^{20} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, o dos R^{20} , junto con el nitrógeno común al que están ambos unidos, forman un *N*-heterociclilo opcionalmente sustituido o un *N*-heteroarilo opcionalmente sustituido, y cada R^{21} es independientemente un enlace directo o una cadena de alquilenos o alquilenos lineal o ramificada.

"*N*-heteroarilo" se refiere a un radical heteroarilo como se ha definido anteriormente que contiene al menos un nitrógeno y donde el punto de unión del radical *N*-heteroarilo al resto de la molécula puede ser a través de un átomo de nitrógeno en el radical *N*-heteroarilo o a través de un átomo de carbono en el radical *N*-heteroarilo.

"*N*-heteroarilo opcionalmente sustituido" se refiere a un *N*-heteroarilo, como se ha definido anteriormente, que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes como se ha definido anteriormente para heteroarilo opcionalmente sustituido.

"Heteroarilalquilo" se refiere a un radical de la fórmula $-R_bR_i$ donde R_b es una cadena de alquilenos como se ha definido anteriormente y R_i es un radical heteroarilo como se ha definido anteriormente, y donde el heteroarilo es un heteroarilo que contiene nitrógeno, el heteroarilo puede estar unido a la cadena de alquilenos en el átomo de nitrógeno.

"Heteroarilalquilo opcionalmente sustituido" se refiere a un radical heteroarilalquilo, como se ha definido anteriormente, donde la cadena de alquilenos del radical heteroarilalquilo es una cadena de alquilenos opcionalmente sustituido, como se ha definido anteriormente, y el radical heteroarilo del radical heteroarilalquilo es un radical heteroarilo opcionalmente sustituido, tal como se ha definido anteriormente.

"Heteroarilalquenilo" se refiere a un radical de la fórmula $-R_dR_i$ donde R_d es una cadena de alquilenos como se ha definido anteriormente y R_i es un radical heteroarilo como se ha definido anteriormente, y donde el heteroarilo es un heteroarilo que contiene nitrógeno, el heteroarilo puede estar unido a la cadena de alquilenos en el átomo de nitrógeno.

"Heteroarilalquenilo opcionalmente sustituido" se refiere a un radical heteroarilalquenilo, como se ha definido anteriormente, en el que la cadena de alquilenos del radical heteroarilalquenilo es una cadena de alquilenos opcionalmente sustituido, como se ha definido anteriormente, y el radical heteroarilo del radical heteroarilalquenilo es un radical heteroarilo opcionalmente sustituido, tal como se ha definido anteriormente.

"Heteroarilalquinilo" se refiere a un radical de la fórmula $-R_eR_i$ donde R_e es una cadena de alquilenos como se ha definido anteriormente y R_i es un radical heteroarilo como se ha definido anteriormente, y donde el heteroarilo es un heteroarilo que contiene nitrógeno, el heteroarilo puede estar unido a la cadena de alquilenos en el átomo de nitrógeno.

"Heteroarilalquinilo opcionalmente sustituido" se refiere a un radical heteroarilalquinilo, como se ha definido anteriormente, en el que la cadena de alquilenos del radical heteroarilalquinilo es una cadena de alquilenos opcionalmente sustituido, como se ha definido anteriormente, y el radical heteroarilo del radical heteroarilalquinilo es un radical heteroarilo opcionalmente sustituido, tal como se ha definido anteriormente.

"Hidroxi alquilo" se refiere a un radical alquilo como se ha definido anteriormente que está sustituido con uno o más radicales hidroxilo ($-OH$).

"Hidroxi alquenilo" se refiere a un radical alquenilo como se ha definido anteriormente que está sustituido con uno o más radicales hidroxilo ($-OH$).

"Hidroxi alquinilo" se refiere a un radical alquinilo como se ha definido anteriormente que está sustituido con uno o más radicales hidroxilo ($-OH$).

Determinados grupos químicos nombrados en el presente documento pueden estar seguidos de una notación abreviada que indica el número total de átomos de carbono que se encuentran en el grupo químico indicado. Por ejemplo; alquilo C_7-C_{12} describe un grupo alquilo, como se ha definido anteriormente, que tiene un total de 7 a 12 átomos de carbono, y cicloalquilalquilo C_4-C_{12} describe un grupo cicloalquilalquilo, como se ha definido

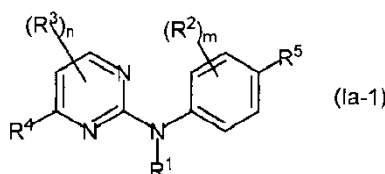
anteriormente, que tiene un total de 4 a 12 átomos de carbono. El número total de carbonos en la anotación abreviada no incluye carbonos que puedan existir en sustituyentes del grupo descrito.

Se pretende que "compuesto estable" y "estructura estable" indiquen un compuesto que es lo suficientemente robusto como para sobrevivir a su aislamiento hasta un grado de pureza útil a partir de una mezcla de reacción, y a la formulación en un agente terapéutico eficaz.

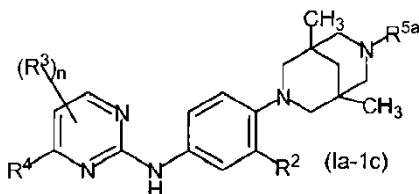
"Mamífero" significa cualquier vertebrado de la clase *Mammalia*. El foco principal se centra en seres humanos y en animales domésticos, tales como gatos, perros, cerdos, ganado bovino, ovejas, cabras, caballos y conejos. Con frecuencia, para los fines de la presente invención, el mamífero es un ser humano.

"Opcional" u "opcionalmente" significa que el suceso o circunstancias descritas a continuación puede suceder o no, y que la descripción incluye casos en los que dichos sucesos o circunstancias ocurren y casos en los que no. Por ejemplo, "arilo opcionalmente sustituido" significa que el radical arilo puede estar sustituido o no y que la descripción incluye radicales arilo sustituidos y radicales arilo que no tienen sustitución. Sin embargo, cuando un primer grupo funcional se describe como "opcionalmente sustituido" y a su vez, los sustituyentes en el primer grupo funcional también están "opcionalmente sustituidos" etc., para los propósitos de esta invención, tales iteraciones para un radical para que esté opcionalmente sustituido se limitan a tres. Por lo tanto, los grupos descritos como sustituyentes en la tercera iteración no están ellos mismos opcionalmente sustituidos. Por ejemplo, si un grupo R en el presente documento se define como que es "arilo opcionalmente sustituido" (la primera iteración) y los sustituyentes opcionales para el "arilo opcionalmente sustituido" incluyen "heteroarilo opcionalmente sustituido" (la segunda iteración) y los sustituyentes opcionales para el "heteroarilo opcionalmente sustituido" incluyen "cicloalquilo opcionalmente sustituido" (la tercera iteración), los sustituyentes opcionales en el cicloalquilo no pueden estar opcionalmente sustituidos.

"Para" para los propósitos de esta invención se refiere a la posición de un sustituyente en un fenilo o un anillo heteroarilo de seis miembros relativa a otro sustituyente en el anillo; siendo la posición relativa una sustitución 1,4. Es decir, partiendo de un sustituyente como que está unido al primer átomo del fenilo o anillo heteroarilo de seis miembros y, contando átomos en el anillo desde el primer átomo, otro sustituyente está en el átomo 4 del fenilo o el anillo heteroarilo de seis miembros, la orientación relativa de los sustituyentes en torno al fenilo o anillo heteroarilo de seis miembros es "para". Por ejemplo, un compuesto de fórmula (Ia), como se ha expuesto anteriormente en el Sumario de la Invención, representado a continuación como un compuesto de fórmula (Ia-1), en la que R⁵ está en un primer átomo del anillo fenilo, y el nitrógeno que porta R¹ está en el cuarto átomo, entonces R⁵ y el nitrógeno que porta R¹ son "para" en orientación relativa.



"Meta" para los propósitos de esta invención se refiere a la posición de un sustituyente en un fenilo o un anillo heteroarilo de seis miembros relativa a otro sustituyente en el anillo; siendo la posición relativa una sustitución 1,3. Es decir, partiendo de un sustituyente como que está unido al primer átomo del fenilo o anillo heteroarilo de seis miembros y, contando átomos en el anillo desde el primer átomo, otro sustituyente está en el tercer átomo del fenilo o el anillo heteroarilo de seis miembros, la orientación relativa de los sustituyentes en torno al fenilo o anillo heteroarilo de seis miembros es "meta". Por ejemplo, un compuesto de fórmula (Ia), como se ha expuesto anteriormente en el Sumario de la Invención, representado a continuación como un compuesto de fórmula (Ia-1c), en la que R² está en un primer átomo del anillo fenilo, y el nitrógeno que porta hidrógeno está en un tercer átomo, entonces R² y el nitrógeno que porta hidrógeno son "para" en orientación relativa.



"Excipiente farmacéuticamente aceptable" incluye cualquier adyuvante, transportador, excipiente, emoliente, agente edulcorante, diluyente, conservante, tinte/colorante, potenciador del sabor, tensioactivo, agente humectante, agente de dispersión, agentes de suspensión, estabilizante, agente isotónico, disolvente, o emulsionante que haya sido aprobado por la Agencia de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos como aceptable para su uso en seres humanos o animales domésticos.

"Sal farmacéuticamente aceptable" incluye sales de adición de ácidos y bases.

"Sal de adición de ácidos farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellas sales que mantienen la eficacia biológica y propiedades de las bases libres, que no son biológicamente o de otro modo indeseables, y que se forman con ácidos inorgánicos, tales como, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, y ácidos orgánicos, tales como, ácido acético ácido 2,2-dicloroacético, ácido adípico, ácido alginico, ácido ascórbico, ácido aspártico, ácido bencenosulfónico, ácido benzoico, ácido 4-acetamidobenzoico, ácido alcanfórico, ácido alcanfor-10-sulfónico, ácido cáprico, ácido caproico, ácido caprílico, ácido carbónico, ácido cinámico, ácido cítrico, ácido ciclámico, ácido dodecilsulfónico, ácido etano-1,2-disulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido galactárico, ácido gentísico, ácido glucoheptónico, ácido glucónico, ácido glucurónico, ácido glutámico, ácido glutárico, ácido 2-oxo-glutárico, ácido glicerofosfórico, ácido glicólico, ácido hipúrico, ácido isobutírico, ácido láctico, ácido lactobiónico, ácido láurico, ácido maleico, ácido málico, ácido malónico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido mícico, ácido naftalen-1,5-disulfónico, ácido naftalen-2-sulfónico, ácido 1-hidrox-2-naftoico, ácido nicotínico, ácido oleico, ácido orótico, ácido oxálico, ácido palmítico, ácido pamoico, ácido propiónico, ácido piroglutámico, ácido pirúvico, ácido salicílico, ácido 4-aminosalicílico, ácido sebácico, ácido esteárico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido tiocianico, ácido p-toluenosulfónico, ácido trifluoroacético, ácido undecilénico.

"Sal de adición de bases farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellas sales que mantienen la eficacia biológica y propiedades de los ácidos libres, que no son biológicamente o de otro modo no deseables. Estas sales se preparan a partir de la adición de una base inorgánica o una base orgánica al ácido libre. Las sales obtenidas a partir de bases inorgánicas incluyen, las sales de sodio, potasio litio, amonio, calcio, magnesio, hierro, cinc, cobre, manganeso, aluminio. Las sales inorgánicas preferidas son las sales de amonio, sodio, potasio calcio y magnesio. Las sales obtenidas a partir de bases orgánicas incluyen, sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas incluyendo aminas sustituidas de origen natural, aminas cíclicas y resinas de intercambio iónico básicas, como amoniaco, isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina tripropilamina, dietanolamina, etanolamina, 2-dimetilaminoetanol, 2-dietilaminoetanol, dicitclohexilamina, lisina, arginina, histidina, cafeína, procaína, hidrabamina, colina, betaína, benetamina, benzatina, etilendiamina, glucosamina, metilglucamina, teobromina, trietanolamina, trometamina, purinas, piperazina, piperidina, N-etilpiperidina, resinas de poliamina. Son bases orgánicas particularmente preferidas isopropilamina, dietilamina, etanolamina, trimetilamina, dicitclohexilamina, colina y cafeína.

Una "composición farmacéutica" se refiere a una formulación de un compuesto de la invención y un medio aceptado generalmente en la técnica para el suministro del compuesto biológicamente activo a mamíferos, por ejemplo, seres humanos. Dicho medio incluye todos los transportadores, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables para este fin.

"Cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a la cantidad de un compuesto de la invención que, cuando se administra a un mamífero, por ejemplo un ser humano, es suficiente para efectuar el tratamiento, tal como se define más adelante, de una enfermedad o afección de interés en el mamífero, preferentemente un ser humano. La cantidad de un compuesto de la invención que constituye una "cantidad terapéuticamente eficaz" variará dependiendo del compuesto, de la enfermedad o afección y de su gravedad, y de la edad del mamífero que va a ser tratado, pero puede determinarse de manera rutinaria por un experto habitual en la materia haciendo referencia a su propio conocimiento y a la presente divulgación.

"Tratar" o "tratamiento", tal como se usa en el presente documento, abarca el tratamiento de la enfermedad o afección de interés en un mamífero, por ejemplo un ser humano, que tiene la enfermedad o afección de interés, e incluye:

- (i) prevenir la aparición de la enfermedad o afección o una de sus manifestaciones o síntomas en un mamífero, en particular, cuando dicho mamífero tiene predisposición a la afección pero aún no se ha diagnosticado que la tenga;
- (ii) inhibir la enfermedad o afección, es decir, detener su desarrollo o una o más de sus manifestaciones o síntomas;
- (iii) aliviar la enfermedad o afección, es decir, provocar la regresión de la enfermedad o afección o una de sus manifestaciones o síntomas; o
- (iv) estabilizar la enfermedad o afección o una de sus manifestaciones o síntomas.

Tal como se usa en el presente documento, los términos "enfermedad" y "afección" pueden usarse de manera indistinta o pueden ser diferentes en tanto que la dolencia o afección puede no tener un agente causante conocido (por lo que no se ha deducido aún su etiología) y por lo tanto no se reconoce aún como enfermedad sino únicamente como una afección o síndrome no deseado, en donde los médicos han identificado un conjunto de síntomas más o menos específico.

Los compuestos de la invención, o sus sales farmacéuticamente aceptables pueden contener uno o más centros asimétricos y por lo tanto pueden dar lugar a enantiómeros, diastereómeros, y otras formas estereoisoméricas que pueden definirse, en cuanto a su estequiometría absoluta, como (R)- o (S)- o, como (D)- o (L)- para aminoácidos. La presente invención pretende incluir todos estos isómeros posibles, así como sus formas racémicas y ópticamente puras. Del mismo modo, todas las formas tautoméricas de las estructuras descritas específicamente también están destinadas a ser incluidas. Pueden prepararse isómeros ópticamente activos (+) y (-), (R)- y (S)-, o (D)- y (L)- usando sintones quirales o reactivos quirales, o resolverse usando técnicas convencionales, tales como HPLC usando una columna quiral. Cuando los compuestos descritos en el presente documento contienen dobles enlaces olefínicos u otros centros de asimetría geométrica, y a menos que se especifique otra cosa, se entiende que los compuestos incluyen isómeros geométricos *E* y *Z*. De forma análoga, con referencia a sistemas de anillo bicíclicos presentes en realizaciones particulares, tales restos pueden tener habitualmente sustituyentes unidos en configuración relativa "endo" o "exo". El descriptor estereoquímico "endo" se refiere a un sustituyente de puente que señala hacia el mayor de los dos puentes restantes. Si el sustituyente señala hacia el puente más pequeño restante, se hace referencia a este como un sustituyente "exo".

Cuando se usa en el presente documento en una fórmula para indicar un enlace químico y no para indicar el punto de unión de un sustituyente al resto de una molécula (como se muestra en las Tablas 2 y 3 posteriores), el símbolo de enlace $\sim$ indica que el enlace químico puede estar unido en cualquier configuración relativa o absoluta, por ejemplo, el enlace químico puede estar en una configuración relativa endo o exo. De forma análoga, el enlace químico puede estar unido en la configuración absoluta R o S.

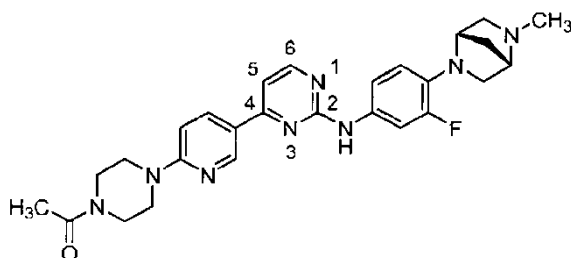
Un "estereoisómero" se refiere a un compuesto hecho de los mismos átomos enlazados mediante los mismos enlaces pero que tiene estructuras tridimensionales diferentes, que no son intercambiables. La presente invención contempla diversos estereoisómeros y mezclas de los mismos e incluye "enantiómeros", que se refiere a dos estereoisómeros cuyas moléculas son imágenes especulares no superponibles la una de la otra.

Un "tautómero" se refiere a un desplazamiento de protón de un átomo de una molécula a otro átomo de la misma molécula. La presente invención incluye tautómeros de cualquiera de dichos compuestos.

"Atropisómeros" son estereoisómeros resultantes de rotación impedida en torno a enlaces sencillos donde la barrera para rotación es lo suficientemente alta para el aislamiento de los conformeros (Eliel, E. L.; Wilen, S. H. *Stereochemistry of Organic Compounds*; Wiley & Sons: Nueva York, 1994; Capítulo 14). El atropisomerismo es significativo porque este introduce un elemento de quiralidad en ausencia de átomos estereogénicos. La invención pretende abarcar atropisómeros, por ejemplo en casos de rotación limitada en torno a los enlaces individuales que surgen de la estructura de pirimidina del núcleo, también son posibles atropisómeros y también se incluyen específicamente en los compuestos de la invención.

El protocolo de nombrado químico y diagramas estructurales usados en el presente documento son una forma modificada del sistema de nomenclatura de la I.U.P.A.C., en la que los compuestos de la invención se nombran en el presente documento como derivados de la estructura de núcleo central, es decir, la estructura de pirimidin-2-amina. Para nombres químicos complejos empleados en el presente documento, un grupo sustituyente se nombra antes del grupo al que está unido. Por ejemplo, ciclopropiletilo comprende una estructura principal de etilo con un sustituyente de ciclopropilo. En diagramas estructurales químicos, todos los enlaces se identifican, excepto para algunos átomos de carbono que se asume que están enlazados a átomos de hidrógeno suficientes para completar la valencia.

Por ejemplo, un compuesto de fórmula (Ia), como se ha expuesto anteriormente en el Sumario de la Invención, en la que *n* es 0, *m* es 1, *R*¹ es hidrógeno, *R*² es flúor en la posición *meta*, *R*⁴ es 6-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-3-il y *R*⁵ es (1*S*,4*S*)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il en la posición para relativa al nitrógeno que porta hidrógeno, es decir, un compuesto de la siguiente fórmula (en la que las posiciones del anillo pirimidinilo están indicadas):



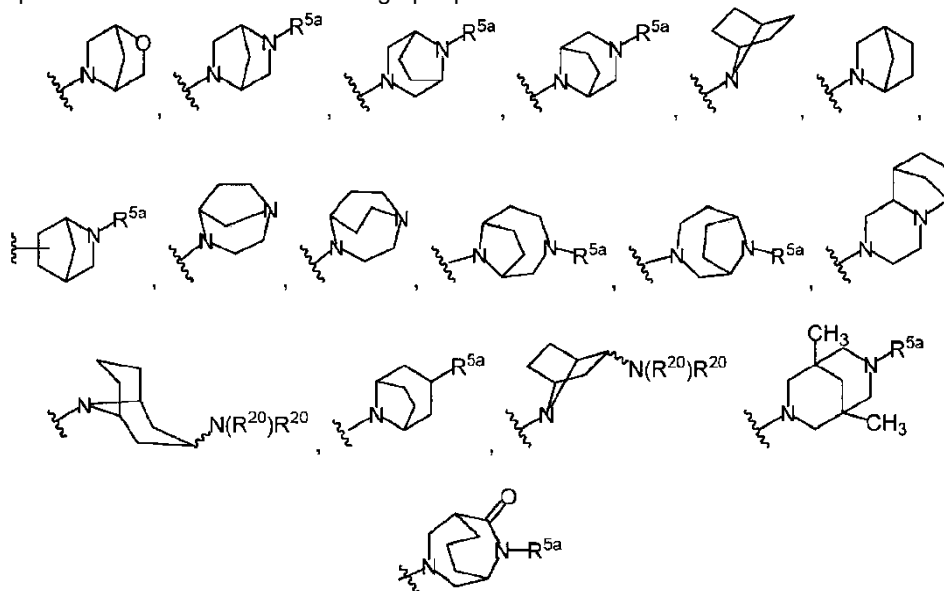
se nombra en el presente documento como 4-(6-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-3-il)-*N*-(3-fluoro-4-((1*S*,4*S*)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina.

Realizaciones de la invención

Un aspecto de la invención son compuestos de fórmula (Ia), como se ha expuesto anteriormente en el Sumario de la Invención, en forma de un estereoisómero aislado o una mezcla de los mismos, o en forma de una de sus sales

farmacéuticamente aceptables. De este aspecto, se prefieren ciertas realizaciones de los compuestos de fórmula (Ia).

En una realización, R^5 es un *N*-heterociclilo puenteado. De esta realización, una realización preferida es en la que el *N*-heterociclilo puenteado se selecciona entre el grupo que consiste en:

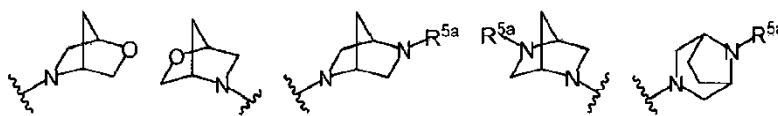


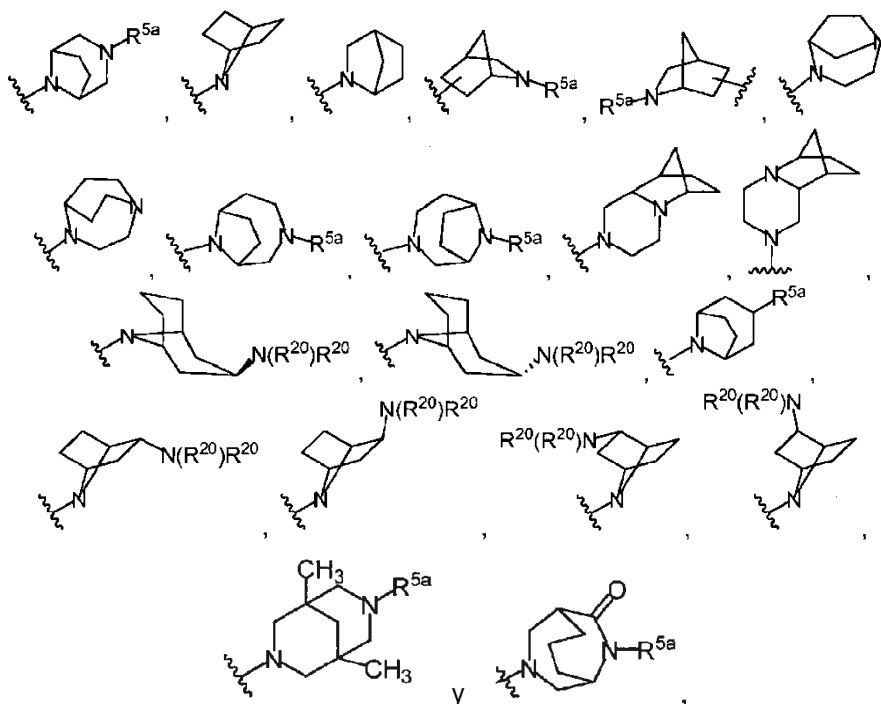
donde cada R^{5a} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, haloalquilo, haloalqueno, haloalquino, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, aralqueno opcionalmente sustituido, aralquino opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalqueno opcionalmente sustituido, cicloalquilalquino opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilalqueno opcionalmente sustituido, heterociclilalquino opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilalqueno opcionalmente sustituido, heteroarilalquino opcionalmente sustituido, $-R^8-OR^6$, $-R^8-C(O)R^6$, $-R^8-C(O)OR^6$, $-R^9-N(R^6)R^7$, $-R^8-C(O)N(R^6)R^7$, $-R^8-C(N=R^6)N(R^6)R^7$, $-R^8-S(O)_2N(R^6)R^7$, y $-R^8-S(O)_2R^6$ donde t es 1 o 2 y cada R^6 , R^7 , R^8 y R^9 es como se ha definido anteriormente en el Sumario de la Invención para compuestos de fórmula (I), y donde cada R^{20} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, o dos R^{20} , junto con el nitrógeno común al que están ambos unidos, forman un *N*-heterociclilo opcionalmente sustituido o un *N*-heteroarilo opcionalmente sustituido.

Otra realización de los compuestos de fórmula (Ia), como se ha expuesto anteriormente en el Sumario de la Invención, son compuestos en los que R^5 es un *N*-heterociclilo puenteado, o en los que un sustituyente R^4 es un *N*-heterociclilo puenteado, o donde R^5 y un sustituyente R^4 son ambos *N*-heterociclilos puenteados. En ciertas realizaciones de esta invención, R^5 es un *N*-heterociclilo puenteado.

En los compuestos de fórmula (Ia) donde R^5 es un *N*-heterociclilo puenteado o el sustituyente R^4 es un *N*-heterociclilo, R^5 y el sustituyente R^4 no necesitan estar unidos mediante un nitrógeno de anillo del *N*-heterociclilo puenteado, si no que en su lugar pueden estar unidos mediante un carbono del anillo, por ejemplo. En algunas realizaciones, un *N*-heterociclilo puenteado como R^5 o como un sustituyente R^4 está condensado con otro anillo, parte de un sistema de anillo espiro o ambos. En determinadas realizaciones, un *N*-heterociclilo puenteado como R^5 o como un sustituyente R^4 , solo o como parte de un sistema más grande de anillo condensado, espiro o una combinación, comprende una geometría de subestructura seleccionada entre el grupo que consiste en [4.4.0], [4.3.0], [4.2.0], [4.1.0], [3.3.0], [3.2.0], [3.1.0], [3.3.3], [3.3.2], [3.3.1], [3.2.2], [3.2.1], [2.2.2] y [2.2.1].

En una realización, el *N*-heterociclilo puenteado como R^5 o como un sustituyente R^4 , independientemente si hay más de uno, se selecciona entre el grupo que consiste en:





5 donde cada R^{5a} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquenoilo, alquiniilo, haloalquilo, haloalquenoilo, haloalquiniilo, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, aralquenoilo opcionalmente sustituido, aralquiniilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquenoilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquiniilo
 10 opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquenoilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquiniilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquenoilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquiniilo opcionalmente sustituido, -R⁸-OR⁶, -R⁸-C(O)R⁶, -R⁸-C(O)OR⁶, -R⁹-N(R⁶)R⁷, -R⁸-C(O)N(R⁶)R⁷, -R⁸-C(N=R⁶)N(R⁶)R⁷, -R⁸-S(O)₂N(R⁶)R⁷, y -R⁸-S(O)₂R⁶ donde t es 1 o 2 y cada R⁶, R⁷, R⁸ y R⁹ es como se ha definido
 15 anteriormente en el Sumario de la Invención para compuestos de fórmula (Ia) y donde cada R²⁰ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo
 20 opcionalmente sustituido y heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, o dos R²⁰, junto con el nitrógeno común al que están ambos unidos, forman un N-heterociclilo opcionalmente sustituido o un N-heteroarilo opcionalmente sustituido.

En una realización particular, R⁵ es un N-heterociclilo puenteado y R⁴ es un heteroarilo opcionalmente sustituido con un N-heterociclilo puenteado. En compuestos ejemplares de la invención para esta realización, R⁵ es un N-heterociclilo puenteado que contiene un nitrógeno adicional, R⁴ es un heteroarilo de 5 o 6 miembros y n es 0. En una
 25 realización específica, R⁵ y el nitrógeno que porta R¹ están en una relación regioquímica *para* con entre sí y R⁴ se selecciona entre piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, triazolilo, tetrazinilo, tetrazolilo, pirazolilo, pirrolilo, imidazolilo y pirazolilo. En determinadas realizaciones, R⁴ está sustituido con un grupo que contiene amino, por ejemplo, -R⁸-N(R^{6a})R^{7a}, -R⁸-N(R^{6a})-R⁹-N(R^{6a})R^{7a} o -R⁸-N(R^{6a})-R⁹-OR^{7a}, donde cada R^{6a}, R^{7a}, R⁸ y R⁹ son como
 30 se han descrito anteriormente en el Sumario de la Invención para compuestos de fórmula (Ia), o R⁴ está sustituido con un heterociclilo opcionalmente sustituido, por ejemplo un piperidinilo opcionalmente sustituido, piperazinilo opcionalmente sustituido, morfolinilo opcionalmente sustituido, y tiomorfolinilo opcionalmente sustituido. En algunos ejemplos de esta realización, R⁴ está sustituido con un N-heterociclilo puenteado. En ejemplos adicionales, el anillo A y/o R⁴ están sustituidos con hasta tres sustituyentes adicionales seleccionados entre el grupo que consiste en halo, alquilo, haloalquilo, ciano, nitro, hidroxi, -OR²⁵, -N(R²⁵)₂, -C(O)OR²⁵, -C(O)N(R²⁵)₂ y combinaciones de los
 35 mismos; donde cada R²⁵ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo y cicloalquilalquilo.

Una realización de los compuestos de fórmula (Ia) es un compuesto de fórmula (Ia), como se ha expuesto anteriormente, en la que:

40 m es 0 o 1;

R², cuando está presente, está en una posición *meta* en relación al nitrógeno que porta R¹; y

R⁵ está en la posición *para* en relación al nitrógeno que porta R¹.

45 Una realización de los compuestos de fórmula (Ia) es un compuesto de fórmula (Ia), como se ha expuesto

anteriormente, en la que:

n es 0 o 1; y

R³, cuando está presente, está en la posición 5 del anillo pirimidinilo.

5

Una realización de los compuestos de fórmula (Ia) es un compuesto de fórmula (Ia), como se ha expuesto anteriormente, en la que:

m es 0 o 1;

10

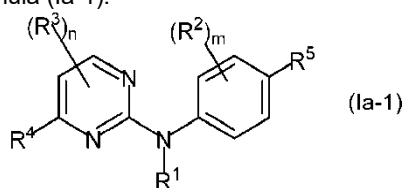
n es 0 o 1;

R^2 , cuando está presente, está en una posición metal en relación al nitrógeno que porta R^1 :

R³, cuando está presente, está en la posición 5 del anillo pirimidinilo; y

R⁵ está en la posición para en relación al nitrógeno que porta R¹.

15 Una realización de la invención es un compuesto de fórmula (I), como se ha expuesto anteriormente en el Sumario de la Invención, de acuerdo con la fórmula (Ia-1):



en la que:

20

n es 0, 1 o 2:

m es 0, 1 o 2:

R¹ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquenoilo, alquinilo, haloalquilo, haloalquenoilo, haloalquenoilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquenoilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquinilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, aralquenoilo opcionalmente sustituido, aralquinilo opcionalmente sustituido, -R⁸-C(O)OR⁵, -R⁹-N(R⁶)R⁷ y -R⁹-OR⁶.

25

cada R^2 , cuando está presente, se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilo opcionalmente sustituido, halo, ciano y $-OR^6$:

cada R^3 , cuando está presente, se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, halo y haloalquilo;

30

R⁴ se selecciona entre el grupo que consiste en arilo y heteroarilo, donde el arilo y el heteroarilo están cada uno independientemente sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en oxo, alquilo, halo, haloalquilo, ciano, *N*-heterociclilo, *N*-heteroarilo, arilo, -R⁸-OR^{6a}, -R⁸-S(O)_nR^{6a} (donde *n* es 0, 1 o 2), -R⁸-C(O)R^{6a}, -R⁸-C(O)OR^{7a}, -R⁸-C(O)N(R^{6a})R^{7a}, -R⁸-N(R^{6a})R^{7a}, -R⁸-N(R^{6a})-R⁹-N(R^{6a})R^{7a}, -R⁸-N(R^{6a})-R⁹-OR^{7a}, -R⁸-N(R^{6a})C(O)R^{7a}, -R⁸-N(R^{6a})S(O)₂R^{7a}, -R⁸-N(R^{6a})C(O)-R⁸-N(R^{6a})R^{7a}, y -R⁸-N(R^{6a})-R⁹-N(R^{6a})S(O)₂R^{7a}, donde cada R^{6a} y R^{7a} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y aralquilo opcionalmente sustituido, y donde el *N*-heterociclilo, el *N*-heteroarilo y el arilo están cada uno independientemente sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en -C(O)R⁶, -R⁸-N(R⁶)R⁷, -R⁸-C(O)N(R⁶)R⁷, alquilo, halo y arilo opcionalmente sustituido, y cuando cualquiera de R^{6a} y R^{7a} están enlazado a un nitrógeno común, R^{6a} y R^{7a} junto con el nitrógeno común al que están ambos unidos, pueden formar un *N*-heteroarilo opcionalmente sustituido o un *N*-heterociclilo opcionalmente sustituido;

40

R⁵ es un *N*-heterocicillo, en el que un átomo de nitrógeno en el *N*-heterocicillo está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en alquilo alquienilo alquinilo haloalquilo

45

El sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en alquilo, alquénilo, alquino, haloalquilo, haloalquénilo, haloalquino, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, aralquénilo opcionalmente sustituido, aralquino opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquénilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquino opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquénilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquino opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquénilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquino opcionalmente sustituido, $-R^8-OR^6$, $-R^8-C(O)R^6$, $-R^8-C(O)OR^6$, $-R^9-N(R^6)R^7$, $-R^8-C(O)N(R^6)R^7$, $-R^8-C(N(R^6)N(R^6)R^7$, $-R^8-S(O)_2N(R^6)R^7$, y $-R^8-S(O)_tR^6$ (donde t es 1 o 2); y un átomo de carbono en el N -heterociclilo está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en

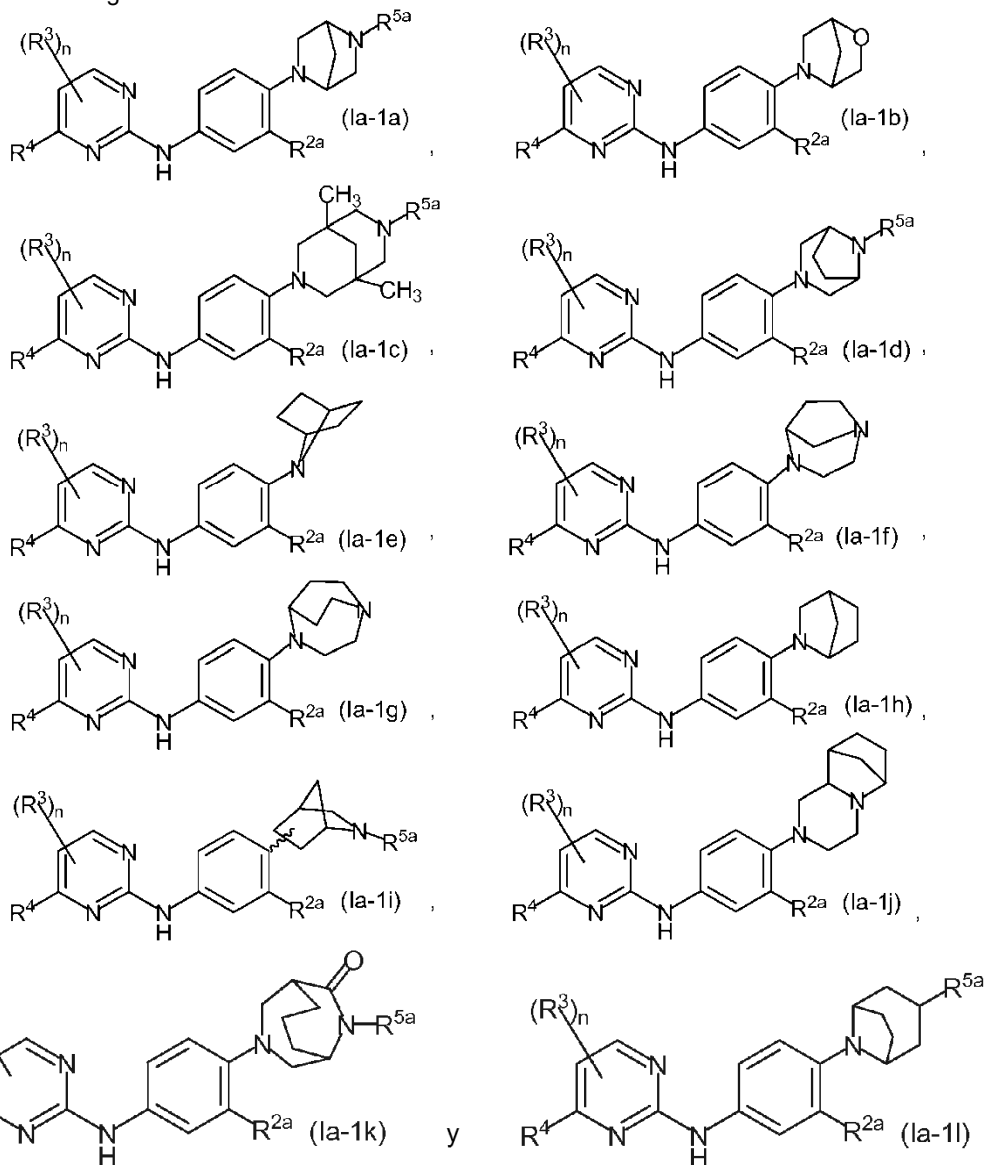
50

heterociclillo está opcionalmente sustituido con un subgrupo de arilciclohexano entre el grupo que consiste en alquilo, alqulenilo, alquilinilo, halo, haloalquilo, haloalqulenilo, haloalquilinilo, oxo, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, aralqulenilo opcionalmente sustituido, aralquilinilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalqulenilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilinilo opcionalmente sustituido, heterociclillo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilalqulenilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilinilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido,

60

heteroarilalquenilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquinilo opcionalmente sustituido, $-R^8-OR^6$, $-R^8-C(O)R^6$, $-R^8-C(O)OR^6$, $-R^9-N(R^6)R^7$, $-R^8-C(O)N(R^6)R^7$, $-R^8-S(O)_2N(R^6)R^7$, y $-R^8-S(O)_pR^6$ (en el que p es 0, 1 o 2); cada R^6 y cada R^7 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, haloalquilo, haloalquenilo, haloalquinilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, aralquenilo opcionalmente sustituido, aralquinilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquinilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquenilo opcionalmente sustituido, y heteroarilalquinilo opcionalmente sustituido; o cualquier R^6 y R^7 , junto con el nitrógeno común al que están ambos unidos, forman un *N*-heteroarilo opcionalmente sustituido o un *N*-heterociclilo opcionalmente sustituido; cada R^8 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en un enlace directo, una cadena de alquilenilo lineal o ramificada opcionalmente sustituida, una cadena de alquenilenilo lineal o ramificada opcionalmente sustituida y una cadena de alquinilenilo lineal o ramificada opcionalmente sustituida; y cada R^9 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en una cadena de alquilenilo lineal o ramificada opcionalmente sustituida, una cadena de alquenilenilo lineal o ramificada opcionalmente sustituida y una cadena de alquinilenilo lineal o ramificada opcionalmente sustituida; con la condición de que al menos uno de R^5 y un sustituyente en R^4 sea un *N*-heterociclilo puenteado.

20 De los compuestos de fórmula (Ia-1), como se ha expuesto anteriormente, una realización es un compuesto seleccionado entre las siguientes fórmulas:



en las que:

cada n es 0, 1 o 2;

cada R^{2a} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, halo, ciano y $-OR^6$;

cada R^3 , cuando está presente, se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, halo y haloalquilo;

cada R^4 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en arilo y heteroarilo, donde el arilo y el heteroarilo están cada uno independientemente sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en oxo, alquilo, halo, haloalquilo, ciano, *N*-heterociclilo, *N*-heteroarilo, arilo, $-R^8-OR^{6a}$, $-R^8-S(O)_pR^{6a}$ (donde p es 0, 1 o 2), $-R^8-C(O)R^{6a}$, $-R^8-C(O)OR^{6a}$, $-R^8-C(O)N(R^{6a})R^{7a}$, $(O)R^{7a}$, $-R^8-N(R^{6a})R^{7a}$, $-R^8-N(R^{6a})-R^9-N(R^{6a})R^{7a}$, $-R^8-N(R^{6a})-R^9-OR^{7a}$, $-R^8-N(R^{6a})C(O)R^{7a}$, $-R^8-N(R^{6a})S(O)_2R^{7a}$, $-R^8-N(R^{6a})C(O)-R^8-N(R^{6a})R^{7a}$ y

$-R^8-N(R^{6a})-R^9-N(R^{6a})S(O)_2R^{7a}$, donde cada R^{6a} y R^{7a} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y aralquilo opcionalmente sustituido, y donde el *N*-heterociclilo, el *N*-heteroarilo y el arilo están cada uno independientemente sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en $-C(O)R^6$, $-R^8-N(R^6)R^7$, $-R^8-C(O)N(R^6)R^7$, alquilo, halo y arilo opcionalmente sustituido, y cuando cualquiera de R^{6a} y R^{7a} están enlazado a un nitrógeno común, R^{6a} y R^{7a} junto con el nitrógeno común al que están ambos unidos, pueden formar un *N*-heteroarilo opcionalmente sustituido o un *N*-heterociclilo opcionalmente sustituido;

cada R^5 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, haloalquilo, haloalqueno, haloalquino, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, aralqueno opcionalmente sustituido, aralquino opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalqueno opcionalmente sustituido, cicloalquilalquino opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilalqueno opcionalmente sustituido, heterociclilalquino opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilalqueno opcionalmente sustituido, heteroarilalquino opcionalmente sustituido, $-R^8-OR^6$, $-R^8-C(O)R^6$, $-R^8-C(O)OR^6$, $-R^9-N(R^6)R^7$, $-R^8-C(O)N(R^6)R^7$, $-R^8-C(N=R^6)N(R^6)R^7$, $-R^8-S(O)_2N(R^6)R^7$, y $-R^8-S(O)_tR^6$ (donde t es 1 o 2);

cada R^6 y cada R^7 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, haloalquilo, haloalqueno, haloalquino, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, aralqueno opcionalmente sustituido, aralquino opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilalqueno opcionalmente sustituido, heterociclilalquino opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilalqueno opcionalmente sustituido, y heteroarilalquino opcionalmente sustituido; o cualquier R^6 y R^7 , junto con el nitrógeno común al que están ambos unidos, forman un *N*-heteroarilo opcionalmente sustituido o un *N*-heterociclilo opcionalmente sustituido;

cada R^8 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en un enlace directo, una cadena de alqueno lineal o ramificada opcionalmente sustituida, una cadena de alqueno lineal o ramificada opcionalmente sustituida y una cadena de alquino lineal o ramificada opcionalmente sustituida; y

cada R^9 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en una cadena de alqueno lineal o ramificada opcionalmente sustituida, una cadena de alqueno lineal o ramificada opcionalmente sustituida y una cadena de alquino lineal o ramificada opcionalmente sustituida.

De esta realización, una realización es un compuesto seleccionado entre las fórmulas anteriores, en las que:

cada n es 0 o 1;

cada R^4 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en fenilo, benzoimidazolilo, benzo[*b*][1,4]oxazinilo, benzo[*b*]azepinilo, 2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*b*]azepinilo, 3,4-dihidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]tiazinilo, 3',4'-dihidroespiro[ciclobutano-1,2'-pirido[3,2-*b*]][1,4]oxazinilo, 3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazinilo, 3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]tiazinilo, imidazo[1,2-*a*]piridinilo, 6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirido[2,3-*b*]indolilo, 7,8,9,9a-tetrahidro-5*H*-pirido[2,3-*e*]pirrolo[1,2-*a*][1,4]diazepin-10(11*H*)-onilo, indolilo, indolinilo, naftiridinilo, pirazolilo, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, pirrolilo, 1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridinilo, y tiazolilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en oxo, alquilo, halo, haloalquilo, ciano, *N*-heterociclilo, *N*-heteroarilo, arilo, $-R^8-OR^{6a}$, $-R^8-S(O)_pR^{6a}$ (donde p es 0, 1 o 2), $-R^8-C(O)R^{6a}$, $-R^8-C(O)OR^{6a}$, $-R^8-C(O)N(R^{6a})R^{7a}$, $-R^8-N(R^{6a})R^{7a}$, $-R^8-N(R^{6a})-R^9-N(R^{6a})R^{7a}$, $-R^8-N(R^{6a})-R^9-OR^{7a}$, $-R^8-N(R^{6a})C(O)R^{7a}$, $-R^8-N(R^{6a})S(O)_2R^{7a}$, $-R^8-N(R^{6a})C(O)-R^8-N(R^{6a})R^{7a}$, y $-R^8-N(R^{6a})-R^9-N(R^{6a})S(O)_2R^{7a}$, donde el *N*-heterociclilo, el *N*-heteroarilo y el arilo están cada uno independientemente sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en $-C(O)R^6$, $-R^8-N(R^6)R^7$, $-R^8-C(O)N(R^6)R^7$, alquilo, halo y arilo opcionalmente sustituido;

cada R^6 y cada R^7 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, haloalquilo, haloalqueno, haloalquino, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, aralqueno opcionalmente sustituido, aralquino opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilalqueno opcionalmente sustituido, heterociclilalquino opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido,

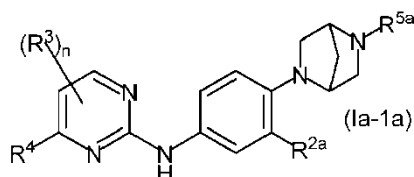
heteroarilalquenilo opcionalmente sustituido, y heteroarilalquinilo opcionalmente sustituido; o cualquier R^6 y R^7 , junto con el nitrógeno común al que están ambos unidos, forman un *N*-heteroarilo opcionalmente sustituido o un *N*-heterociclilo opcionalmente sustituido;

cada uno de R^{6a} y R^{7a} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, y aralquilo opcionalmente sustituido, y cuando cualquiera de R^{6a} y R^{7a} están enlazado a un nitrógeno común, R^{6a} y R^{7a} junto con el nitrógeno común al que están ambos unidos, pueden formar un *N*-heteroarilo opcionalmente sustituido o un *N*-heterociclilo opcionalmente sustituido;

cada R^8 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en un enlace directo y una cadena de alquileo lineal o ramificada, opcionalmente sustituida; y

cada R^9 es una cadena de alquileo lineal o ramificada opcionalmente sustituida.

Una realización de los compuestos de fórmula (Ia-1), como se ha expuesto anteriormente, es un compuesto de acuerdo con la fórmula (Ia-1a):



en la que:

n es 0 o 1;

R^{2a} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, halo, ciano y $-OR^6$;

R^3 , cuando está presente, se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, halo y haloalquilo;

R^4 se selecciona entre el grupo que consiste en fenilo, benzoimidazolilo, benzo[*b*][1,4]oxazinilo, benzo[*b*]azepinilo, 2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*b*]azepinilo, 3,4-dihidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]tiazinilo, 3',4'-dihidroespiro[ciclobutano-1,2'-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazinilo, 3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]tiazinilo, imidazo[1,2-*a*]piridinilo, 6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirido[2,3-*b*]indolilo, 7,8,9,9a-tetrahidro-5*H*-pirido[2,3-*e*]pirrolo[1,2-*a*][1,4]diazepin-10(11*H*)-onilo, indolilo, indolinilo, naftiridinilo, pirazolilo, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, pirrolo, 1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridinilo, y tiazolilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en oxo, alquilo, halo, haloalquilo, ciano, *N*-heterociclilo, *N*-heteroarilo, arilo, $-R^8-OR^{6a}$, $-R^8-S(O)_pR^{6a}$ (donde p es 0, 1 o 2), $-R^8-C(O)R^{6a}$, $-R^8-C(O)OR^{6a}$, $-R^8-C(O)N(R^{6a})R^{7a}$, $-R^8-N(R^{6a})R^{7a}$, $-R^8-N(R^{6a})-R^9-N(R^{6a})R^{7a}$, $-R^8-N(R^{6a})-R^9-OR^{7a}$, $-R^8-N(R^{6a})C(O)R^{7a}$, $-R^8-N(R^{6a})S(O)_2R^{7a}$, $-R^8-N(R^{6a})C(O)-R^8-N(R^{6a})R^{7a}$, y $-R^8-N(R^{6a})-R^9-N(R^{6a})S(O)_2R^{7a}$, donde el *N*-heterociclilo, el *N*-heteroarilo y el arilo están cada uno independientemente sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en $-C(O)R^6$, $-R^8-N(R^6)R^7$, $-R^8-C(O)N(R^6)R^7$, alquilo, halo y arilo opcionalmente sustituido;

R^{5a} se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, haloalquilo, haloalquenilo, haloalquinilo, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, aralquenilo opcionalmente sustituido, aralquinilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquenilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquinilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquenilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquinilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquenilo opcionalmente sustituido, $-R^8-OR^6$, $-R^8-C(O)R^6$, $-R^8-C(O)OR^6$, $-R^9-N(R^6)R^7$, $-R^8-C(O)N(R^6)R^7$, $-R^8-C(N=R^6)N(R^6)R^7$, $-R^8-S(O)_2N(R^6)R^7$, y $-R^8-S(O)_tR^6$ (donde t es 1 o 2);

cada R^6 y cada R^7 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, haloalquilo, haloalquenilo, haloalquinilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, aralquenilo opcionalmente sustituido, aralquinilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquenilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquinilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquenilo opcionalmente sustituido, y heteroarilalquinilo opcionalmente sustituido; o cualquier R^6 y R^7 , junto con el nitrógeno común al que están ambos unidos, forman un *N*-heteroarilo opcionalmente sustituido o un *N*-heterociclilo opcionalmente sustituido;

cada uno de R^{6a} y R^{7a} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, y aralquilo opcionalmente sustituido, y cuando cualquiera de R^{6a} y R^{7a} están enlazado a un nitrógeno común, R^{6a} y R^{7a} junto con el nitrógeno común al que están ambos unidos, pueden formar un *N*-heteroarilo opcionalmente sustituido o un *N*-heterociclilo opcionalmente sustituido;

cada R^8 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en un enlace directo y una cadena de alquileo lineal o ramificada, opcionalmente sustituida; y

cada R⁹ es una cadena de alquileo lineal o ramificada opcionalmente sustituida.

De esta realización, una realización es un compuesto de fórmula (Ia-1a), como se ha expuesto anteriormente, en la que:

n es 0 o 1;

R^{2a} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, halo, ciano y -OR⁶;

R³, cuando está presente, se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, halo y haloalquilo;

R⁴ es piridinilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo, haloalquilo, ciano, -R⁸-OR^{6a}, -R⁸-N(R^{6a})R^{7a}, -R⁸-N(R^{6a})-R⁹-N(R^{6a})R^{7a} y -R⁸-N(R^{6a})-R⁹-OR^{7a};

R^{5a} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, -R⁸-C(O)R⁶ y -R⁸-S(O)_tR⁶ (donde t es 1 o 2);

cada R⁶ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, haloalquilo, haloalqueno, haloalquino, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, aralqueno opcionalmente sustituido, aralquino opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, heterocicilalqueno opcionalmente sustituido, heterocicilalquino opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilalqueno opcionalmente sustituido, y heteroarilalquino opcionalmente sustituido;

cada uno de R^{6a} y R^{7a} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, y aralquilo opcionalmente sustituido, y cuando cualquiera de R^{6a} y R^{7a} están enlazado a un nitrógeno común, R^{6a} y R^{7a} junto con el nitrógeno común al que están ambos unidos, pueden formar un *N*-heteroarilo opcionalmente sustituido o un *N*-heterociclilo opcionalmente sustituido;

cada R⁸ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en un enlace directo y una cadena de alquileo lineal o ramificada, opcionalmente sustituida; y

cada R⁹ es una cadena de alquileo lineal o ramificada opcionalmente sustituida.

Una realización específica de esta realización es un compuesto de fórmula (Ia-1a), como se ha expuesto anteriormente, seleccionado entre el grupo que consiste en:

4-(6-(*N,N*-dimetilamino)piridin-3-il)-*N*-(3-metil-4-((1*S*,4*S*)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina;

4-(6-(*N,N*-dimetilamino)piridin-3-il)-5-metil-*N*-(3-metil-4-((1*S*,4*S*)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina;

4-(6-(*N,N*-dimetilamino)piridin-3-il)-5-trifluorometil-*N*-(3-metil-4-((1*S*,4*S*)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina;

4-(6-(*N,N*-dimetilamino)piridin-3-il)-5-fluoro-*N*-(3-metil-4-((1*S*,4*S*)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina;

4-(6-(*N,N*-dimetilamino)piridin-3-il)-5-fluoro-*N*-(3-fluoro-4-((1*S*,4*S*)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina;

4-(6-(*N,N*-dimetilamino)piridin-3-il)-5-metil-*N*-(3-fluoro-4-((1*S*,4*S*)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina;

4-(6-(*N,N*-dimetilamino)piridin-3-il)-*N*-(3-fluoro-4-((1*S*,4*S*)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina;

4-(6-(dimetilamino)piridin-3-il)-*N*-(3-metil-4-((1*S*,4*S*)-5-etil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina;

4-(6-(2-(morfolin-4-il)etil)aminopiridin-3-il)-*N*-(4-((1*S*,4*S*)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina;

4-(6-(2-(morfolin-4-il)etil)aminopiridin-3-il)-*N*-(3-fluoro-4-((1*S*,4*S*)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina;

4-(6-(ciclohexilamino)piridin-3-il)-*N*-(3-metil-4-((1*S*,4*S*)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina;

4-(6-(ciclohexilamino)piridin-3-il)-*N*-(3-fluoro-4-((1*S*,4*S*)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina;

4-(6-(bencilamino)piridin-3-il)-*N*-(3-metil-4-((1*S*,4*S*)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina;

4-(6-(bencilamino)piridin-3-il)-*N*-(3-fluoro-4-((1*S*,4*S*)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina;

4-(6-(ciclohexilamino)piridin-3-il)-*N*-(3-tifluorometil-4-((1*S*,4*S*)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina;

4-(6-(dimetilamino)piridin-3-il)-*N*-(3-tifluorometil-4-((1*S*,4*S*)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina;

4-(6-(cianopiridin-3-il)-*N*-(3-metil-4-((1*S*,4*S*)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina;

4-(5-cianopiridin-3-il)-*N*-(3-metil-4-((1*S*,4*S*)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina;
 4-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-(3-metil-4-((1*S*,4*S*)-5-etilcarbonil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina;
 4-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-(3-metil-4-((1*S*,4*S*)-5-metilsulfonil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-
 amina;
 5 4-(6-etoxipiridin-3-il)-*N*-(3-metil-4-((1*S*,4*S*)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina;
 4-(6-etoxipiridin-3-il)-*N*-(3-fluoro-4-((1*S*,4*S*)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina;
 4-(6-(dimetilamino)piridin-3-il)-*N*-(4-((1*S*,4*S*)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina;
 4-(6-(3-etoxipropil)aminopiridin-3-il)-*N*-(3-metil-4-((1*S*,4*S*)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-
 2-amina;
 10 4-(6-(propilamino)piridin-3-il)-*N*-(3-metil-4-((1*S*,4*S*)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-
 amina;
 4-(6-(2-(morfolin-4-il)etil)aminopiridin-3-il)-*N*-(3-metil-4-((1*S*,4*S*)-5-etilcarbonil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-
 il)fenil)pirimidin-2-amina; 4-(6-(3-dimetilamino)propilaminopiridin-3-il)-*N*-(3-metil-4-((1*S*,4*S*)-5-metil-2,5-
 diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina;
 15 4-(6-(3-metilbutil)aminopiridin-3-il)-*N*-(3-metil-4-((1*S*,4*S*)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-
 amina;
 4-(6-(3,3-dimetilbutil)aminopiridin-3-il)-*N*-(3-metil-4-((1*S*,4*S*)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-
 il)fenil)pirimidin-2-amina;
 4-(6-(2-metoxietil)(metil)aminopiridin-3-il)-*N*-(3-metil-4-((1*S*,4*S*)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-
 20 il)fenil)pirimidin-2-amina;
 4-(6-(propilamino)piridin-3-il)-*N*-(3-metil-4-((1*S*,4*S*)-5-metilsulfonil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-
 2-amina;
 4-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-*N*-(3-metil-4-((1*S*,4*S*)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-
 amina;
 25 4-(6-(tetrahidropiran-4-iloxi)piridin-3-il)-*N*-(3-cloro-4-((1*S*,4*S*)-5-(metilsulfonil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-
 il)fenil)pirimidin-2-amina;
 4-(6-(tetrahidropiran-4-iloxi)piridin-3-il)-*N*-(3-cloro-4-((1*S*,4*S*)-5-acetil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-
 il)fenil)pirimidin-2-amina;
 4-(6-(tetrahidropiran-4-iloxi)piridin-3-il)-*N*-(3-metil-4-((1*S*,4*S*)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-
 30 il)fenil)pirimidin-2-amina; y
 4-(6-(tetrahidropiran-4-iloxi)piridin-3-il)-*N*-(3-metil-4-((1*S*,4*S*)-5-ciclopentil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-
 il)fenil)pirimidin-2-amina.

De esta realización, otra realización es un compuesto de fórmula (Ia-1a), como se ha expuesto anteriormente, en la
 que:

n es 0 o 1;

R^{2a} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente
 sustituido, halo, ciano y -OR⁶;

R^3 , cuando está presente, se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, halo y
 haloalquilo;

R^4 es piridinilo sustituido con un *N*-heterociclilo seleccionado entre el grupo que consiste en morfolinilo,
 piperazinilo, piperidinilo oxazepanilo, 5-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]heptanilo y tiamorfolinilo, donde el *N*-heterociclilo
 está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en -
 C(O)R⁶, -R⁸-N(R⁶)R⁷, -R⁸-C(O)N(R⁶)R⁷, alquilo, halo y arilo opcionalmente sustituido;

R^{5a} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo
 opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, -R⁸-C(O)R⁶, -R⁸-C(O)N(R⁶)R⁷, -R⁸-
 C(N=R⁶)N(R⁶)R⁷ y -R⁸-S(O)_{*t*}R⁶ (donde *t* es 1 o 2);

cada R⁶ y cada R⁷ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo,
 alquenilo, alquinilo, haloalquilo, haloalqueno, haloalqueno, cicloalquilo opcionalmente sustituido,
 cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido,
 aralqueno opcionalmente sustituido, aralqueno opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido,
 heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, heterocicilalqueno opcionalmente sustituido, heterocicilalqueno
 opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido,
 heteroarilalqueno opcionalmente sustituido, y heteroarilalqueno opcionalmente sustituido; o cualquier R⁶ y R⁷,
 junto con el nitrógeno común al que están ambos unidos, forman un *N*-heteroarilo opcionalmente sustituido o un
N-heterociclilo opcionalmente sustituido; y

cada R⁸ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en un enlace directo y una cadena de
 alqueno lineal o ramificada, opcionalmente sustituida.

Una realización específica de esta realización es un compuesto de fórmula (Ia-1a), como se ha expuesto
 anteriormente, seleccionado entre el grupo que consiste en:

4-(6-(morfolin-4-il)piridin-3-il)-*N*-(3-metil-4-((1*S*,4*S*)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-
 amina;
 4-(6-(morfolin-4-il)piridin-3-il)-*N*-(3-fluoro-4-((1*S*,4*S*)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-

- amina;
 4-(6-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-3-il)-*N*-(3-fluoro-4-((1*S*,4*S*)-5-metil-2,5-diazabicciclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina;
 4-(6-(morfolin-4-il)piridin-3-il)-*N*-(3-metil-4-((1*S*,4*S*)-5-etil-2,5-diazabicciclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina;
 5 4-(6-(morfolin-4-il)piridin-3-il)-*N*-(3-metil-4-((1*S*,4*S*)-5-((etilamino)carbonil)-2,5-diazabicciclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina;
 4-(6-(morfolin-4-il)piridin-3-il)-*N*-(3-metil-4-((1*S*,4*S*)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-2,5-diazabicciclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina;
 10 4-(6-(morfolin-4-il)piridin-3-il)-*N*-(3-metil-4-((1*S*,4*S*)-5-(ciclopropil)metil-2,5-diazabicciclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina;
 4-(3-fluoro-2-(morfolin-4-il)piridin-4-il)-*N*-(3-fluoro-4-((1*S*,4*S*)-5-metil-2,5-diazabicciclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina;
 4-(5-metil-6-(morfolin-4-il)piridin-3-il)-*N*-(3-fluoro-4-((1*S*,4*S*)-5-metil-2,5-diazabicciclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina;
 15 4-(5-metil-6-(morfolin-4-il)piridin-3-il)-*N*-(3-metil-4-((1*S*,4*S*)-5-metil-2,5-diazabicciclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina;
 5-metil-4-(6-(morfolin-4-il)piridin-3-il)-*N*-(3-metil-4-((1*S*,4*S*)-5-metil-2,5-diazabicciclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina;
 5-metil-4-(6-(morfolin-4-il)piridin-3-il)-*N*-(3-fluoro-4-((1*S*,4*S*)-5-metil-2,5-diazabicciclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina;
 20 4-(6-(morfolin-4-il)piridin-3-il)-*N*-(3-metil-4-((1*R*,4*R*)-5-metil-2,5-diazabicciclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina;
 4-(6-(morfolin-4-il)piridin-3-il)-*N*-(3-fluoro-4-((1*R*,4*R*)-5-metil-2,5-diazabicciclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina;
 25 4-(6-(morfolin-4-il)piridin-3-il)-*N*-(3-tifluorometil-4-((1*S*,4*S*)-5-metil-2,5-diazabicciclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina;
 4-(6-(morfolin-4-il)piridin-3-il)-*N*-(3-ciano-4-((1*S*,4*S*)-5-acetil-2,5-diazabicciclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina;
 30 4-(6-(morfolin-4-il)piridin-3-il)-*N*-(3-ciano-4-((1*S*,4*S*)-5-metilsulfonil-2,5-diazabicciclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina;
 4-(6-(morfolin-4-il)piridin-3-il)-*N*-(3-ciano-4-((1*S*,4*S*)-5-metil-2,5-diazabicciclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina;
 4-(6-(morfolin-4-il)piridin-3-il)-*N*-(3-ciano-4-((1*S*,4*S*)-5-ciclopentil-2,5-diazabicciclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina;
 35 4-(6-(morfolin-4-il)piridin-3-il)-*N*-(4-((1*S*,4*S*)-5-metil-2,5-diazabicciclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina;
 4-(6-(*cis*-2,6-dimetilmorfolin-4-il)piridin-3-il)-*N*-(3-metil-4-((1*S*,4*S*)-5-metil-2,5-diazabicciclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina;
 4-(6-(2-(dimetilamino)metilmorfolin-4-il)piridin-3-il)-*N*-(3-metil-4-((1*S*,4*S*)-5-metil-2,5-diazabicciclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina;
 40 4-(6-(piperidin-1-il)piridin-3-il)-*N*-(3-metil-4-((1*S*,4*S*)-5-metil-2,5-diazabicciclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina;
 4-(6-(3-(aminocarbonil)piperidin-1-il)piridin-3-il)-*N*-(3-metil-4-((1*S*,4*S*)-5-metil-2,5-diazabicciclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina;
 45 4-(6-(morfolin-4-il)piridin-3-il)-*N*-(3-metil-4-((1*S*,4*S*)-5-metilsulfonil-2,5-diazabicciclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina;
 4-(6-(morfolin-4-il)piridin-3-il)-*N*-(3-metil-4-((1*S*,4*S*)-5-etilcarbonil-2,5-diazabicciclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina;
 4-(6-(morfolin-4-il)piridin-3-il)-*N*-(3-metil-4-((1*S*,4*S*)-5-amidino-2,5-diazabicciclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina;
 50 4-(6-(morfolin-4-il)piridin-3-il)-*N*-(3-metil-4-((1*S*,4*S*)-5-isobutil-2,5-diazabicciclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina;
 4-(6-(1,4-oxazepan-4-il)piridin-3-il)-*N*-(3-metil-4-((1*S*,4*S*)-5-metil-2,5-diazabicciclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina;
 4-(6-((1*S*,4*S*)-2-oxa-5-azabicciclo[2.2.1]heptan-5-il)piridin-3-il)-*N*-(3-metil-4-((1*S*,4*S*)-5-metil-2,5-diazabicciclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina;
 55 4-(6-(tiamorfolin-4-il)piridin-3-il)-*N*-(3-metil-4-((1*S*,4*S*)-5-metil-2,5-diazabicciclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina; y
 4-(6-(morfolin-4-il)piridin-3-il)-*N*-(3-metil-4-((1*S*,4*S*)-5-metil-2,5-diazabicciclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina;
 60 4-(6-(morfolin-4-il)piridin-3-il)-*N*-(3-metil-4-((1*S*,4*S*)-5-ciclopropil-2,5-diazabicciclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina;
 4-(6-(morfolin-4-il)piridin-3-il)-*N*-(3-cloro-4-((1*S*,4*S*)-5-metil-2,5-diazabicciclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina;
 4-(6-(morfolin-4-il)piridin-3-il)-*N*-(3-cloro-4-((1*S*,4*S*)-5-(metilsulfonil)-2,5-diazabicciclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina;
 65 4-(6-(morfolin-4-il)piridin-3-il)-*N*-(3-cloro-4-((1*S*,4*S*)-5-acetil-2,5-diazabicciclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-

amina;

4-(6-(morfolin-4-il)piridin-3-il)-*N*-(3-cloro-4-((1*S*,4*S*)-5-(1-metiletil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina;

4-(6-((1*S*,4*S*)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)piridin-3-il)-*N*-(3-metil-4-((1*S*,4*S*)-5-(metilsulfonyl)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina; y

4-(6-((1*R*,4*R*)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)piridin-3-il)-*N*-(3-metil-4-((1*S*,4*S*)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina.

Otra realización es un compuesto de fórmula (Ia-1a), como se ha expuesto anteriormente, en la que:

n es 0 o 1;

R^{2a} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, halo, ciano y -OR⁶;

R^3 , cuando está presente, se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, halo y haloalquilo;

R^4 es piridinilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en -R⁸-C(O)R^{6a}, -R⁸-C(O)OR^{6a}, -R⁸-C(O)N(R^{6a})R^{7a}, -R⁸-S(O)_{*p*}R^{6a} (donde *p* es 0, 1 o 2), -R⁸-N(R^{6a})-R⁹-N(R^{6a})S(O)₂R^{7a}, -R⁸-N(R^{6a})C(O)R^{7a}, -R⁸-N(R^{6a})S(O)₂R^{7a}, -R⁸-N(R^{6a})C(O)-R³-N(R^{6a})R^{7a} y tetrazolilo;

R^{5a} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, -R⁸-C(O)R⁶, -R⁸-C(O)N(R⁶)R⁷, -R⁸-C(N=R⁶)N(R⁶)R⁷ y -R⁸-S(O)_{*t*}R⁶ (donde *t* es 1 o 2);

cada R⁶ y cada R⁷ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, haloalquilo, haloalqueno, haloalquino, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, aralqueno opcionalmente sustituido, aralquino opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilalqueno opcionalmente sustituido, heterociclilalquino opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilalqueno opcionalmente sustituido, y heteroarilalquino opcionalmente sustituido; o cualquier R⁶ y R⁷, junto con el nitrógeno común al que están ambos unidos, forman un *N*-heteroarilo opcionalmente sustituido o un *N*-heterociclilo opcionalmente sustituido;

cada uno de R^{6a} y R^{7a} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, y aralquilo opcionalmente sustituido, y cuando cualquiera de R^{6a} y R^{7a} están enlazado a un nitrógeno común, R^{6a} y R^{7a} junto con el nitrógeno común al que están ambos unidos, pueden formar un *N*-heteroarilo opcionalmente sustituido o un *N*-heterociclilo opcionalmente sustituido;

cada R⁸ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en un enlace directo y una cadena de alquilo lineal o ramificada, opcionalmente sustituida; y

R⁹ es una cadena de alquilo lineal o ramificada opcionalmente sustituida.

Una realización específica de esta realización es un compuesto de fórmula (Ia-1a), como se ha expuesto anteriormente, seleccionado entre el grupo que consiste en:

4-(6-(metilaminocarbonil)piridin-3-il)-*N*-(3-metil-4-((1*S*,4*S*)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina;

4-(5-((morfolin-4-il)carbonil)piridin-3-il)-*N*-(3-metil-4-((1*S*,4*S*)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina. Sal Bis TFA;

4-(5-(metil)sulfonylpiridin-3-il)-*N*-(3-metil-4-((1*S*,4*S*)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina;

4-(6-((2-(ciclopropilsulfonyl)aminoetil)-amino)piridin-3-il)-*N*-(3-metil-4-((1*S*,4*S*)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina;

4-(6-(1*H*-tetrazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-(3-metil-4-((1*S*,4*S*)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina;

4-(6-(acetamido)piridin-3-il)-*N*-(3-metil-4-((1*S*,4*S*)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina;

4-(6-(2-(morfolin-4-il)acetamido)piridin-3-il)-*N*-(3-metil-4-((1*S*,4*S*)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina;

4-(6-(2-(morfolin-4-il)acetamido)piridin-3-il)-*N*-(4-((1*S*,4*S*)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina;

4-(6-(2-(morfolin-4-il)acetamido)piridin-3-il)-*N*-(3-fluoro-4-((1*S*,4*S*)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina;

4-(6-(acetamido)piridin-3-il)-*N*-(3-metil-4-((1*S*,4*S*)-5-etilcarbonil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina;

4-(6-(metilsulfonylamino)piridin-3-il)-*N*-(3-metil-4-((1*S*,4*S*)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina;

4-(6-(2-(dimetilamino)acetamido)piridin-3-il)-*N*-(3-metil-4-((1*S*,4*S*)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina; y

4-(6-(metilsulfonylamino)piridin-3-il)-*N*-(3-fluoro-4-((1*S*,4*S*)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-

2-amina; y

4-(5-(1-metiletoxi)carbonilpropil-6-aminopiridin-3-il)-N-(3-metil-4-((1S,4S)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina.

5 Otra realización es un compuesto de fórmula (Ia-1a), como se ha expuesto anteriormente, en la que:

n es 0 o 1;

R^{2a} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, halo, ciano y -OR⁶;

10 R³, cuando está presente, se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, halo y haloalquilo;

R⁴ se selecciona entre el grupo que consiste en naftiridinilo, benzo[b]azepinilo, 2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepinilo, benzo[b][1,4]oxazinilo, 3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]tiazinilo, 3',4'-dihidroespiro[ciclobutano-1,2'-pirido[3,2-b][1,4]oxazinilo, 3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]tiazinilo, 6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirido[2,3-b]indolilo, 7,8,9,9a-tetrahidro-5H-pirido[2,3-e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazepin-10(11H)-onilo, y 3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazinilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo y oxo;

15 R^{5a} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, -R⁸-C(O)R⁶, -R⁸-C(O)N(R⁶)R⁷, -R⁸-C(N=R⁶)N(R⁶)R⁷, -R⁸-S(O)_tR⁶ (donde t es 1 o 2), y -R⁸-S(O)₂N(R⁶)R⁷;

20 cada R⁶ y cada R⁷ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, haloalquilo, haloalqueno, haloalquino, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, aralqueno opcionalmente sustituido, aralquino opcionalmente sustituido, heterociclo opcionalmente sustituido, heterociclalquilo opcionalmente sustituido, heterociclalqueno opcionalmente sustituido, heterociclalquino

25 opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilalqueno opcionalmente sustituido, y heteroarilalquino opcionalmente sustituido; o cualquier R⁶ y R⁷, junto con el nitrógeno común al que están ambos unidos, forman un N-heteroarilo opcionalmente sustituido o un N-heterociclo opcionalmente sustituido; y

30 cada R⁸ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en un enlace directo y una cadena de alqueno lineal o ramificada, opcionalmente sustituida.

Una realización específica de esta realización es un compuesto de fórmula (Ia-1a), como se ha expuesto anteriormente, seleccionado entre el grupo que consiste en:

35 4-(4-metil-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-7-il)-N-(3-metil-4-((1S,4S)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina;

4-(4-metil-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-7-il)-N-(3-fluoro-4-((1S,4S)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina;

40 4-(2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-7-il)-N-(3-fluoro-4-((1S,4S)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina;

4-(2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-7-il)-N-(3-metil-4-((1S,4S)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina;

45 4-(2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-7-il)-N-(3-metil-4-((1S,4S)-5-etilcarbonil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina;

4-(2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-7-il)-N-(3-metil-4-((1S,4S)-5-(metilsulfonil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina;

4-(2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-7-il)-N-(3-metil-4-((1S,4S)-5-etil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina;

50 4-(3'-oxo-3',4'-dihidroespiro[ciclobutano-1,2'-pirido[3,2-b][1,4]oxazina]-7'-il)-N-(3-metil-4-((1S,4S)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina;

4-(3'-oxo-3',4'-dihidroespiro[ciclobutano-1,2'-pirido[3,2-b][1,4]oxazina]-7'-il)-N-(3-metil-4-((1S,4S)-5-etil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina;

55 4-(2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-7-il)-N-(3-metil-4-((1S,4S)-5-(aminosulfonil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina;

4-(7-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)-N-(3-metil-4-((1S,4S)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina;

4-(2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-7-il)-N-(3-ciano-4-((1S,4S)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina;

60 4-(2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-7-il)-N-(3-metil-4-((1R,4R)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina;

4-(2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-7-il)-N-(3-fluoro-4-((1R,4R)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina;

65 4-(3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-7-il)-N-(3-metil-4-((1S,4S)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina;

4-(3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-7-il)-N-(3-fluoro-4-((1S,4S)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-

il)fenil)pirimidin-2-amina;
 4-(3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-7-il)-*N*-(3-tifluorometil-4-((1*S*,4*S*)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina;
 4-(2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-on-6-il)-*N*-(3-fluoro-4-((1*S*,4*S*)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina;
 4-(2,2,4-trimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-7-il)-*N*-(3-metil-4-((1*S*,4*S*)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina;
 4-(2,2,4-trimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-7-il)-*N*-(3-fluoro-4-((1*S*,4*S*)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina;
 4-(2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-7-il)-*N*-(3-metil-4-((1*S*,4*S*)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina;
 4-(2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-7-il)-*N*-(4-((1*S*,4*S*)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina;
 4-(2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-7-il)-*N*-(3-trifluorometil-4-((1*S*,4*S*)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina;
 4-(4-metil-3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-7-il)-*N*-(4-((1*S*,4*S*)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina;
 4-(4-metil-3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-7-il)-*N*-(3-metil-4-((1*S*,4*S*)-5-metilsulfonyl-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina;
 4-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-7-il)-*N*-(3-metil-4-((1*S*,4*S*)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina;
 4-(7-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)-*N*-(3-metil-4-((1*S*,4*S*)-5-metilsulfonyl-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina;
 4-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]tiazin-7-il)-*N*-(4-((1*S*,4*S*)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina;
 4-(2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-7-il)-*N*-(3-metil-4-((1*S*,4*S*)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina;
 4-(2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-7-il)-*N*-(3-metil-4-((1*S*,4*S*)-5-metilsulfonyl-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina;
 4-(2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*b*]azepin-7-il)-*N*-(3-metil-4-((1*S*,4*S*)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina;
 4-(2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*b*]azepin-7-il)-*N*-(3-metil-4-((1*S*,4*S*)-5-metilsulfonyl-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina;
 4-(2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-7-il)-*N*-(3-metil-4-((1*S*,4*S*)-5-(1-metiletil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina;
 4-(2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-7-il)-*N*-(3-metil-4-((1*S*,4*S*)-5-ciclopropil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina;
 4-(2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-7-il)-*N*-(3-cloro-4-((1*S*,4*S*)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina;
 4-(2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-7-il)-*N*-(3-cloro-4-((1*S*,4*S*)-5-(metilsulfonyl)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina;
 4-(2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-7-il)-*N*-(3-metil-4-((1*S*,4*S*)-5-ciclopentil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina;
 4-(2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-7-il)-*N*-(3-metil-4-((1*S*,4*S*)-5-acetil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina;
 4-(6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirido[2,3-*b*]indol-3-il)-*N*-(3-metil-4-((1*S*,4*S*)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina;
 4-(6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirido[2,3-*b*]indol-3-il)-*N*-(3-metil-4-((1*S*,4*S*)-5-(metilsulfonyl)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina;
 4-(7,8,9,9*a*-tetrahidro-5*H*-pirido[2,3-*e*]pirrolo[1,2-*a*][1,4]diazepin-10(11*H*)-on-3-il)-*N*-(3-metil-4-((1*S*,4*S*)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina;
 4-(2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-7-il)-*N*-(3-ciano-4-((1*S*,4*S*)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina;
 4-(2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*b*]azepin-7-il)-*N*-(3-ciano-4-((1*S*,4*S*)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina;
 4-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]tiazin-7-il)-*N*-(3-ciano-4-((1*S*,4*S*)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina; y
 4-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]tiazin-7-il)-*N*-(3-metil-4-((1*S*,4*S*)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina.

Otra realización es un compuesto de fórmula (Ia-1a), como se ha expuesto anteriormente, en la que:

n es 0 o 1;

R^{2a} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, halo, ciano y -OR⁶;

R^3 , cuando está presente, se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, halo y

haloalquilo;

R^4 es fenilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo, haloalquilo, $-R^8-OR^{6a}$, $-R^8-N(R^{6a})R^{7a}$, $-R^8-C(O)N(R^{6a})R^{7a}$, $-R^8-N(R^{6a})C(O)R^{7a}$, $-R^8-N(R^{6a})S(O)_2R^{7a}$, $-R^8-N(R^{6a})C(O)-R^8-N(R^{6a})R^{7a}$, *N*-heteroarilo y *N*-heterociclilo, donde el *N*-heterociclilo y el *N*-heteroarilo están cada uno

independientemente sustituido adicionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en $-C(O)R^6$, $-R^8-N(R^6)R^7$, $-R^8-C(O)N(R^6)R^7$, alquilo, halo y arilo opcionalmente sustituido;

R^{5a} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, $-R^8-C(O)R^6$ y $-R^8-S(O)_tR^6$ (donde *t* es 1 o 2);

cada R^6 y cada R^7 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, haloalquilo, haloalqueno, haloalquino, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, aralqueno opcionalmente sustituido, aralquino opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, heterocicilalqueno opcionalmente sustituido, heterocicilalquino opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilalqueno opcionalmente sustituido, y heteroarilalquino opcionalmente sustituido; o cualquier R^6 y R^7 , junto con el nitrógeno común al que están ambos unidos, forman un *N*-heteroarilo opcionalmente sustituido o un *N*-heterociclilo opcionalmente sustituido;

cada uno de R^{6a} y R^{7a} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, y aralquilo opcionalmente sustituido, y cuando cualquiera de R^{6a} y R^{7a} están enlazado a un nitrógeno común, R^{6a} y R^{7a} junto con el nitrógeno común al que están ambos unidos, pueden formar un *N*-heteroarilo opcionalmente sustituido o un *N*-heterociclilo opcionalmente sustituido;

cada R^8 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en un enlace directo y una cadena de alqueno lineal o ramificada, opcionalmente sustituida.

Una realización específica de esta realización es un compuesto de fórmula (Ia-1a), como se ha expuesto anteriormente, seleccionado entre el grupo que consiste en:

4-(4-(*N,N*-dimetilamino)fenil)-*N*-(3-metil-4-((1*S*,4*S*)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina;

4-(4-(*N,N*-dimetilamino)fenil)-*N*-(3-fluoro-4-((1*S*,4*S*)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina;

4-(4-(4,5-dihidrotiazol-2-ilcarbamoil)fenil)-*N*-(3-metil-4-((1*S*,4*S*)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina;

4-(4-(1,1-dimetiletel)fenil)-*N*-(3-metil-4-((1*S*,4*S*)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina;

4-(4-(morfolin-4-il)fenil)-*N*-(3-fluoro-4-((1*S*,4*S*)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina. Sal de TFA;

4-(4-((metil)aminocarbonilmetil)-fenil)-*N*-(3-metil-4-((1*S*,4*S*)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina. Sal de TFA;

4-(4-(ciclopropil)aminocarbonil-metil)fenil)-*N*-(3-metil-4-((1*S*,4*S*)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina;

4-(4-(5-(4-dimetilaminofenil)oxazol-2-il)fenil)-*N*-(3-metil-4-((1*S*,4*S*)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina;

4-(4-(piridin-2-il)aminocarbonil)fenil)-*N*-(3-fluoro-4-((1*S*,4*S*)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina;

4-(4-(piridin-2-il)aminocarbonil)fenil)-*N*-(3-metil-4-((1*S*,4*S*)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina;

4-(4-(metilsulfonilamino)fenil)-*N*-(3-fluoro-4-((1*S*,4*S*)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina;

4-(4-(metilsulfonilamino)fenil)-*N*-(3-metil-4-((1*S*,4*S*)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina;

4-(4-(3-ciclopropilureido)fenil)-*N*-(4-((1*S*,4*S*)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina;

4-(4-(1-etoxietil)fenil)-*N*-(3-metil-4-((1*S*,4*S*)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina;

4-(4-(1-etoxietil)fenil)-*N*-(3-fluoro-4-((1*S*,4*S*)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina; y

4-(4-(trifluorometil)fenil)-*N*-(3-metil-4-((1*S*,4*S*)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina.

Otra realización es un compuesto de fórmula (Ia-1a), como se ha expuesto anteriormente, en la que:

n es 0 o 1;

R^{2a} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, halo, ciano y $-OR^6$;

R^3 , cuando está presente, se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, halo y haloalquilo;

R^4 se selecciona entre el grupo que consiste en benzoimidazolilo, imidazo[1,2-*a*]piridinilo, indolilo, indolinilo, pirazolilo, pirazinilo, pirimidinilo, pirrolilo, 1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridinilo y tiazolilo, cada uno independientemente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo, ciano, oxo, $-R^8-$

OR^{6a}, -R⁸-N(R^{6a})R^{7a}, -R⁸-C(O)N(R^{6a})R^{7a}, -R⁸-N(R^{6a})C(O)R^{7a}, -R⁸-N(R^{6a})S(O)₂R^{7a}, -R⁸-N(R^{6a})C(O)-R⁸-N(R^{6a})R^{7a}, arilo, *N*-heteroarilo y *N*-heterociclilo, donde el arilo, el *N*-heterociclilo y el *N*-heteroarilo están cada uno independientemente sustituido adicionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en -C(O)R⁶, -R⁸-N(R⁶)R⁷, -R⁸-C(O)N(R⁶)R⁷, alquilo, halo y arilo opcionalmente sustituido;

R^{5a} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, -R⁸-C(O)R⁶ y -R⁸-S(O)_tR⁶ (donde *t* es 1 o 2);

cada R⁶ y cada R⁷ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, haloalquilo, haloalqueno, haloalquino, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, aralqueno opcionalmente sustituido, aralquino opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, heterocicilalqueno opcionalmente sustituido, heterocicilalquino opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilalqueno opcionalmente sustituido, y heteroarilalquino opcionalmente sustituido; o cualquier R⁶ y R⁷, junto con el nitrógeno común al que están ambos unidos, forman un *N*-heteroarilo opcionalmente sustituido o un *N*-heterociclilo opcionalmente sustituido;

cada uno de R^{6a} y R^{7a} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, y aralquilo opcionalmente sustituido, y cuando cualquiera de R^{6a} y R^{7a} están enlazado a un nitrógeno común, R^{6a} y R^{7a} junto con el nitrógeno común al que están ambos unidos, pueden formar un *N*-heteroarilo opcionalmente sustituido o un *N*-heterociclilo opcionalmente sustituido; y cada R⁸ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en un enlace directo y una cadena de alqueno lineal o ramificada, opcionalmente sustituida.

Una realización específica de esta realización es un compuesto de fórmula (Ia-1a), como se ha expuesto anteriormente, seleccionado entre el grupo que consiste en:

4-(1*H*-indol-6-il)-*N*-(3-metil-4-((1*S*,4*S*)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina;
 4-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-*N*-(3-metil-4-((1*S*,4*S*)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina;
 4-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-*N*-(3-fluoro-4-((1*S*,4*S*)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina;
 4-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-*N*-(3-metil-4-((1*S*,4*S*)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina;
 4-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-*N*-(3-metil-4-((1*S*,4*S*)-5-(ciclopropil)metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina;
 4-(2-(morfolin-4-il)pirimidin-5-il)-*N*-(4-((1*S*,4*S*)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina;
 4-(2-(morfolin-4-il)pirimidin-5-il)-*N*-(3-metil-4-((1*S*,4*S*)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina;
 4-(2-(morfolin-4-il)pirimidin-5-il)-*N*-(3-fluoro-4-((1*S*,4*S*)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina;
 4-(2-(ciclopropil)carbonilamino)-pirimidin-5-il)-*N*-(3-metil-4-((1*S*,4*S*)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina;
 4-(2-(propil)aminopirimidin-5-il)-*N*-(3-metil-4-((1*S*,4*S*)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina;
 4-(2-(propil)aminopirimidin-5-il)-*N*-(3-fluoro-4-((1*S*,4*S*)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina;
 4-(imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)-*N*-(3-metil-4-((1*S*,4*S*)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina;
 4-(6-metoxi-1*H*-indol-2-il)-*N*-(3-metil-4-((1*S*,4*S*)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina;
 4-(1-(3-clorofenil)-1*H*-pirazol-4-il)-*N*-(3-metil-4-((1*S*,4*S*)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina;
 4-(1-metilbenzoimidazol-6-il)-*N*-(3-metil-4-((1*S*,4*S*)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina;
 4-(5-ciano-1*H*-indol-2-il)-*N*-(3-metil-4-((1*S*,4*S*)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina;
 4-(1-(4-fluorofenil)-1*H*-pirazol-4-il)-*N*-(3-metil-4-((1*S*,4*S*)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina;
 4-(2-oxoindolin-5-il)-*N*-(3-metil-4-((1*S*,4*S*)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina;
 4-(5-(3-metilpiperidin-1-il)pirazin-2-il)-*N*-(3-fluoro-4-((1*S*,4*S*)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina;
 4-(2-(dietilamino)tiazol-4-il)-*N*-(3-metil-4-((1*S*,4*S*)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina;
 4-(2-(dietilamino)tiazol-4-il)-*N*-(3-fluoro-4-((1*S*,4*S*)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina;
 4-(1*H*-pirrol-3-il)-*N*-(3-metil-4-((1*S*,4*S*)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina;
 4-(1*H*-pirrol-3-il)-*N*-(4-((1*S*,4*S*)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina;
 4-(1*H*-pirrol-3-il)-*N*-(3-trifluorometil-4-((1*S*,4*S*)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina;
 4-(2-(dimetilamino)tiazol-4-il)-*N*-(3-metil-4-((1*S*,4*S*)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina;

4-(2-(dimetilamino)tiazol-4-il)-*N*-(3-fluoro-4-((1*S*,4*S*)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-
amina;

4-(5-(morfolin-4-il)pirazin-2-il)-*N*-(3-metil-4-((1*S*,4*S*)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-
amina;

4-(5-(morfolin-4-il)pirazin-2-il)-*N*-(3-fluoro-4-((1*S*,4*S*)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-
amina;

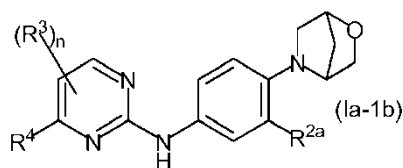
4-(1-(piridin-4-il)-1*H*-indol-5-il)-*N*-(3-metil-4-((1*S*,4*S*)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-
amina;

4-(1-(piridin-4-il)-1*H*-indol-5-il)-*N*-(3-fluoro-4-((1*S*,4*S*)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-
amina;

4-(1-(piridin-4-il)-1*H*-indol-5-il)-*N*-(3-metil-4-((1*S*,4*S*)-5-etil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-
amina; y

4-(1-(piridin-4-il)-1*H*-indol-5-il)-*N*-(3-metil-4-((1*S*,4*S*)-5-isobutil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-
amina.

Otra realización de los compuestos de fórmula (Ia-1), como se ha expuesto anteriormente, es un compuesto de
acuerdo con la fórmula (Ia-1b):



en la que:

n es 0 o 1;

R^{2a} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente
sustituido, halo, ciano y -OR⁶;

R^3 , cuando está presente, se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, halo y
haloalquilo;

R^4 se selecciona entre el grupo que consiste en fenilo, benzoimidazolilo, benzo[*b*][1,4]oxazinilo,
benzo[*b*]azepinilo, 2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*b*]azepinilo, 3,4-dihidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]tiazinilo, 3',4'-
dihidroespiro[ciclobutano-1,2'-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazinilo, 3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazinilo, 3,4-dihidro-2*H*-
pirido[3,2-*b*][1,4]tiazinilo, imidazo[1,2-*a*]piridinilo, 6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirido[2,3-*b*]indolilo, 7,8,9,9a-tetrahidro-5*H*-
pirido[2,3-*e*]pirrolo[1,2-*a*][1,4]diazepin-10(11*H*)-onilo, indolilo, indolinilo, naftiridinilo, pirazolilo, piridinilo, pirazinilo,
pirimidinilo, pirrolilo, 1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridinilo, y tiazolilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más
sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en oxo, alquilo, halo, haloalquilo,
ciano, *N*-heterociclilo, *N*-heteroarilo, arilo, -R⁸-OR^{6a}, -R⁸-S(O)_{*p*}R^{6a} (donde *p* es 0, 1 o 2), -R⁸-C(O)R^{6a}, -R⁸-
C(O)OR^{6a}, -R⁸-C(O)N(R^{6a})R^{7a}, -R⁸-N(R^{6a})R^{7a}, -R⁸-N(R^{6a})-R⁹-N(R^{6a})R^{7a}, -R⁸-N(R^{6a})-R⁹-OR^{7a}, -R⁸-N(R^{6a})C(O)R^{7a}, -
R⁸-N(R^{6a})S(O)₂R^{7a}, -R⁸-N(R^{6a})C(O)-R⁸-N(R^{6a})R^{7a}, y -R⁸-N(R^{6a})-R⁹-N(R^{6a})S(O)₂R^{7a}, donde el *N*-heterociclilo, el *N*-
heteroarilo y el arilo están cada uno independientemente sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes
seleccionados entre el grupo que consiste en -C(O)R⁶, -R⁸-N(R⁶)R⁷, -R⁸-C(O)N(R⁶)R⁷, alquilo, halo y arilo
opcionalmente sustituido;

cada R⁶ y cada R⁷ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo,
alqueno, alquino, haloalquilo, haloalqueno, haloalquino, cicloalquilo opcionalmente sustituido,
cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido,
aralqueno opcionalmente sustituido, aralquino opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido,
heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, heterocicilalqueno opcionalmente sustituido, heterocicilalquino
opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido,
heteroarilalqueno opcionalmente sustituido, y heteroarilalquino opcionalmente sustituido; o cualquier R⁶ y R⁷,
junto con el nitrógeno común al que están ambos unidos, forman un *N*-heteroarilo opcionalmente sustituido o un
N-heterociclilo opcionalmente sustituido;

cada uno de R^{6a} y R^{7a} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo,
cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente
sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, y aralquilo opcionalmente sustituido, y cuando cualquiera de R^{6a}
y R^{7a} están enlazado a un nitrógeno común, R^{6a} y R^{7a} junto con el nitrógeno común al que están ambos unidos,
pueden formar un *N*-heteroarilo opcionalmente sustituido o un *N*-heterociclilo opcionalmente sustituido;

cada R⁸ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en un enlace directo y una cadena de
alquilo lineal o ramificada, opcionalmente sustituida; y

cada R⁹ es una cadena de alquilo lineal o ramificada opcionalmente sustituida.

De esta realización, una realización es un compuesto de fórmula (I-1b), como se ha expuesto anteriormente, en la
que:

n es 0 o 1;

R^{2a} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente

sustituido, halo, ciano y -OR⁶;

R³, cuando está presente, se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, halo y haloalquilo;

R⁴ es piridinilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo, ciano, -R⁸-OR^{6a}, -R⁸-N(R^{6a})R^{7a}, -R⁸-N(R^{6a})-R⁹-N(R^{6a})R^{7a} y -R⁸-N(R^{6a})-R⁹-OR^{7a};

R⁶ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, haloalquilo, haloalqueno, haloalquino, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, aralqueno opcionalmente sustituido, aralquino opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilalqueno opcionalmente sustituido, heterociclilalquino opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilalqueno opcionalmente sustituido, y heteroarilalquino opcionalmente sustituido;

cada uno de R^{6a} y R^{7a} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, y aralquilo opcionalmente sustituido, y cuando cualquiera de R^{6a} y R^{7a} están enlazado a un nitrógeno común, R^{6a} y R^{7a} junto con el nitrógeno común al que están ambos unidos, pueden formar un *N*-heteroarilo opcionalmente sustituido o un *N*-heterociclilo opcionalmente sustituido;

cada R⁸ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en un enlace directo y una cadena de alquilo lineal o ramificada, opcionalmente sustituida; y

cada R⁹ es una cadena de alquilo lineal o ramificada opcionalmente sustituida.

Una realización específica de esta realización es un compuesto de fórmula (Ia-1b), como se ha expuesto anteriormente, seleccionado entre el grupo que consiste en:

4-(6-(3-etoxipropil)aminopiridin-3-il)-*N*-(3-metil-4-((1S,4S)-5-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina;

4-(6-(propilamino)piridin-3-il)-*N*-(3-metil-4-((1S,4S)-5-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina;

4-(6-(3-dimetilamino)propilaminopiridin-3-il)-*N*-(3-metil-4-((1S,4S)-5-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina; y 4-(6-

-(2-metoxietil)(metil)aminopiridin-3-il)-*N*-(3-metil-4-((1S,4S)-5-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina.

Otra realización es un compuesto de fórmula (I-1b), en la que:

n es 0 o 1;

R^{2a} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, halo, ciano y -OR⁶;

R³, cuando está presente, se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, halo y haloalquilo;

R⁴ es piridinilo sustituido con un *N*-heterociclilo seleccionado entre el grupo que consiste en morfolinilo, piperazinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, oxazepanilo, 5-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]heptanilo y tiamorfolinilo, donde el *N*-heterociclilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en -C(O)R⁶, -R⁸-N(R⁶)R⁷, -R⁸-C(O)N(R⁶)R⁷, alquilo, halo y arilo opcionalmente sustituido;

cada R⁶ y cada R⁷ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, haloalquilo, haloalqueno, haloalquino, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, aralqueno opcionalmente sustituido, aralquino opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilalqueno opcionalmente sustituido, heterociclilalquino opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilalqueno opcionalmente sustituido, y heteroarilalquino opcionalmente sustituido; o cualquier R⁶ y R⁷, junto con el nitrógeno común al que están ambos unidos, forman un *N*-heteroarilo opcionalmente sustituido o un *N*-heterociclilo opcionalmente sustituido; y

cada R⁸ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en un enlace directo y una cadena de alquilo lineal o ramificada, opcionalmente sustituida.

Una realización específica de esta realización es un compuesto de fórmula (Ia-1b), como se ha expuesto anteriormente, seleccionado entre el grupo que consiste en:

4-(6-(morfolin-4-il)piridin-3-il)-*N*-(3-metil-4-((1S,4S)-5-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina;

4-(6-*cis*-2,6-dimetilmorfolin-4-il)piridin-3-il)-*N*-(3-metil-4-((1S,4S)-5-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina;

4-(6-(1,4-oxazepan-4-il)piridin-3-il)-*N*-(3-metil-4-((1S,4S)-5-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina; y

4-(6-((1S,4S)-5-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)piridin-3-il)-*N*-(3-metil-4-((1S,4S)-5-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina.

Otra realización es un compuesto de fórmula (Ia-1b), como se ha expuesto anteriormente, en la que:

- n es 0 o 1;
 R^{2a} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, halo, ciano y -OR⁶;
 R^3 , cuando está presente, se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, halo y haloalquilo;
 R^4 es piridinilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en -R⁸-C(O)R^{6a}, -R⁸-C(O)N(R^{6a})R^{7a}, -R⁸-S(O)_pR^{6a} (donde p es 0, 1 o 2), -R⁸-N(R^{6a})-R⁹-N(R^{6a})S(O)₂R^{7a}, -R⁸-N(R^{6a})C(O)R^{7a}, -R⁸-N(R^{6a})S(O)₂R^{7a}, -R⁸-N(R^{6a})C(O)-R⁸-N(R^{6a})R^{7a}, y tetrazolilo;
 R^6 se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, haloalquilo, haloalqueno, haloalquino, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, aralqueno opcionalmente sustituido, aralquino opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilalqueno opcionalmente sustituido, heterociclilalquino opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilalqueno opcionalmente sustituido, y heteroarilalquino opcionalmente sustituido;
 cada uno de R^{6a} y R^{7a} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, y aralquilo opcionalmente sustituido, y cuando cualquiera de R^{6a} y R^{7a} están enlazado a un nitrógeno común, R^{6a} y R^{7a} junto con el nitrógeno común al que están ambos unidos, pueden formar un N-heteroarilo opcionalmente sustituido o un N-heterociclilo opcionalmente sustituido; y
 cada R⁸ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en un enlace directo y una cadena de alqueno lineal o ramificada, opcionalmente sustituida; y
 R^9 es una cadena de alqueno lineal o ramificada opcionalmente sustituida.

Una realización específica de esta realización es un compuesto de fórmula (Ia-1b), como se ha expuesto anteriormente, seleccionado entre el grupo que consiste en:

- 4-(6-((2-(ciclopropilsulfonyl)aminoetil)-amino)piridin-3-il)-N-(3-metil-4-((1S,4S)-5-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina;
 4-(5-(metil)sulfonylpiridin-3-il)-N-(3-fluoro-4-((1S,4S)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina;
 4-(5-(metil)sulfonylpiridin-3-il)-N-(3-tifluorometil-4-((1S,4S)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina; y
 4-(6-(acetamido)piridin-3-il)-N-(3-metil-4-((1S,4S)-5-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina.

Otra realización es un compuesto de fórmula (Ia-1b), como se ha expuesto anteriormente, en la que:

- n es 0 o 1;
 R^{2a} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, halo, ciano y -OR⁶;
 R^3 , cuando está presente, se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, halo y haloalquilo;
 R^4 se selecciona entre el grupo que consiste en naftiridinilo, benzo[b]azepinilo, benzo[b][1,4]oxazinilo, 3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]tiazinilo, 3',4'-dihidroespiro[ciclobutano-1,2'-pirido[3,2-b][1,4]oxazinilo, 3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]tiazinilo y 3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazinilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo y oxo; y
 R^6 se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, haloalquilo, haloalqueno, haloalquino, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, aralqueno opcionalmente sustituido, aralquino opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilalqueno opcionalmente sustituido, heterociclilalquino opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilalqueno opcionalmente sustituido, y heteroarilalquino opcionalmente sustituido;

Una realización específica de esta realización es un compuesto de fórmula (Ia-1b), como se ha expuesto anteriormente, seleccionado entre el grupo que consiste en:

- 4-(2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-7-il)-N-(3-metil-4-((1S,4S)-5-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina;
 4-(4-metil-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-7-il)-N-(3-metil-4-((1S,4S)-5-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina; y 4-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-7-il)-N-(3-metil-4-((1S,4S)-5-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina.

Otra realización es un compuesto de fórmula (Ia-1b), como se ha expuesto anteriormente, en la que:

n es 0 o 1;

R^{2a} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, halo, ciano y $-OR^6$;

R^3 , cuando está presente, se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, halo y haloalquilo;

R^4 se selecciona entre el grupo que consiste en benzoimidazolilo, imidazo[1,2-*a*]piridinilo, indolilo, indolinilo, pirazolilo, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, pirrolilo, 1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridinilo y tiazolilo, cada uno independientemente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo, ciano, oxo, $-R^8-OR^{6a}$, $-R^8-N(R^{6a})R^{7a}$, $-R^8-C(O)N(R^{6a})R^{7a}$, $-R^8-N(R^{6a})C(O)R^{7a}$, $-R^8-N(R^{6a})S(O)_2R^{7a}$, $-R^8-N(R^{6a})C(O)-R^8-N(R^{6a})R^{7a}$, arilo, *N*-heteroarilo y *N*-heterociclilo, donde el arilo, el *N*-heterociclilo y el *N*-heteroarilo están cada uno independientemente sustituido adicionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en $-C(O)R^6$, $-R^8-N(R^6)R^7$, $-R^8-C(O)N(R^6)R^7$, alquilo, halo y arilo opcionalmente sustituido;

cada R^6 y cada R^7 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, haloalquilo, haloalqueno, haloalquino, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, aralqueno opcionalmente sustituido, aralquino opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilalqueno opcionalmente sustituido, heterociclilalquino opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilalqueno opcionalmente sustituido, y heteroarilalquino opcionalmente sustituido; o cualquier R^6 y R^7 , junto con el nitrógeno común al que están ambos unidos, forman un *N*-heteroarilo opcionalmente sustituido o un *N*-heterociclilo opcionalmente sustituido;

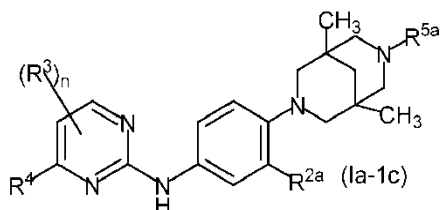
cada uno de R^{6a} y R^{7a} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, y aralquilo opcionalmente sustituido, y cuando cualquiera de R^{6a} y R^{7a} están enlazado a un nitrógeno común, R^{6a} y R^{7a} junto con el nitrógeno común al que están ambos unidos, pueden formar un *N*-heteroarilo opcionalmente sustituido o un *N*-heterociclilo opcionalmente sustituido; y

cada R^8 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en un enlace directo y una cadena de alquileo lineal o ramificada, opcionalmente sustituida.

Una realización específica de esta realización es un compuesto de fórmula (Ia-1b), como se ha expuesto anteriormente, seleccionado entre el grupo que consiste en:

4-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-*N*-(3-metil-4-((1*S*,4*S*)-5-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina; y
4-(2-(morfolin-4-il)pirimidin-5-il)-*N*-(3-metil-4-((1*S*,4*S*)-5-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina.

Otra realización de los compuestos de fórmula (Ia-1), como se ha expuesto anteriormente, es un compuesto de acuerdo con la fórmula (Ia-1c):



en la que:

n es 0 o 1;

R^{2a} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, halo, ciano y $-OR^6$;

R^3 , cuando está presente, se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, halo y haloalquilo;

R^4 se selecciona entre el grupo que consiste en fenilo, benzoimidazolilo, benzo[*b*][1,4]oxazinilo, benzo[*b*]azepinilo, 2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*b*]azepinilo, 3,4-dihidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]tiazinilo, 3',4'-dihidroespiro[ciclobutano-1,2'-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazinilo, 3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazinilo, 3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]tiazinilo, imidazo[1,2-*a*]piridinilo, 6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirido[2,3-*b*]indolilo, 7,8,9,9a-tetrahidro-5*H*-pirido[2,3-*e*]pirrolo[1,2-*a*][1,4]diazepin-10(11*H*)-onilo, indolilo, indolinilo, naftiridinilo, pirazolilo, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, pirrolilo, 1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridinilo, y tiazolilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en oxo, alquilo, halo, haloalquilo, ciano, *N*-heterociclilo, *N*-heteroarilo, arilo, $-R^8-OR^{6a}$, $-R^8-S(O)R^{6a}$ (donde p es 0, 1 o 2), $-R^8-C(O)R^{6a}$, $-R^8-C(O)OR^{6a}$, $-R^8-C(O)N(R^{6a})R^{7a}$, $-R^8-N(R^{6a})R^{7a}$, $-R^8-N(R^{6a})-R^9-N(R^{6a})R^{7a}$, $-R^8-N(R^{6a})-R^9-OR^{7a}$, $-R^8-N(R^{6a})C(O)R^{7a}$, $-R^8-N(R^{6a})S(O)_2R^{7a}$, $-R^8-N(R^{6a})C(O)-R^8-N(R^{6a})R^{7a}$, y $-R^8-N(R^{6a})-R^9-N(R^{6a})S(O)_2R^{7a}$, donde el *N*-heterociclilo, el *N*-heteroarilo y el arilo están cada uno independientemente sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en $-C(O)R^6$, $-R^8-N(R^6)R^7$, $-R^8-C(O)N(R^6)R^7$, alquilo, halo y arilo

opcionalmente sustituido;

R^{5a} se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, haloalquilo, haloalqueno, haloalquino, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, aralqueno
 5 opcionalmente sustituido, aralquino opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalqueno opcionalmente sustituido, cicloalquilalquino
 opcionalmente sustituido, heterociclo opcionalmente sustituido, heterociclalquilo opcionalmente sustituido, heterociclalqueno
 opcionalmente sustituido, heterociclalquino opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilalqueno
 10 opcionalmente sustituido, heteroarilalquino opcionalmente sustituido, $-R^8-OR^6$, $-R^8-C(O)R^6$, $-R^8-C(O)OR^6$, $-R^9-N(R^6)R^7$, $-R^8-C(O)N(R^6)R^7$, $-R^8-C(N=R^6)N(R^6)R^7$, $-R^8-S(O)_2N(R^6)R^7$, y $-R^8-S(O)_tR^6$ (donde t es 1 o 2);

cada R^6 y cada R^7 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, haloalquilo, haloalqueno, haloalquino, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo
 15 opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, aralqueno opcionalmente sustituido, aralquino
 opcionalmente sustituido, heterociclo opcionalmente sustituido, heterociclalquilo opcionalmente sustituido, heterociclalqueno
 opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilalqueno opcionalmente sustituido, y heteroarilalquino
 20 opcionalmente sustituido; o cualquier R^6 y R^7 , junto con el nitrógeno común al que están ambos unidos, forman un *N*-heteroarilo
 opcionalmente sustituido o un *N*-heterociclo opcionalmente sustituido;

cada uno de R^{6a} y R^{7a} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, cicloalquilo
 25 opcionalmente sustituido, heterociclo opcionalmente sustituido, heterociclalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo
 opcionalmente sustituido, y aralquilo opcionalmente sustituido, y cuando cualquiera de R^{6a} y R^{7a} están enlazado a un nitrógeno común, R^{6a} y R^{7a} junto con el nitrógeno común al que están ambos unidos,
 pueden formar un *N*-heteroarilo opcionalmente sustituido o un *N*-heterociclo opcionalmente sustituido; y

cada R^8 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en un enlace directo y una cadena de alquilo lineal o ramificada, opcionalmente sustituida; y
 30 cada R^9 es una cadena de alquilo lineal o ramificada opcionalmente sustituida.

De esta realización, una realización es un compuesto de fórmula (Ia-1c), como se ha expuesto anteriormente, en la
 35 que:

n es 0 o 1;

R^{2a} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, halo, ciano y $-OR^6$;

35 R^3 , cuando está presente, se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, halo y haloalquilo;

R^4 es piridinilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo, ciano, $-R^8-OR^{6a}$, $-R^8-N(R^{6a})R^{7a}$, $-R^8-N(R^{6a})-R^9-N(R^{6a})R^{7a}$ y $-R^8-N(R^{6a})-R^9-OR^{7a}$;

40 R^{5a} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, $-R^8-C(O)R^6$ y $-R^8-S(O)_tR^6$ (donde t es 1 o 2);

cada uno de R^{6a} y R^{7a} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, cicloalquilo
 45 opcionalmente sustituido, heterociclo opcionalmente sustituido, heterociclalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo
 opcionalmente sustituido, y aralquilo opcionalmente sustituido, y cuando cualquiera de R^{6a} y R^{7a} están enlazado a un nitrógeno común, R^{6a} y R^{7a} junto con el nitrógeno común al que están ambos unidos,
 pueden formar un *N*-heteroarilo opcionalmente sustituido o un *N*-heterociclo opcionalmente sustituido;

cada R^6 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, haloalquilo, haloalqueno, haloalquino, cicloalquilo
 50 opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, aralqueno
 opcionalmente sustituido, aralquino opcionalmente sustituido, heterociclo opcionalmente sustituido, heterociclalquilo
 opcionalmente sustituido, heterociclalqueno opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilalqueno
 55 opcionalmente sustituido, y heteroarilalquino opcionalmente sustituido;

cada R^8 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en un enlace directo y una cadena de alquilo lineal o ramificada, opcionalmente sustituida; y

60 R^9 es una cadena de alquilo lineal o ramificada opcionalmente sustituida.

Una realización específica de esta realización es un compuesto de fórmula (Ia-1c), como se ha expuesto anteriormente, seleccionado entre el grupo que consiste en:

60 4-(6-(dimetilamino)piridin-3-il)-*N*-(3-metil-4-(1,5,7-trimetil-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-3-il)fenil)pirimidin-2-amina;
 4-(6-(ciclohexilamino)piridin-3-il)-*N*-(3-metil-4-(1,5,7-trimetil-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-3-il)fenil)pirimidin-2-

amina;
 4-(6-(dimetilamino)piridin-3-il)-*N*-(3-fluoro-4-(1,5,7-trimetil-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-3-il)fenil)pirimidin-2-amina;
 4-(4-(dimetilamino)fenil)-*N*-(3-fluoro-4-(1,5,7-trimetil-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-3-il)fenil)pirimidin-2-amina;

65 4-(6-(bencil)piridin-3-il)-*N*-(3-metil-4-(1,5,7-trimetil-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-3-il)fenil)pirimidin-2-amina;
 4-(6-(bencil)piridin-3-il)-*N*-(3-fluoro-4-(1,5,7-trimetil-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-3-il)fenil)pirimidin-2-amina;

4-(6-(3-etoxipropil)aminopiridin-3-il)-*N*-(3-metil-4-(1,5,7-trimetil-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-3-il)fenil)pirimidin-2-amina;
 4-(6-(propilamino)piridin-3-il)-*N*-(3-metil-4-(1,5,7-trimetil-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-3-il)fenil)pirimidin-2-amina;
 4-(6-(3-dimetilamino)propilaminopiridin-3-il)-*N*-(3-metil-4-(1,5,7-trimetil-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-3-il)fenil)pirimidin-2-amina; y
 4-(6-(2-metoxietil)(metil)aminopiridin-3-il)-*N*-(3-metil-4-(1,5,7-trimetil-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-3-il)fenil)pirimidin-2-amina.

Otra realización es un compuesto de fórmula (Ia-1c), como se ha expuesto anteriormente, en la que:

n es 0 o 1;

R^{2a} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, halo, ciano y -OR⁶;

R^3 , cuando está presente, se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, halo y haloalquilo;

R^4 es piridinilo sustituido con un *N*-heterociclilo seleccionado entre el grupo que consiste en morfolinilo, piperazinilo, piperidinilo oxazepanilo, 5-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]heptanilo y tiamorfolinilo, donde el *N*-heterociclilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en -C(O)R⁶, -R⁸-N(R⁶)R⁷, -R⁸-C(O)N(R⁶)R⁷, alquilo, halo y arilo opcionalmente sustituido;

R^{5a} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, -R⁸-C(O)R⁶, -R⁸-C(O)N(R⁶)R⁷, -R⁸-C(N=R⁶)N(R⁶)R⁷ y -R⁸-S(O) _{t} R⁶ (donde t es 1 o 2);

cada R^6 y cada R^7 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, haloalquilo, haloalquenilo, haloalquinilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, aralquenilo opcionalmente sustituido, aralquinilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquenilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquinilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquenilo opcionalmente sustituido, y heteroarilalquinilo opcionalmente sustituido; o cualquier R⁶ y R⁷, junto con el nitrógeno común al que están ambos unidos, forman un *N*-heteroarilo opcionalmente sustituido o un *N*-heterociclilo opcionalmente sustituido;

cada R^8 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en un enlace directo y una cadena de alquileo lineal o ramificada, opcionalmente sustituida; y

cada R^9 es una cadena de alquileo lineal o ramificada opcionalmente sustituida.

Una realización específica de esta realización es un compuesto de fórmula (Ia-1c), como se ha expuesto anteriormente, seleccionado entre el grupo que consiste en:

4-(6-(morfolin-4-il)piridin-3-il)-*N*-(3-metil-4-(1,5,7-trimetil-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-3-il)fenil)pirimidin-2-amina;
 4-(5-metil-6-(morfolin-4-il)piridin-3-il)-*N*-(3-fluoro-4-(1,5,7-trimetil-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-3-il)fenil)pirimidin-2-amina;
 4-(6-(morfolin-4-il)piridin-3-il)-*N*-(3-fluoro-4-(1,5,7-trimetil-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-3-il)fenil)pirimidin-2-amina;
 y
 4-(6-((2*S*,6*R*)-2,6-dimetilmorfolin-4-il)piridin-3-il)-*N*-(3-metil-4-(1,5,7-trimetil-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-3-il)fenil)pirimidin-2-amina.

Otra realización es un compuesto de fórmula (Ia-1c), como se ha expuesto anteriormente, en la que:

n es 0 o 1;

R^{2a} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, halo, ciano y -OR⁶;

R^3 , cuando está presente, se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, halo y haloalquilo;

R^4 se selecciona entre el grupo que consiste en naftiridinilo, benzo[*b*]azepinilo, benzo[*b*][1,4]oxazinilo, 3,4-dihidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]tiazinilo, 3',4'-dihidroespiro[ciclobutano-1,2'-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazinilo, 3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]tiazinilo y 3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazinilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo y oxo;

R^{5a} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, -R⁸-C(O)R⁶, -R⁸-C(O)N(R⁶)R⁷, -R⁸-C(N=R⁶)N(R⁶)R⁷, -R⁸-S(O) _{t} R⁶ (donde t es 1 o 2), y -R⁸-S(O)₂N(R⁶)R⁷;

cada R^6 y cada R^7 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, haloalquilo, haloalquenilo, haloalquinilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, aralquenilo opcionalmente sustituido, aralquinilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquenilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquinilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido,

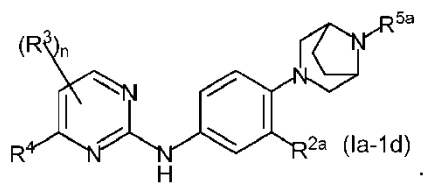
heteroarilalqueno opcionalmente sustituido, y heteroarilalquino opcionalmente sustituido; o cualquier R^6 y R^7 , junto con el nitrógeno común al que están ambos unidos, forman un *N*-heteroarilo opcionalmente sustituido o un *N*-heterociclilo opcionalmente sustituido; y

cada R^8 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en un enlace directo y una cadena de alqueno lineal o ramificada, opcionalmente sustituida.

Una realización específica de esta realización es un compuesto de fórmula (Ia-1c), como se ha expuesto anteriormente, seleccionado entre el grupo que consiste en:

4-(3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-7-il)-*N*-(3-metil-4-(1,5,7-trimetil-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-3-il)fenil)pirimidin-2-amina;
4-(3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-7-il)-*N*-(3-fluoro-4-(1,5,7-trimetil-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-3-il)fenil)pirimidin-2-amina; y 4-(2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-7-il)-*N*-(3-metil-4-(1,5,7-trimetil-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-3-il)fenil)pirimidin-2-amina.

Otra realización de los compuestos de fórmula (Ia-1), como se ha expuesto anteriormente, es un compuesto de acuerdo con la fórmula (Ia-1d):



en la que:

n es 0 o 1;

R^{2a} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, halo, ciano y $-OR^6$;

R^3 , cuando está presente, se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, halo y haloalquilo;

R^4 se selecciona entre el grupo que consiste en fenilo, benzoimidazolilo, benzo[*b*][1,4]oxazinilo, benzo[*b*]azepinilo, 2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*b*]azepinilo, 3,4-dihidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]tiazinilo, 3',4'-dihidroespiro[ciclobutano-1,2'-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazinilo, 3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazinilo, 3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]tiazinilo, imidazo[1,2-*a*]piridinilo, 6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirido[2,3-*b*]indolilo, 7,8,9,9a-tetrahidro-5*H*-pirido[2,3-*e*]pirolo[1,2-*a*][1,4]diazepin-10(11*H*)-onilo, indolilo, indolinilo, naftiridinilo, pirazolilo, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, pirrolilo, 1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridinilo, y tiazolilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en oxo, alquilo, halo, haloalquilo, ciano, *N*-heterociclilo, *N*-heteroarilo, arilo, $-R^8-OR^{6a}$, $-R^8-S(O)_pR^{6a}$ (donde p es 0, 1 o 2), $-R^8-C(O)R^{6a}$, $-R^8-C(O)OR^{6a}$, $-R^8-C(O)N(R^{6a})R^{7a}$, $-R^8-N(R^{6a})R^{7a}$, $-R^8-N(R^{6a})-R^9-N(R^{6a})R^{7a}$, $-R^8-N(R^{6a})-R^9-OR^{7a}$, $-R^8-N(R^{6a})C(O)R^{7a}$, $-R^8-N(R^{6a})S(O)_2R^{7a}$, $-R^8-N(R^{6a})C(O)-R^8-N(R^{6a})R^{7a}$, y $-R^8-N(R^{6a})-R^9-N(R^{6a})S(O)_2R^{7a}$, donde el *N*-heterociclilo, el *N*-heteroarilo y el arilo están cada uno independientemente sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en $-C(O)R^6$, $-R^8-N(R^6)R^7$, $-R^8-C(O)N(R^6)R^7$, alquilo, halo y arilo opcionalmente sustituido;

R^{5a} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, haloalquilo, haloalqueno, haloalquino, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, aralqueno opcionalmente sustituido, aralquino opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalqueno opcionalmente sustituido, cicloalquilalquino opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilalqueno opcionalmente sustituido, heterociclilalquino opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilalqueno opcionalmente sustituido, heteroarilalquino opcionalmente sustituido, $-R^8-OR^6$, $-R^8-C(O)R^6$, $-R^8-C(O)OR^6$, $-R^8-N(R^6)R^7$, $-R^8-C(O)N(R^6)R^7$, $-R^8-C(N=R^6)N(R^6)R^7$, $-R^8-S(O)_2N(R^6)R^7$, y $-R^8-S(O)_tR^6$ (donde t es 1 o 2);

cada R^6 y cada R^7 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, haloalquilo, haloalqueno, haloalquino, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, aralqueno opcionalmente sustituido, aralquino opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilalqueno opcionalmente sustituido, heterociclilalquino opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilalqueno opcionalmente sustituido, y heteroarilalquino opcionalmente sustituido; o cualquier R^6 y R^7 , junto con el nitrógeno común al que están ambos unidos, forman un *N*-heteroarilo opcionalmente sustituido o un *N*-heterociclilo opcionalmente sustituido;

cada uno de R^{6a} y R^{7a} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, y aralquilo opcionalmente sustituido, y cuando cualquiera de R^{6a}

y R^{7a} están enlazado a un nitrógeno común, R^{6a} y R^{7a} junto con el nitrógeno común al que están ambos unidos, pueden formar un *N*-heteroarilo opcionalmente sustituido o un *N*-heterociclilo opcionalmente sustituido; cada R^8 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en un enlace directo y una cadena de alquileo lineal o ramificada, opcionalmente sustituida; y
 5 cada R^9 es una cadena de alquileo lineal o ramificada opcionalmente sustituida.

De esta realización, una realización es un compuesto de fórmula (Ia-1d), como se ha expuesto anteriormente, en la que:

10 n es 0 o 1;
 R^{2a} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, halo, ciano y $-OR^6$;
 R^3 , cuando está presente, se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, halo y haloalquilo;
 15 R^4 es piridinilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo, ciano, $-R^8-OR^{6a}$, $-R^8-N(R^{6a})R^{7a}$, $-R^8-N(R^{6a})-R^9-N(R^{6a})R^{7a}$ y $-R^8-N(R^{6a})-R^9-OR^{7a}$;
 R^{5a} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, $-R^8-C(O)R^6$ y $-R^8-S(O)_tR^6$ (donde t es 1 o 2);
 20 cada R^6 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, haloalquilo, haloalqueno, haloalquino, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, aralqueno opcionalmente sustituido, aralquino opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, heterocicilalqueno opcionalmente sustituido, heterocicilalquino opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilalqueno
 25 opcionalmente sustituido, y heteroarilalquino opcionalmente sustituido;
 cada uno de R^{6a} y R^{7a} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, y aralquilo opcionalmente sustituido, y cuando cualquiera de R^{6a} y R^{7a} están enlazado a un nitrógeno común, R^{6a} y R^{7a} junto con el nitrógeno común al que están ambos unidos,
 30 pueden formar un *N*-heteroarilo opcionalmente sustituido o un *N*-heterociclilo opcionalmente sustituido;
 cada R^8 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en un enlace directo y una cadena de alquileo lineal o ramificada, opcionalmente sustituida; y
 cada R^9 es una cadena de alquileo lineal o ramificada opcionalmente sustituida.

35 Una realización específica de esta realización es un compuesto de fórmula (Ia-1d), como se ha expuesto anteriormente, que es 4-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-(4-(8-metil-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-3-il)fenil)pirimidin-2-amina.

Otra realización es un compuesto de fórmula (Ia-1d), como se ha expuesto anteriormente, en la que:

40 n es 0 o 1;
 R^{2a} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, halo, ciano y $-OR^6$;
 R^3 , cuando está presente, se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, halo y haloalquilo;
 45 R^4 es piridinilo sustituido con un *N*-heterociclilo seleccionado entre el grupo que consiste en morfolinilo, piperazinilo, piperidinilo oxazepanilo, 5-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]heptanilo y tiamorfolinilo, donde el *N*-heterociclilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en $-C(O)R^6$, $-R^8-N(R^6)R^7$, $-R^8-C(O)N(R^6)R^7$, alquilo, halo y arilo opcionalmente sustituido;
 R^{5a} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo
 50 opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, $-R^8-C(O)R^6$, $-R^8-C(O)N(R^6)R^7$, $-R^8-C(N=R^6)N(R^6)R^7$ y $-R^8-S(O)_tR^6$ (donde t es 1 o 2);
 cada R^6 y cada R^7 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, haloalquilo, haloalqueno, haloalquino, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido,
 55 aralqueno opcionalmente sustituido, aralquino opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, heterocicilalqueno opcionalmente sustituido, heterocicilalquino opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilalqueno opcionalmente sustituido, y heteroarilalquino opcionalmente sustituido; o cualquier R^6 y R^7 , junto con el nitrógeno común al que están ambos unidos, forman un *N*-heteroarilo opcionalmente sustituido o un
 60 *N*-heterociclilo opcionalmente sustituido; y
 cada R^8 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en un enlace directo y una cadena de alquileo lineal o ramificada, opcionalmente sustituida.

Una realización específica de esta realización es un compuesto de fórmula (Ia-1d), como se ha expuesto
 65 anteriormente, seleccionado entre el grupo que consiste en:

4-(6-(morfolin-4-il)piridin-3-il)-*N*-(4-(8-metil-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-3-il)fenil)pirimidin-2-amina; y

4-(6-(morfolin-4-il)piridin-3-il)-*N*-(3-metil-4-(8-metil-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-3-il)fenil)pirimidin-2-amina.

5 Otra realización es un compuesto de fórmula (Ia-1d), como se ha expuesto anteriormente, en la que:

n es 0 o 1;

R^{2a} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, halo, ciano y $-OR^6$;

10 R^3 , cuando está presente, se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, halo y haloalquilo;

R^4 es piridinilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en $-R^8-C(O)R^{6a}$, $-R^8-C(O)N(R^{6a})R^{7a}$, $-R^8-S(O)_pR^{6a}$ (donde p es 0, 1 o 2), $-R^8-N(R^{6a})-R^9-N(R^{6a})S(O)_2R^{7a}$, $-R^8-N(R^{6a})C(O)R^{7a}$, $-R^8-N(R^{6a})S(O)_2R^{7a}$, $-R^8-N(R^{6a})C(O)-R^8-N(R^{6a})R^{7a}$, y tetrazolilo;

15 R^{5a} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, $-R^8-C(O)R^6$, $-R^8-C(O)N(R^6)R^7$, $-R^8-C(N=R^6)N(R^6)R^7$ y $-R^8-S(O)_tR^6$ (donde t es 1 o 2);

20 cada R^6 y cada R^7 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, haloalquilo, haloalqueno, haloalquino, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, aralqueno opcionalmente sustituido, aralquino opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, heterocicilalqueno opcionalmente sustituido, heterocicilalquino opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilalqueno opcionalmente sustituido, y heteroarilalquino opcionalmente sustituido; o cualquier R^6 y R^7 , junto con el nitrógeno común al que están ambos unidos, forman un *N*-heteroarilo opcionalmente sustituido o un *N*-heterociclilo opcionalmente sustituido;

25 cada uno de R^{6a} y R^{7a} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, y aralquilo opcionalmente sustituido, y cuando cualquiera de R^{6a} y R^{7a} están enlazado a un nitrógeno común, R^{6a} y R^{7a} junto con el nitrógeno común al que están ambos unidos, pueden formar un *N*-heteroarilo opcionalmente sustituido o un *N*-heterociclilo opcionalmente sustituido;

30 cada R^8 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en un enlace directo y una cadena de alqueno lineal o ramificada, opcionalmente sustituida; y

35 R^9 es una cadena de alqueno lineal o ramificada opcionalmente sustituida.

Una realización específica de esta realización es un compuesto de fórmula (Ia-1d), como se ha expuesto anteriormente, seleccionado entre el grupo que consiste en:

4-(6-(metilsulfonilamino)piridin-3-il)-*N*-(4-(8-metil-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-3-il)fenil)pirimidin-2-amina;

40 4-(6-(metilsulfonilamino)piridin-3-il)-*N*-(3-metil-4-(8-metil-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-3-il)fenil)pirimidin-2-amina; y

Otra realización es un compuesto de fórmula (Ia-1d), como se ha expuesto anteriormente, en la que:

n es 0 o 1;

45 R^{2a} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, halo, ciano y $-OR^6$;

R^3 , cuando está presente, se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, halo y haloalquilo;

50 R^4 se selecciona entre el grupo que consiste en naftiridinilo, benzo[*b*]azepinilo, benzo[*b*][1,4]oxazinilo, 3,4-dihidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]tiazinilo, 3',4'-dihidroespirociclobutano-1,2'-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazinilo, 3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]tiazinilo y 3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazinilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo y oxo;

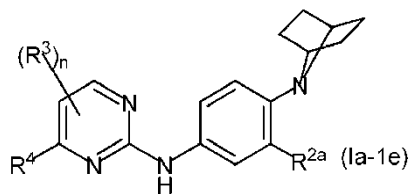
55 R^{5a} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, $-R^8-C(O)R^6$, $-R^8-C(O)N(R^6)R^7$, $-R^8-C(N=R^6)N(R^6)R^7$, $-R^8-S(O)_tR^6$ (donde t es 1 o 2), y $-R^8-S(O)_2N(R^6)R^7$;

60 cada R^6 y cada R^7 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, haloalquilo, haloalqueno, haloalquino, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, aralqueno opcionalmente sustituido, aralquino opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, heterocicilalqueno opcionalmente sustituido, heterocicilalquino opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilalqueno opcionalmente sustituido, y heteroarilalquino opcionalmente sustituido; o cualquier R^6 y R^7 , junto con el nitrógeno común al que están ambos unidos, forman un *N*-heteroarilo opcionalmente sustituido o un *N*-heterociclilo opcionalmente sustituido; y

65 cada R^8 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en un enlace directo y una cadena de alqueno lineal o ramificada, opcionalmente sustituida.

Una realización específica de esta realización es un compuesto de fórmula (Ia-1d), como se ha expuesto anteriormente, seleccionado entre el grupo que consiste en:

- 5 4-(2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-7-il)-N-(4-(8-metil-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-3-il)fenil)pirimidin-2-amina; y
4-(2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-7-il)-N-(3-metil-4-(8-metil-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-3-il)fenil)pirimidin-2-amina.
- 10 Otra realización de los compuestos de fórmula (Ia-1), como se ha expuesto anteriormente, es un compuesto de acuerdo con la fórmula (Ia-1e):



en la que:

- 15 n es 0 o 1;
R^{2a} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, halo, ciano y -OR⁶;
R³, cuando está presente, se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, halo y haloalquilo;
- 20 R⁴ se selecciona entre el grupo que consiste en fenilo, benzoimidazolilo, benzo[b][1,4]oxazinilo, benzo[b]azepinilo, 2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepinilo, 3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]tiazinilo, 3',4'-dihidroespiro[ciclobutano-1,2'-pirido[3,2-b][1,4]oxazinilo, 3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazinilo, 3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]tiazinilo, imidazo[1,2-a]piridinilo, 6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirido[2,3-b]indolilo, 7,8,9,9a-tetrahidro-5H-pirido[2,3-e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazepin-10(11H)-onilo, indolilo, indolinilo, naftiridinilo, pirazolilo, piridinilo, pirazinilo,
- 25 pirimidinilo, pirroloilo, 1H-pirrolo[2,3-b]piridinilo, y tiazolilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en oxo, alquilo, halo, haloalquilo, ciano, N-heterociclilo, N-heteroarilo, arilo, -R⁶-OR^{6a}, -R⁶-S(O)_pR^{6a} (donde p es 0, 1 o 2), -R⁶-C(O)R^{6a}, -R⁶-C(O)OR^{6a}, -R⁶-C(O)N(R^{6a})R^{7a}, -R⁶-N(R^{6a})R^{7a}, -R⁶-N(R^{6a})-R⁹-N(R^{6a})R^{7a}, -R⁶-N(R^{6a})-R⁹-OR^{7a}, -R⁶-N(R^{6a})C(O)R^{7a}, -R⁶-N(R^{6a})S(O)₂R^{7a}, -R⁶-N(R^{6a})C(O)-R⁸-N(R^{6a})R^{7a}, y -R⁶-N(R^{6a})-R⁹-N(R^{6a})S(O)₂R^{7a}, donde el N-heterociclilo, el N-heteroarilo y el arilo están cada uno independientemente sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en -C(O)R⁶, -R⁸-N(R⁶)R⁷, -R⁸-C(O)N(R⁶)R⁷, alquilo, halo y arilo opcionalmente sustituido;
- 30 cada R⁶ y cada R⁷ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, haloalquilo, haloalquenilo, haloalquinilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, aralquenilo opcionalmente sustituido, aralquinilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquenilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquinilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquenilo opcionalmente sustituido, y heteroarilalquinilo opcionalmente sustituido; o cualquier R⁶ y R⁷, junto con el nitrógeno común al que están ambos unidos, forman un N-heteroarilo opcionalmente sustituido o un N-heterociclilo opcionalmente sustituido;
- 35 cada uno de R^{6a} y R^{7a} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, y aralquilo opcionalmente sustituido, y cuando cualquiera de R^{6a} y R^{7a} están enlazado a un nitrógeno común, R^{6a} y R^{7a} junto con el nitrógeno común al que están ambos unidos, pueden formar un N-heteroarilo opcionalmente sustituido o un N-heterociclilo opcionalmente sustituido;
- 40 cada R⁸ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en un enlace directo y una cadena de alquileo lineal o ramificada, opcionalmente sustituida; y
cada R⁹ es una cadena de alquileo lineal o ramificada opcionalmente sustituida.
- 50

De esta realización, una realización es un compuesto de fórmula (Ia-1e), en la que:

- R⁴ es piridinilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo, ciano, -R⁸-OR^{6a}, -R⁸-N(R^{6a})R^{7a}, -R⁸-N(R^{6a})-R⁹-N(R^{6a})R^{7a} y -R⁸-N(R^{6a})-R⁹-OR^{7a}, y
- 55 cada uno de R^{6a} y R^{7a} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, y aralquilo opcionalmente sustituido, y cuando cualquiera de R^{6a} y R^{7a} están enlazado a un nitrógeno común, R^{6a} y R^{7a} junto con el nitrógeno común al que están ambos unidos, pueden formar un N-heteroarilo opcionalmente sustituido o un N-heterociclilo opcionalmente sustituido.
- 60

Una realización específica de esta realización es un compuesto de fórmula (Ia-1e), como se ha expuesto anteriormente, que es 4-(6-cianopiridin-3-il)-N-(3-metil-4-(7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il)fenil)pirimidin-2-amina.

Otra realización es un compuesto de fórmula (Ia-1e), como se ha expuesto anteriormente, en la que:

n es 0 o 1;

R^{2a} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, halo, ciano y $-OR^6$;

R^3 , cuando está presente, se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, halo y haloalquilo;

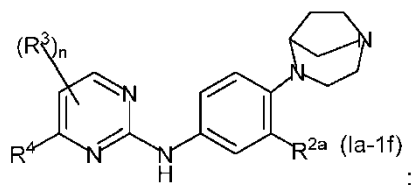
R^4 es piridinilo sustituido con un *N*-heterociclilo seleccionado entre el grupo que consiste en morfolinilo, piperazinilo, piperidinilo oxazepanilo, 5-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]heptanilo y tiamorfolinilo, donde el *N*-heterociclilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en $-C(O)R^6$, $-R^8-N(R^6)R^7$, $-R^8-C(O)N(R^6)R^7$, alquilo, halo y arilo opcionalmente sustituido;

cada R^6 y cada R^7 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, haloalquilo, haloalqueno, haloalquino, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, aralqueno opcionalmente sustituido, aralquino opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, heterocicilalqueno opcionalmente sustituido, heterocicilalquino opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilalqueno opcionalmente sustituido, y heteroarilalquino opcionalmente sustituido; o cualquier R^6 y R^7 , junto con el nitrógeno común al que están ambos unidos, forman un *N*-heteroarilo opcionalmente sustituido o un *N*-heterociclilo opcionalmente sustituido; y

cada R^8 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en un enlace directo y una cadena de alquilo lineal o ramificada, opcionalmente sustituida.

Una realización específica de esta realización es un compuesto de fórmula (Ia-1e), como se ha expuesto anteriormente, que es 4-(6-(morfolin-4-il)piridin-3-il)-N-(3-metil-4-(7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il)fenil)pirimidin-2-amina.

Otra realización de los compuestos de fórmula (Ia-1), como se ha expuesto anteriormente, es un compuesto de acuerdo con la fórmula (Ia-1f):



en la que:

n es 0 o 1;

R^{2a} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, halo, ciano y $-OR^6$;

R^3 , cuando está presente, se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, halo y haloalquilo;

R^4 se selecciona entre el grupo que consiste en fenilo, benzoimidazolilo, benzo[*b*][1,4]oxazinilo, benzo[*b*]azepinilo, 2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*b*]azepinilo, 3,4-dihidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]tiazinilo, 3',4'-dihidroespiro[ciclobutano-1,2'-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazinilo, 3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazinilo, 3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]tiazinilo, imidazo[1,2-*a*]piridinilo, 6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirido[2,3-*b*]indolilo, 7,8,9,9a-tetrahidro-5*H*-pirido[2,3-*e*]pirrolo[1,2-*a*][1,4]diazepin-10(11*H*)-onilo, indolilo, indolinilo, naftiridinilo, pirazolilo, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, pirroloilo, 1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridinilo, y tiazolilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en oxo, alquilo, halo, haloalquilo, ciano, *N*-heterociclilo, *N*-heteroarilo, arilo, $-R^8-OR^{6a}$, $-R^8-S(O)pR^{6a}$ (donde p es 0, 1 o 2), $-R^8-C(O)R^{6a}$, $-R^8-C(O)OR^{6a}$, $-R^8-C(O)N(R^{6a})R^{7a}$, $-R^8-N(R^{6a})R^{7a}$, $-R^8-N(R^{6a})-R^9-N(R^{6a})R^{7a}$, $-R^8-N(R^{6a})-R^9-OR^{7a}$, $-R^8-N(R^{6a})C(O)R^{7a}$, $-R^8-N(R^{6a})S(O)_2R^{7a}$, $-R^8-N(R^{6a})C(O)-R^8-N(R^{6a})R^{7a}$, y $-R^8-N(R^{6a})-R^9-N(R^{6a})S(O)_2R^{7a}$, donde el *N*-heterociclilo, el *N*-heteroarilo y el arilo están cada uno independientemente sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en $-C(O)R^6$, $-R^8-N(R^6)R^7$, $-R^8-C(O)N(R^6)R^7$, alquilo, halo y arilo opcionalmente sustituido;

cada R^6 y cada R^7 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, haloalquilo, haloalqueno, haloalquino, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, aralqueno opcionalmente sustituido, aralquino opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, heterocicilalqueno opcionalmente sustituido, heterocicilalquino opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilalqueno opcionalmente sustituido, y heteroarilalquino opcionalmente sustituido; o cualquier R^6 y R^7 ,

junto con el nitrógeno común al que están ambos unidos, forman un *N*-heteroarilo opcionalmente sustituido o un *N*-heterociclilo opcionalmente sustituido;

cada uno de R^{6a} y R^{7a} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, y aralquilo opcionalmente sustituido, y cuando cualquiera de R^{6a} y R^{7a} están enlazado a un nitrógeno común, R^{6a} y R^{7a} junto con el nitrógeno común al que están ambos unidos, pueden formar un *N*-heteroarilo opcionalmente sustituido o un *N*-heterociclilo opcionalmente sustituido;

cada R^8 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en un enlace directo y una cadena de alquileo lineal o ramificada, opcionalmente sustituida; y

cada R^9 es una cadena de alquileo lineal o ramificada opcionalmente sustituida.

De esta realización, una realización es un compuesto de fórmula (Ia-1f), como se ha expuesto anteriormente, en la que:

n es 0 o 1;

R^{2a} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, halo, ciano y $-OR^6$;

R^3 , cuando está presente, se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, halo y haloalquilo;

R^4 es piridinilo sustituido con $-R^8-OR^{6a}$;

o R^4 es piridinilo sustituido con un *N*-heterociclilo seleccionado entre el grupo que consiste en morfolinilo, piperazinilo, piperidinilo oxazepanilo, 5-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]heptanilo y tiamorfolinilo, donde el *N*-heterociclilo está opcionalmente sustituido con $-C(O)R^6$; y

cada R^6 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, haloalquilo, haloalqueno, haloalquino, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, aralqueno opcionalmente sustituido, aralquino opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilalqueno opcionalmente sustituido, heterociclilalquino opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilalqueno opcionalmente sustituido, y heteroarilalquino opcionalmente sustituido; o cualquier R^6 y R^7 , junto con el nitrógeno común al que están ambos unidos, forman un *N*-heteroarilo opcionalmente sustituido o un *N*-heterociclilo opcionalmente sustituido;

R^{6a} se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, y aralquilo opcionalmente sustituido; y

R^8 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en un enlace directo y una cadena de alquileo lineal o ramificada, opcionalmente sustituida.

Una realización específica de esta realización es un compuesto de fórmula (Ia-1f), como se ha expuesto anteriormente, seleccionado entre el grupo que consiste en:

4-(6-(morfolin-4-il)piridin-3-il)-*N*-(3-metil-4-(1,4-diazabicyclo[3.2.1]octan-4-il)fenil)pirimidin-2-amina;
 4-(6-(tetrahidropiran-4-iloxi)piridin-3-il)-*N*-(3-metil-4-(1,4-diazabicyclo[3.2.1]octan-4-il)fenil)pirimidin-2-amina;
 4-(6-(morfolin-4-il)piridin-3-il)-*N*-(3-metil-4-((*R*)-1,4-diazabicyclo[3.2.1]octan-4-il)fenil)pirimidin-2-amina; y
 4-(6-(morfolin-4-il)piridin-3-il)-*N*-(3-metil-4-((*S*)-1,4-diazabicyclo[3.2.1]octan-4-il)fenil)pirimidin-2-amina.

Otra realización es un compuesto de fórmula (Ia-1f), como se ha expuesto anteriormente, en la que:

n es 0 o 1;

R^{2a} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, halo, ciano y $-OR^6$;

R^3 , cuando está presente, se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, halo y haloalquilo;

R^4 se selecciona entre el grupo que consiste en benzoimidazolilo, imidazo[1,2-*a*]piridinilo, indolilo, indolinilo, pirazolilo, pirazinilo, pirimidinilo, pirrolilo, 1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridinilo, 3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazinilo y tiazolilo, cada uno independientemente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo, ciano, oxo, $-R^8-OR^{6a}$, $-R^8-N(R^{6a})R^{7a}$, $-R^8-C(O)N(R^{6a})R^{7a}$, $-R^8-N(R^{6a})C(O)R^{7a}$, $-R^8-N(R^{6a})S(O)_2R^{7a}$, $-R^8-N(R^{6a})C(O)-R^8-N(R^{6a})R^{7a}$, arilo, *N*-heteroarilo y *N*-heterociclilo, donde el arilo, el *N*-heterociclilo y el *N*-heteroarilo están cada uno independientemente sustituido adicionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en $-C(O)R^6$, $-R^8-N(R^6)R^7$, $-R^8-C(O)N(R^6)R^7$, alquilo, halo y arilo opcionalmente sustituido;

R^{5a} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, $-R^8-C(O)R^6$ y $-R^8-S(O)_tR^6$ (donde t es 1 o 2);

cada R^6 y cada R^7 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, haloalquilo, haloalqueno, haloalquino, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido,

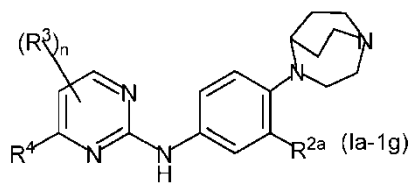
aralquenilo opcionalmente sustituido, aralquinilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquenilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquinilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquenilo opcionalmente sustituido, y heteroarilalquinilo opcionalmente sustituido; o cualquier R^6 y R^7 , junto con el nitrógeno común al que están ambos unidos, forman un *N*-heteroarilo opcionalmente sustituido o un *N*-heterociclilo opcionalmente sustituido;

cada uno de R^{6a} y R^{7a} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, y aralquilo opcionalmente sustituido, y cuando cualquiera de R^{6a} y R^{7a} están enlazado a un nitrógeno común, R^{6a} y R^{7a} junto con el nitrógeno común al que están ambos unidos, pueden formar un *N*-heteroarilo opcionalmente sustituido o un *N*-heterociclilo opcionalmente sustituido; y cada R^8 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en un enlace directo y una cadena de alqueno lineal o ramificada, opcionalmente sustituida.

Una realización específica de esta realización es un compuesto de fórmula (Ia-1f), como se ha expuesto anteriormente, seleccionado entre el grupo que consiste en:

4-(2-oxindolin-5-il)-*N*-(3-metil-4-(1,4-diazabicyclo[3.2.1]octan-4-il)fenil)pirimidin-2-amina;
 (1-metilbenzimidazol-6-il)-*N*-(3-metil-4-(1,4-diazabicyclo[3.2.1]octan-4-il)fenil)pirimidin-2-amina;
 4-(imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)-*N*-(3-metil-4-(1,4-diazabicyclo[3.2.1]octan-4-il)fenil)pirimidin-2-amina; y
 4-(2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-7-il)-*N*-(3-metil-4-(1,4-diazabicyclo[3.2.1]octan-4-il)fenil)pirimidin-2-amina.

Otra realización de los compuestos de fórmula (Ia-1), como se ha expuesto anteriormente, es un compuesto de acuerdo con la fórmula (Ia-1g):



en la que:

n es 0 o 1;

R^{2a} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, halo, ciano y $-OR^6$;

R^3 , cuando está presente, se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, halo y haloalquilo;

R^4 se selecciona entre el grupo que consiste en fenilo, benzoimidazolilo, benzo[*b*][1,4]oxazinilo, benzo[*b*]azepinilo, 2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*b*]azepinilo, 3,4-dihidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]tiazinilo, 3',4'-dihidroespiro[ciclobutano-1,2'-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazinilo, 3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazinilo, 3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]tiazinilo, imidazo[1,2-*a*]piridinilo, 6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirido[2,3-*b*]indolilo, 7,8,9,9a-tetrahidro-5*H*-pirido[2,3-*e*]pirolo[1,2-*a*][1,4]diazepin-10(11*H*)-onilo, indolilo, indolinilo, naftiridinilo, pirazolilo, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, pirrolilo, 1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridinilo, y tiazolilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en oxo, alquilo, halo, haloalquilo, ciano, *N*-heterociclilo, *N*-heteroarilo, arilo, $-R^8-OR^{6a}$, $-R^8-S(O)pR^{6a}$ (donde p es 0, 1 o 2), $-R^8-C(O)R^{6a}$, $-R^8-C(O)OR^{6a}$, $-R^8-C(O)N(R^{6a})R^{7a}$, $-R^8-N(R^{6a})R^{7a}$, $-R^8-N(R^{6a})-R^9-N(R^{6a})R^{7a}$, $-R^8-N(R^{6a})-R^9-OR^{7a}$, $-R^8-N(R^{6a})C(O)R^{7a}$, $-R^8-N(R^{6a})S(O)_2R^{7a}$, $-R^8-N(R^{6a})C(O)-R^8-N(R^{6a})R^{7a}$, y $-R^8-N(R^{6a})-R^9-N(R^{6a})S(O)_2R^{7a}$, donde el *N*-heterociclilo, el *N*-heteroarilo y el arilo están cada uno independientemente sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en $-C(O)R^6$, $-R^8-N(R^6)R^7$, $-R^8-C(O)N(R^6)R^7$, alquilo, halo y arilo opcionalmente sustituido;

cada R^6 y cada R^7 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, haloalquilo, haloalquenilo, haloalquinilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, aralquenilo opcionalmente sustituido, aralquinilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquenilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquinilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquenilo opcionalmente sustituido, y heteroarilalquinilo opcionalmente sustituido; o cualquier R^6 y R^7 , junto con el nitrógeno común al que están ambos unidos, forman un *N*-heteroarilo opcionalmente sustituido o un *N*-heterociclilo opcionalmente sustituido;

cada uno de R^{6a} y R^{7a} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, y aralquilo opcionalmente sustituido, y cuando cualquiera de R^{6a} y R^{7a} están enlazado a un nitrógeno común, R^{6a} y R^{7a} junto con el nitrógeno común al que están ambos unidos, pueden formar un *N*-heteroarilo opcionalmente sustituido o un *N*-heterociclilo opcionalmente sustituido;

cada R^8 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en un enlace directo y una cadena de alquileo lineal o ramificada, opcionalmente sustituida; y
 cada R^9 es una cadena de alquileo lineal o ramificada opcionalmente sustituida.

5 En una realización el compuesto tiene la fórmula (Ia-1g), como se ha expuesto anteriormente, en la que:

n es 0 o 1;

R^{2a} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, halo, ciano y $-OR^6$;

10 R^3 , cuando está presente, se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, halo y haloalquilo;

R^4 es piridinilo sustituido con un *N*-heterociclilo seleccionado entre el grupo que consiste en morfolinilo, piperazinilo, piperidinilo oxazepanilo, 5-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]heptanilo y tiamorfolinilo, donde el *N*-heterociclilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en -

15 $C(O)R^6$, $-R^8-N(R^6)R^7$, $-R^8-C(O)N(R^6)R^7$, alquilo, halo y arilo opcionalmente sustituido;

cada R^6 y cada R^7 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueno, alquinilo, haloalquilo, haloalqueno, haloalquinilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, aralqueno opcionalmente sustituido, aralquinilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, heterocicilalqueno opcionalmente sustituido, heterocicilalquinilo

20 opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilalqueno opcionalmente sustituido, y heteroarilalquinilo opcionalmente sustituido; o cualquier R^6 y R^7 , junto con el nitrógeno común al que están ambos unidos, forman un *N*-heteroarilo opcionalmente sustituido o un *N*-heterociclilo opcionalmente sustituido; y

25 cada R^8 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en un enlace directo y una cadena de alquileo lineal o ramificada, opcionalmente sustituida.

Una realización específica de esta realización es un compuesto de fórmula (Ia-1g), como se ha expuesto anteriormente, seleccionado entre el grupo que consiste en:

30 4-(6-(morfolin-4-il)piridin-3-il)-*N*-(3-metil-4-(1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonan-4-il)fenil)pirimidin-2-amina; y
 4-(6-((1*S*,4*S*)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)piridin-3-il)-*N*-(3-metil-4-(1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonan-4-il)fenil)pirimidin-2-amina.

35 Otra realización es un compuesto de fórmula (Ia-1g), como se ha expuesto anteriormente, en la que:

n es 0 o 1;

R^{2a} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, halo, ciano y $-OR^6$;

40 R^3 , cuando está presente, se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, halo y haloalquilo;

R^4 es piridinilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en $-R^8-C(O)R^{6a}$, $-R^8-C(O)N(R^{6a})R^{7a}$, $-R^8-S(O)_pR^{6a}$ (donde p es 0, 1 o 2), $-R^8-N(R^{6a})-R^8-N(R^{6a})S(O)_2R^{7a}$, $-R^8-N(R^{6a})C(O)R^{7a}$, $-R^8-N(R^{6a})S(O)_2R^{7a}$, $-R^8-N(R^{6a})C(O)-R^8-N(R^{6a})R^{7a}$, y tetrazolilo;

45 R^6 se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueno, alquinilo, haloalquilo, haloalqueno, haloalquinilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, arilo

opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, aralqueno opcionalmente sustituido, aralquinilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, heterocicilalqueno opcionalmente sustituido, heterocicilalquinilo opcionalmente sustituido, heteroarilo

50 opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilalqueno opcionalmente sustituido, y heteroarilalquinilo opcionalmente sustituido;

cada uno de R^{6a} y R^{7a} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, y aralquilo opcionalmente sustituido, y cuando cualquiera de R^{6a} y R^{7a} están enlazado a un nitrógeno común, R^{6a} y R^{7a} junto con el nitrógeno común al que están ambos unidos, pueden formar un *N*-heteroarilo opcionalmente sustituido o un *N*-heterociclilo opcionalmente sustituido;

55 cada R^8 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en un enlace directo y una cadena de alquileo lineal o ramificada, opcionalmente sustituida; y

R^9 es una cadena de alquileo lineal o ramificada opcionalmente sustituida.

60 Una realización específica de esta realización es un compuesto de fórmula (Ia-1g), como se ha expuesto anteriormente, que es 4-(4-((piridin-2-il)aminocarbonil)fenil)-*N*-(3-metil-4-(1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonan-4-il)fenil)pirimidin-2-amina.

65 Otra realización es un compuesto de fórmula (Ia-1g), como se ha expuesto anteriormente, en la que:

n es 0 o 1;

R^{2a} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, halo, ciano y -OR⁶;

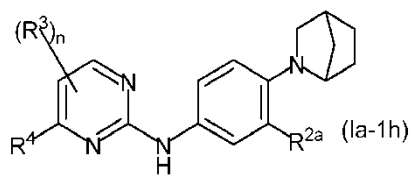
R³, cuando está presente, se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, halo y haloalquilo;

R⁴ se selecciona entre el grupo que consiste en naftiridinilo, benzo[b]azepinilo, benzo[b][1,4]oxazinilo, 3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]tiazinilo, 3',4'-dihidroespiro[ciclobutano-1,2'-pirido[3,2-b][1,4]oxazinilo, 3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]tiazinilo y 3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazinilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo y oxo; y

R⁶ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, haloalquilo, haloalqueno, haloalquino, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, aralqueno opcionalmente sustituido, aralquino opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, heterocicilalqueno opcionalmente sustituido, heterocicilalquino opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilalqueno opcionalmente sustituido, y heteroarilalquino opcionalmente sustituido.

Una realización específica de esta realización es un compuesto de fórmula (Ia-1g), como se ha expuesto anteriormente, que es 4-(2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-7-il)-N-(3-metil-4-(1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonan-4-il)fenil)pirimidin-2-amina.

Otra realización de los compuestos de fórmula (Ia-1), como se ha expuesto anteriormente, es un compuesto de acuerdo con la fórmula (Ia-1h):



en la que:

n es 0 o 1;

R^{2a} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, halo, ciano y -OR⁶;

R³, cuando está presente, se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, halo y haloalquilo;

R⁴ se selecciona entre el grupo que consiste en fenilo, benzoimidazolilo, benzo[b][1,4]oxazinilo, benzo[b]azepinilo, 2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepinilo, 3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]tiazinilo, 3',4'-dihidroespiro[ciclobutano-1,2'-pirido[3,2-b][1,4]oxazinilo, 3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazinilo, 3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]tiazinilo, imidazo[1,2-a]piridinilo, 6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirido[2,3-b]indolilo, 7,8,9,9a-tetrahidro-5H-pirido[2,3-e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazepin-10(11H)-onilo, indolilo, indolinilo, naftiridinilo, pirazolilo, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, pirroloilo, 1H-pirrolo[2,3-b]piridinilo, y tiazolilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en oxo, alquilo, halo, haloalquilo, ciano, N-heterociclilo, N-heteroarilo, arilo, -R⁸-OR^{6a}, -R⁸-S(O)_pR^{6a} (donde p es 0, 1 o 2), -R⁸-C(O)R^{6a}, -R⁸-C(O)OR^{6a}, -R⁸-C(O)N(R^{6a})R^{7a}, -R⁸-N(R^{6a})R^{7a}, -R⁸-N(R^{6a})-R⁸-N(R^{6a})R^{7a}, -R⁸-N(R^{6a})-R⁹-OR^{7a}, -R⁸-N(R^{6a})C(O)R^{7a}, -R⁸-N(R^{6a})S(O)₂R^{7a}, -R⁸-N(R^{6a})C(O)-R⁸-N(R^{6a})R^{7a}, y -R⁸-N(R^{6a})-R⁹-N(R^{6a})S(O)₂R^{7a}, donde el N-heterociclilo, el N-heteroarilo y el arilo están cada uno independientemente sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en -C(O)R⁶, -R⁸-N(R⁶)R⁷, -R⁸-C(O)N(R⁶)R⁷, alquilo, halo y arilo opcionalmente sustituido;

cada R⁶ y cada R⁷ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, haloalquilo, haloalqueno, haloalquino, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, aralqueno opcionalmente sustituido, aralquino opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, heterocicilalqueno opcionalmente sustituido, heterocicilalquino opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilalqueno opcionalmente sustituido, y heteroarilalquino opcionalmente sustituido; o cualquier R⁶ y R⁷, junto con el nitrógeno común al que están ambos unidos, forman un N-heteroarilo opcionalmente sustituido o un N-heterociclilo opcionalmente sustituido;

cada uno de R^{6a} y R^{7a} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, y aralquilo opcionalmente sustituido, y cuando cualquiera de R^{6a} y R^{7a} están enlazado a un nitrógeno común, R^{6a} y R^{7a} junto con el nitrógeno común al que están ambos unidos, pueden formar un N-heteroarilo opcionalmente sustituido o un N-heterociclilo opcionalmente sustituido;

cada R⁸ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en un enlace directo y una cadena de alqueno lineal o ramificada, opcionalmente sustituida; y

cada R^9 es una cadena de alquileo lineal o ramificada opcionalmente sustituida.

En una realización el compuesto tiene la fórmula (Ia-1h), como se ha expuesto anteriormente, en la que:

- 5 n es 0 o 1;
 R^{2a} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, halo, ciano y $-OR^6$;
 R^3 , cuando está presente, se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, halo y haloalquilo;
 10 R^4 es piridinilo sustituido con un *N*-heterociclilo seleccionado entre el grupo que consiste en morfolinilo, piperazinilo, piperidinilo oxazepanilo, 5-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]heptanilo y tiamorfolinilo, donde el *N*-heterociclilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en $-C(O)R^6$, $-R^8-N(R^6)R^7$, $-R^8-C(O)N(R^6)R^7$, alquilo, halo y arilo opcionalmente sustituido;
 15 cada R^6 y cada R^7 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueno, alquinilo, haloalquilo, haloalqueno, haloalquino, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, aralqueno opcionalmente sustituido, aralquino opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, heterocicilalqueno opcionalmente sustituido, heterocicilalquino opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilalqueno opcionalmente sustituido, y heteroarilalquino opcionalmente sustituido; o cualquier R^6 y R^7 , junto con el nitrógeno común al que están ambos unidos, forman un *N*-heteroarilo opcionalmente sustituido o un *N*-heterociclilo opcionalmente sustituido; y
 20 cada R^8 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en un enlace directo y una cadena de alquileo lineal o ramificada, opcionalmente sustituida.

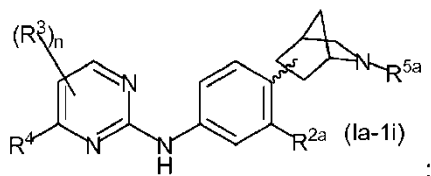
25 Una realización específica de esta realización es un compuesto de fórmula (Ia-1h), como se ha expuesto anteriormente, que es 4-(6-(morfolin-4-il)piridin-3-il)-*N*-(3-metil-4-((1*S*,4*R*)-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina.

30 Otra realización es un compuesto de fórmula (Ia-1h), como se ha expuesto anteriormente, en la que:

- n es 0 o 1;
 R^{2a} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, halo, ciano y $-OR^6$;
 35 R^3 , cuando está presente, se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, halo y haloalquilo;
 R^4 se selecciona entre el grupo que consiste en naftiridinilo, benzo[*b*]azepinilo, benzo[*b*][1,4]oxazinilo, 3,4-dihidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]tiazinilo, 3',4'-dihidroespiro[ciclobutano-1,2'-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazinilo, 3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]tiazinilo y 3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazinilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o
 40 más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo y oxo; y
 R^6 se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueno, alquinilo, haloalquilo, haloalqueno, haloalquino, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, aralqueno opcionalmente sustituido, aralquino opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, heterocicilalqueno
 45 opcionalmente sustituido, heterocicilalquino opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilalqueno opcionalmente sustituido, y heteroarilalquino opcionalmente sustituido.

50 Una realización específica de esta realización es un compuesto de fórmula (Ia-1h) que es 4-(2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-7-il)-*N*-(3-metil-4-((1*S*,4*R*)-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina.

Otra realización de los compuestos de fórmula (Ia-1), como se ha expuesto anteriormente, es un compuesto de acuerdo con la fórmula (Ia-1i):



55 en las que:

- n es 0 o 1;
 R^{2a} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, halo, ciano y $-OR^6$;
 60 R^3 , cuando está presente, se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, halo y

haloalquilo;

R^4 se selecciona entre el grupo que consiste en fenilo, benzoimidazolilo, benzo[*b*][1,4]oxazinilo, benzo[*b*]azepinilo, 2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*b*]azepinilo, 3,4-dihidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]tiazinilo, 3',4'-dihidroespiro[ciclobutano-1,2'-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazinilo, 3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazinilo, 3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]tiazinilo, imidazo[1,2-*a*]piridinilo, 6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirido[2,3-*b*]indolilo, 7,8,9,9a-tetrahidro-5*H*-pirido[2,3-*e*]pirrolo[1,2-*a*][1,4]diazepin-10(11*H*)-onilo, indolilo, indolinilo, naftiridinilo, pirazolilo, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, pirroloilo, 1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridinilo, y tiazolilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en oxo, alquilo, halo, haloalquilo, ciano, *N*-heterociclilo, *N*-heteroarilo, arilo, $-R^8-OR^{6a}$, $-R^8-S(O)_pR^{6a}$ (donde *p* es 0, 1 o 2), $-R^8-C(O)R^{6a}$, $-R^8-C(O)OR^{6a}$, $-R^8-C(O)N(R^{6a})R^{7a}$, $-R^8-N(R^{6a})R^{7a}$, $-R^8-N(R^{6a})-R^9-N(R^{6a})R^{7a}$, $-R^8-N(R^{6a})-R^9-OR^{7a}$, $-R^8-N(R^{6a})C(O)R^{7a}$, $-R^8-N(R^{6a})S(O)_2R^{7a}$, $-R^8-N(R^{6a})C(O)-R^8-N(R^{6a})R^{7a}$, y $-R^8-N(R^{6a})-R^9-N(R^{6a})S(O)_2R^{7a}$, donde el *N*-heterociclilo, el *N*-heteroarilo y el arilo están cada uno independientemente sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en $-C(O)R^6$, $-R^8-N(R^6)R^7$, $-R^8-C(O)N(R^6)R^7$, alquilo, halo y arilo opcionalmente sustituido;

R^{5a} se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquenoilo, alquinilo, haloalquilo, haloalquenoilo, haloalquinilo, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, aralquenoilo opcionalmente sustituido, aralquinilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquenoilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquinilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquenoilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquinilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquenoilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquinilo opcionalmente sustituido, $-R^8-OR^6$, $-R^8-C(O)R^6$, $-R^8-C(O)OR^6$, $-R^9-N(R^6)R^7$, $-R^8-C(O)N(R^6)R^7$, $-R^8-C(N=R^6)N(R^6)R^7$, $-R^8-S(O)_2N(R^6)R^7$, y $-R^8-S(O)_tR^6$ (donde *t* es 1 o 2);

cada R^6 y cada R^7 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquenoilo, alquinilo, haloalquilo, haloalquenoilo, haloalquinilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, aralquenoilo opcionalmente sustituido, aralquinilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquenoilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquinilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquenoilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquinilo opcionalmente sustituido, y heteroarilalquinilo opcionalmente sustituido; o cualquier R^6 y R^7 , junto con el nitrógeno común al que están ambos unidos, forman un *N*-heteroarilo opcionalmente sustituido o un *N*-heterociclilo opcionalmente sustituido;

cada uno de R^{6a} y R^{7a} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, y aralquilo opcionalmente sustituido, y cuando cualquiera de R^{6a} y R^{7a} están enlazado a un nitrógeno común, R^{6a} y R^{7a} junto con el nitrógeno común al que están ambos unidos, pueden formar un *N*-heteroarilo opcionalmente sustituido o un *N*-heterociclilo opcionalmente sustituido;

cada R^8 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en un enlace directo y una cadena de alquilenilo lineal o ramificada, opcionalmente sustituida; y

cada R^9 es una cadena de alquilenilo lineal o ramificada opcionalmente sustituida.

De esta realización, una realización es un compuesto de fórmula (Ia-1i), como se ha expuesto anteriormente, en la que:

n es 0 o 1;

R^{2a} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, halo, ciano y $-OR^6$;

R^3 , cuando está presente, se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, halo y haloalquilo;

R^4 es piridinilo sustituido con un *N*-heterociclilo seleccionado entre el grupo que consiste en morfolinilo, piperazinilo, piperidinilo oxazepanilo, 5-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]heptanilo y tiamorfolinilo, donde el *N*-heterociclilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en $-C(O)R^6$, $-R^8-N(R^6)R^7$, $-R^8-C(O)N(R^6)R^7$, alquilo, halo y arilo opcionalmente sustituido;

R^{5a} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, $-R^8-C(O)R^6$, $-R^8-C(O)N(R^6)R^7$, $-R^8-C(N=R^6)N(R^6)R^7$ y $-R^8-S(O)_tR^6$ (donde *t* es 1 o 2);

cada R^6 y cada R^7 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquenoilo, alquinilo, haloalquilo, haloalquenoilo, haloalquinilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, aralquenoilo opcionalmente sustituido, aralquinilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquenoilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquinilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquenoilo opcionalmente sustituido, y heteroarilalquinilo opcionalmente sustituido; o cualquier R^6 y R^7 , junto con el nitrógeno común al que están ambos unidos, forman un *N*-heteroarilo opcionalmente sustituido o un *N*-heterociclilo opcionalmente sustituido; y

cada R^8 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en un enlace directo y una cadena de

alquileo lineal o ramificada, opcionalmente sustituida.

Una realización específica de esta realización es un compuesto de fórmula (Ia-1i), como se ha expuesto anteriormente, seleccionado entre el grupo que consiste en:

4-(6-(morfolin-4-il)piridin-3-il)-N-(3-metil-4-(2-metilsulfonyl-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)fenil)pirimidin-2-amina;
 4-(6-(morfolin-4-il)piridin-3-il)-N-(3-metil-4-(2-metilsulfonyl-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-6-il)fenil)pirimidin-2-amina;
 4-(6-(morfolin-4-il)piridin-3-il)-N-(4-(2-metilsulfonyl-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)fenil)pirimidin-2-amina; y
 4-(6-(morfolin-4-il)piridin-3-il)-N-(4-(2-metilsulfonyl-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-6-il)fenil)pirimidin-2-amina.

Otra realización es un compuesto de fórmula (Ia-1i), como se ha expuesto anteriormente, en la que:

n es 0 o 1;

R^{2a} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, halo, ciano y -OR⁶;

R³ cuando está presente, se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, halo y haloalquilo;

R⁴ se selecciona entre el grupo que consiste en naftiridinilo, benzo[b]azepinilo, benzo[b][1,4]oxazinilo, 3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]tiazinilo, 3',4'-dihidroespiro[ciclobutano-1,2'-pirido[3,2-b][1,4]oxazinilo, 3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]tiazinilo y 3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazinilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo y oxo;

R^{5a} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, -R⁸-C(O)R⁶, -R⁸-C(O)N(R⁶)R⁷, -R⁸-C(N=R⁶)N(R⁶)R⁷, -R⁸-S(O)_tR⁶ (donde t es 1 o 2), y -R⁸-S(O)₂N(R⁶)R⁷;

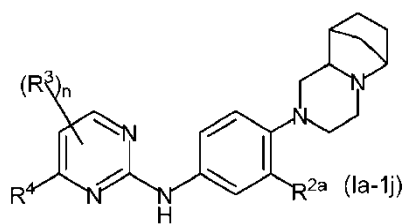
cada R⁶ y cada R⁷ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, haloalquilo, haloalqueno, haloalquino, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, aralqueno opcionalmente sustituido, aralquino opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilalqueno opcionalmente sustituido, heterociclilalquino opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilalqueno opcionalmente sustituido, y heteroarilalquino opcionalmente sustituido; o cualquier R⁶ y R⁷, junto con el nitrógeno común al que están ambos unidos, forman un N-heteroarilo opcionalmente sustituido o un N-heterociclilo opcionalmente sustituido; y

cada R⁸ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en un enlace directo y una cadena de alquileo lineal o ramificada, opcionalmente sustituida.

Una realización específica de esta realización es un compuesto de fórmula (Ia-1i), como se ha expuesto anteriormente, seleccionado entre el grupo que consiste en:

4-(2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-7-il)-N-(3-metil-4-(2-metilsulfonyl-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)fenil)pirimidin-2-amina;
 4-(2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-7-il)-N-(3-metil-4-(2-metilsulfonyl-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-6-il)fenil)pirimidin-2-amina;
 4-(2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-7-il)-N-(4-(2-metilsulfonyl-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)fenil)pirimidin-2-amina; y
 4-(2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-7-il)-N-(4-(2-metilsulfonyl-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-6-il)fenil)pirimidin-2-amina.

Otra realización de los compuestos de fórmula (Ia-1), como se ha expuesto anteriormente, es un compuesto de acuerdo con la fórmula (Ia-1j):



en la que n es 0 o 1;

R^{2a} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, halo, ciano y -OR⁶;

R³, cuando está presente, se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, halo y haloalquilo;

R⁴ se selecciona entre el grupo que consiste en fenilo, benzoimidazolilo, benzo[b][1,4]oxazinilo, benzo[b]azepinilo, 2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepinilo, 3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]tiazinilo, 3',4'-

dihidroespiro[ciclobutano-1,2'-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazinilo, 3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazinilo, 3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]tiazinilo, imidazo[1,2-*a*]piridinilo, 6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirido[2,3-*b*]indolilo, 7,8,9,9*a*-tetrahidro-5*H*-pirido[2,3-*e*]pirrolo[1,2-*a*][1,4]diazepin-10(11*H*)-onilo, indolilo, indolinilo, naftiridinilo, pirazolilo, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, pirrolo, 1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridinilo, y tiazolilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en oxo, alquilo, halo, haloalquilo, ciano, *N*-heterociclilo, *N*-heteroarilo, arilo, -R⁸-OR^{6a}, -R⁸-S(O)₂R^{6a} (donde *p* es 0, 1 o 2), -R⁸-C(O)R^{6a}, -R⁸-C(O)OR^{6a}, -R⁸-C(O)N(R^{6a})R^{7a}, -R⁸-N(R^{6a})R^{7a}, -R⁸-N(R^{6a})-R⁹-N(R^{6a})R^{7a}, -R⁸-N(R^{6a})-R⁹-OR^{7a}, -R⁸-N(R^{6a})C(O)R^{7a}, -R⁸-N(R^{6a})S(O)₂R^{7a}, -R⁸-N(R^{6a})C(O)-R⁸-N(R^{6a})R^{7a}, y -R⁸-N(R^{6a})-R⁹-N(R^{6a})S(O)₂R^{7a}, donde el *N*-heterociclilo, el *N*-heteroarilo y el arilo están cada uno independientemente sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en -C(O)R⁶, -R⁸-N(R⁶)R⁷, -R⁸-C(O)N(R⁶)R⁷, alquilo, halo y arilo opcionalmente sustituido;

cada R⁶ y cada R⁷ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, haloalquilo, haloalquenilo, haloalquinilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, aralquenilo opcionalmente sustituido, aralquinilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquenilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquinilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquenilo opcionalmente sustituido, y heteroarilalquinilo opcionalmente sustituido; o cualquier R⁶ y R⁷, junto con el nitrógeno común al que están ambos unidos, forman un *N*-heteroarilo opcionalmente sustituido o un *N*-heterociclilo opcionalmente sustituido;

cada uno de R^{6a} y R^{7a} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, y aralquilo opcionalmente sustituido, y cuando cualquiera de R^{6a} y R^{7a} están enlazado a un nitrógeno común, R^{6a} y R^{7a} junto con el nitrógeno común al que están ambos unidos, pueden formar un *N*-heteroarilo opcionalmente sustituido o un *N*-heterociclilo opcionalmente sustituido;

cada R⁸ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en un enlace directo y una cadena de alquileo lineal o ramificada, opcionalmente sustituida; y

cada R⁹ es una cadena de alquileo lineal o ramificada opcionalmente sustituida.

De esta realización, una realización es un compuesto de fórmula (Ia-1j), como se ha expuesto anteriormente, en la que:

n es 0 o 1;

R^{2a} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, halo, ciano y -OR⁶;

R³, cuando está presente, se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, halo y haloalquilo;

R⁴ es piridinilo sustituido con un *N*-heterociclilo seleccionado entre el grupo que consiste en morfolinilo, piperazinilo, piperidinilo oxazepanilo, 5-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]heptanilo y tiamorfolinilo, donde el *N*-heterociclilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en -C(O)R⁶, -R⁸-N(R⁶)R⁷, -R⁸-C(O)N(R⁶)R⁷, alquilo, halo y arilo opcionalmente sustituido;

cada R⁶ y cada R⁷ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, haloalquilo, haloalquenilo, haloalquinilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, aralquenilo opcionalmente sustituido, aralquinilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquenilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquinilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquenilo opcionalmente sustituido, y heteroarilalquinilo opcionalmente sustituido; o cualquier R⁶ y R⁷, junto con el nitrógeno común al que están ambos unidos, forman un *N*-heteroarilo opcionalmente sustituido o un *N*-heterociclilo opcionalmente sustituido; y

cada R⁸ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en un enlace directo y una cadena de alquileo lineal o ramificada, opcionalmente sustituida.

Una realización específica de esta realización es un compuesto de fórmula (Ia-1j), como se ha expuesto anteriormente, que es 4-(6-(morfolin-4-il)piridin-3-il)-*N*-(3-metil-4-((6*R*,9*S*)-6,9-metanooctahidro-1*H*-pirido[1,2-*a*]pirazin-2-il)fenil)pirimidin-2-amina.

Otra realización es un compuesto de fórmula (Ia-1j), como se ha expuesto anteriormente, en la que:

n es 0 o 1;

R^{2a} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, halo, ciano y -OR⁶;

R³, cuando está presente, se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, halo y haloalquilo;

R⁴ se selecciona entre el grupo que consiste en naftiridinilo, benzo[*b*]azepinilo, 2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*b*]azepinilo, benzo[*b*][1,4]oxazinilo, 3,4-dihidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]tiazinilo, 3',4'-dihidroespiro[ciclobutano-1,2'-

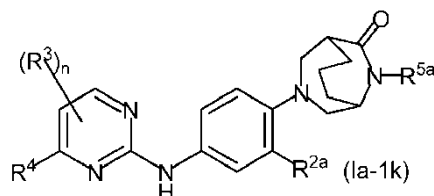
pirido[3,2-*b*][1,4]oxazinilo, 3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]tiazinilo y 3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazinilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo y oxo; y

R^6 se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, haloalquilo, haloalquenilo, haloalquinilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, aralquenilo opcionalmente sustituido, aralquinilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquenilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquinilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquenilo opcionalmente sustituido, y heteroarilalquinilo opcionalmente sustituido.

Una realización específica de esta realización es un compuesto de fórmula (Ia-1j) seleccionado entre el grupo que consiste en:

4-(2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-7-il)-*N*-(3-metil-4-((6*R*,9*S*)-6,9-metanooctahidro-1*H*-pirido[1,2-*a*]pirazin-2-il)fenil)pirimidin-2-amina;
4-(2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*b*]azepin-7-il)-*N*-(3-metil-4-((6*R*,9*S*)-6,9-metanooctahidro-1*H*-pirido[1,2-*a*]pirazin-2-il)fenil)pirimidin-2-amina;
4-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]tiazin-7-il)-*N*-(3-metil-4-((6*R*,9*S*)-6,9-metanooctahidro-1*H*-pirido[1,2-*a*]pirazin-2-il)fenil)pirimidin-2-amina.

Otra realización de los compuestos de fórmula (Ia-1), como se ha expuesto anteriormente, es un compuesto de acuerdo con la fórmula (Ia-1k):



en la que *n* es 0 o 1;

R^{2a} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, halo, ciano y -OR⁶;

R^3 , cuando está presente, se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, halo y haloalquilo;

R^4 se selecciona entre el grupo que consiste en fenilo, benzoimidazolilo, benzo[*b*][1,4]oxazinilo, benzo[*b*]azepinilo, 2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*b*]azepinilo, 3,4-dihidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazinilo, 3',4'-dihidroespiro[ciclobutano-1,2'-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazinilo, 3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazinilo, 3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]tiazinilo, imidazo[1,2-*a*]piridinilo, 6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirido[2,3-*b*]indolilo, 7,8,9,9a-tetrahidro-5*H*-pirido[2,3-*e*]pirrolo[1,2-*a*][1,4]diazepin-10(11*H*)-onilo, indolilo, indolinilo, naftiridinilo, pirazolilo, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, pirroloilo, 1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridinilo, y tiazolilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en oxo, alquilo, halo, haloalquilo, ciano, *N*-heterociclilo, *N*-heteroarilo, arilo, -R⁸-OR^{6a}, -R⁸-S(O)_{*p*}R^{6a} (donde *p* es 0, 1 o 2), -R⁸-C(O)R^{6a}, -R⁸-C(O)OR^{6a}, -R⁸-C(O)N(R^{6a})R^{7a}, -R⁸-N(R^{6a})R^{7a}, -R⁸-N(R^{6a})-R⁹-N(R^{6a})R^{7a}, -R⁸-N(R^{6a})-R⁹-OR^{7a}, -R⁸-N(R^{6a})C(O)R^{7a}, -R⁸-N(R^{6a})S(O)₂R^{7a}, -R⁸-N(R^{6a})C(O)-R⁸-N(R^{6a})R^{7a}, y -R⁸-N(R^{6a})-R⁹-N(R^{6a})S(O)₂R^{7a}, donde el *N*-heterociclilo, el *N*-heteroarilo y el arilo están cada uno independientemente sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en -C(O)R⁶, -R⁸-N(R⁶)R⁷, -R⁸-C(O)N(R⁶)R⁷, alquilo, halo y arilo opcionalmente sustituido;

R^{5a} se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, haloalquilo, haloalquenilo, haloalquinilo, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, aralquenilo opcionalmente sustituido, aralquinilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquenilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquinilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquenilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquinilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquenilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquinilo opcionalmente sustituido, -R⁸-OR⁶, -R⁸-C(O)R⁶, -R⁸-C(O)OR⁶, -R⁹-N(R⁶)R⁷, -R⁸-C(O)N(R⁶)R⁷, -R⁸-C(N=R⁶)N(R⁶)R⁷, -R⁸-S(O)₂N(R⁶)R⁷, y -R⁸-S(O)₂R⁶ (donde *t* es 1 o 2);

cada R^6 y cada R^7 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, haloalquilo, haloalquenilo, haloalquinilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, aralquenilo opcionalmente sustituido, aralquinilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquenilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquinilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquenilo opcionalmente sustituido, y heteroarilalquinilo opcionalmente sustituido; o cualquier R^6 y R^7 ,

junto con el nitrógeno común al que están ambos unidos, forman un *N*-heteroarilo opcionalmente sustituido o un *N*-heterociclilo opcionalmente sustituido;

cada uno de R^{6a} y R^{7a} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, y aralquilo opcionalmente sustituido, y cuando cualquiera de R^{6a} y R^{7a} están enlazado a un nitrógeno común, R^{6a} y R^{7a} junto con el nitrógeno común al que están ambos unidos, pueden formar un *N*-heteroarilo opcionalmente sustituido o un *N*-heterociclilo opcionalmente sustituido;

cada R^8 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en un enlace directo y una cadena de alquileo lineal o ramificada, opcionalmente sustituida; y

cada R^9 es una cadena de alquileo lineal o ramificada opcionalmente sustituida.

De esta realización, una realización es un compuesto de fórmula (Ia-1k), como se ha expuesto anteriormente, en la que:

n es 0 o 1;

R^{2a} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, halo, ciano y $-OR^6$;

R^3 , cuando está presente, se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, halo y haloalquilo;

R^4 es piridinilo sustituido con un *N*-heterociclilo seleccionado entre el grupo que consiste en morfolinilo, piperazinilo, piperidinilo oxazepanilo, 5-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]heptanilo y tiamorfolinilo, donde el *N*-heterociclilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en $-C(O)R^6$, $-R^8-N(R^6)R^7$, $-R^8-C(O)N(R^6)R^7$, alquilo, halo y arilo opcionalmente sustituido;

R^{5a} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, $-R^8-C(O)R^6$, $-R^8-C(O)N(R^6)R^7$, $-R^8-C(N=R^6)N(R^6)R^7$ y $-R^8-S(O)_tR^6$ (donde t es 1 o 2);

cada R^6 y cada R^7 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, haloalquilo, haloalqueno, haloalquino, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, aralqueno opcionalmente sustituido, aralquino opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilalqueno opcionalmente sustituido, heterociclilalquino opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilalqueno opcionalmente sustituido, y heteroarilalquino opcionalmente sustituido; o cualquier R^6 y R^7 , junto con el nitrógeno común al que están ambos unidos, forman un *N*-heteroarilo opcionalmente sustituido o un *N*-heterociclilo opcionalmente sustituido; y

cada R^8 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en un enlace directo y una cadena de alquileo lineal o ramificada, opcionalmente sustituida.

Una realización específica de esta realización es un compuesto de fórmula (Ia-1k) que es 4-(6-(morfolin-4-il)piridin-3-il)-*N*-(3-ciano-4-(3,9-diazabicyclo[3.3.2]decan-10-on-3-il)fenil)pirimidin-2-amina.

Otra realización es un compuesto de fórmula (Ia-1k), como se ha expuesto anteriormente, en la que:

n es 0 o 1;

R^{2a} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, halo, ciano y $-OR^6$;

R^3 , cuando está presente, se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, halo y haloalquilo;

R^4 se selecciona entre el grupo que consiste en naftiridinilo, benzo[b]azepinilo, 2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[b]azepinilo, benzo[b][1,4]oxazinilo, 3,4-dihidro-2*H*-benzo[b][1,4]tiazinilo, 3',4'-dihidroespiro[ciclobutano-1,2'-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazinilo, 3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]tiazinilo, 6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirido[2,3-*b*]indolilo, 7,8,9,9a-tetrahidro-5*H*-pirido[2,3-*e*]pirrolo[1,2-*a*][1,4]diazepin-10(11*H*)-onilo, y 3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazinilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo y oxo;

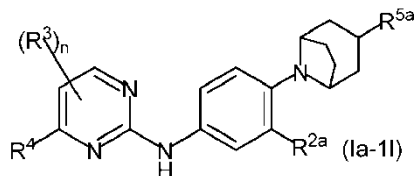
R^{5a} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, $-R^8-C(O)R^6$, $-R^8-C(O)N(R^6)R^7$, $-R^8-C(N=R^6)N(R^6)R^7$ y $-R^8-S(O)_tR^6$ (donde t es 1 o 2);

cada R^6 y cada R^7 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, haloalquilo, haloalqueno, haloalquino, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, aralqueno opcionalmente sustituido, aralquino opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilalqueno opcionalmente sustituido, heterociclilalquino opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilalqueno opcionalmente sustituido, y heteroarilalquino opcionalmente sustituido; o cualquier R^6 y R^7 , junto con el nitrógeno común al que están ambos unidos, forman un *N*-heteroarilo opcionalmente sustituido o un *N*-heterociclilo opcionalmente sustituido; y

cada R^8 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en un enlace directo y una cadena de alquileo lineal o ramificada, opcionalmente sustituida.

Una realización específica de esta realización es un compuesto de fórmula (Ia-1k) que es 4-(2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-7-il)-N-(3-ciano-4-(3,9-diazabicyclo[3.3.2]decan-10-on-3-il)fenil)pirimidin-2-amina.

Otra realización de los compuestos de fórmula (Ia-1), como se ha expuesto anteriormente, es un compuesto de acuerdo con la fórmula (Ia-1l):



en la que n es 0 o 1;

R^{2a} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, halo, ciano y $-OR^6$;

R^3 cuando está presente, se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, halo y haloalquilo;

R^4 se selecciona entre el grupo que consiste en fenilo, benzoimidazolilo, benzo[b][1,4]oxazinilo, benzo[b]azepinilo, 2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepinilo, 3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]tiazinilo, 3',4'-dihidroespiro[ciclobutano-1,2'-pirido[3,2-b][1,4]oxazinilo, 3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazinilo, 3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]tiazinilo, imidazo[1,2-a]piridinilo, 6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirido[2,3-b]indolilo, 7,8,9,9a-tetrahidro-5H-pirido[2,3-e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazepin-10(11H)-onilo, indolilo, indolinilo, naftiridinilo, pirazolilo, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, pirroloilo, 1H-pirrolo[2,3-b]piridinilo, y tiazolilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en oxo, alquilo, halo, haloalquilo, ciano, N-heterociclilo, N-heteroarilo, arilo, $-R^8-OR^{6a}$, $-R^8-S(O)_pR^{6a}$ (donde p es 0, 1 o 2), $-R^8-C(O)R^{6a}$, $-R^8-C(O)OR^{6a}$, $-R^8-C(O)N(R^{6a})R^{7a}$, $-R^8-N(R^{6a})R^{7a}$, $-R^8-N(R^{6a})-R^9-N(R^{6a})R^{7a}$, $-R^8-N(R^{6a})-R^9-OR^{7a}$, $-R^8-N(R^{6a})C(O)R^{7a}$, $-R^8-N(R^{6a})S(O)_2R^{7a}$, $-R^8-N(R^{6a})C(O)-R^8-N(R^{6a})R^{7a}$, y $-R^8-N(R^{6a})-R^9-N(R^{6a})S(O)_2R^{7a}$, donde el N-heterociclilo, el N-heteroarilo y el arilo están cada uno independientemente sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en $-C(O)R^6$, $-R^8-N(R^6)R^7$, $-R^8-C(O)N(R^6)R^7$, alquilo, halo y arilo opcionalmente sustituido;

R^{5a} se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquenoilo, alquinilo, haloalquilo, haloalquenoilo, haloalquinilo, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, aralquenoilo opcionalmente sustituido, aralquinilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquenoilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquinilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquenoilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquinilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquenoilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquinilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquinilo opcionalmente sustituido, $-R^8-OR^6$, $-R^8-C(O)R^6$, $-R^8-C(O)OR^6$, $-R^9-N(R^6)R^7$, $-R^8-C(O)N(R^6)R^7$, $-R^8-C(N=R^6)N(R^6)R^7$, $-R^8-S(O)_2N(R^6)R^7$, y $-R^8-S(O)_tR^6$ (donde t es 1 o 2);

cada R^6 y cada R^7 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquenoilo, alquinilo, haloalquilo, haloalquenoilo, haloalquinilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, aralquenoilo opcionalmente sustituido, aralquinilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquenoilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquinilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquenoilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquinilo opcionalmente sustituido, y heteroarilalquinilo opcionalmente sustituido; o cualquier R^6 y R^7 , junto con el nitrógeno común al que están ambos unidos, forman un N-heteroarilo opcionalmente sustituido o un N-heterociclilo opcionalmente sustituido;

cada R^{6a} y R^{7a} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, y aralquilo opcionalmente sustituido;

cada R^8 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en un enlace directo y una cadena de alquileo lineal o ramificada, opcionalmente sustituida; y
cada R^9 es una cadena de alquileo lineal o ramificada opcionalmente sustituida.

De esta realización, una realización es un compuesto de fórmula (Ia-1l), como se ha expuesto anteriormente, en la que:

n es 0 o 1;

R^{2a} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, halo, ciano y $-OR^6$;

R^3 , cuando está presente, se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, halo y haloalquilo;

R^4 es piridinilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo, haloalquilo, ciano, $-R^8-OR^{6a}$, $-R^8-N(R^{6a})R^{7a}$, $-R^8-N(R^{6a})-R^9-N(R^{6a})R^{7a}$ y $-R^8-N(R^{6a})-R^9-OR^{7a}$;

R^{5a} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, $-R^9-N(R^6)R^7$ y heterociclilo opcionalmente sustituido;

cada R^6 y cada R^7 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, haloalquilo, haloalqueno, haloalquino, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, aralqueno opcionalmente sustituido, aralquino opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, heterocicilalqueno opcionalmente sustituido, heterocicilalquino opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilalqueno opcionalmente sustituido, y heteroarilalquino opcionalmente sustituido; o cualquier R^6 y R^7 , junto con el nitrógeno común al que están ambos unidos, forman un *N*-heteroarilo opcionalmente sustituido o un *N*-heterociclilo opcionalmente sustituido;

cada uno de R^{6a} y R^{7a} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, y aralquilo opcionalmente sustituido, y cuando cualquiera de R^{6a} y R^{7a} están enlazado a un nitrógeno común, R^{6a} y R^{7a} junto con el nitrógeno común al que están ambos unidos, pueden formar un *N*-heteroarilo opcionalmente sustituido o un *N*-heterociclilo opcionalmente sustituido;

cada R^8 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en un enlace directo y una cadena de alquilo lineal o ramificada, opcionalmente sustituida; y

cada R^9 es una cadena de alquilo lineal o ramificada opcionalmente sustituida.

Una realización específica de esta realización es un compuesto de fórmula (Ia-1I) seleccionado entre el grupo que consiste en:

4-(6-(tetrahidropiran-4-iloxi)piridin-3-il)-*N*-(3-metil-4-(3-(dimetilamino)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)fenil)pirimidin-2-amina; y

4-(6-(tetrahidropiran-4-iloxi)piridin-3-il)-*N*-(3-metil-4-(3-(morfolin-4-il)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)fenil)pirimidin-2-amina.

Otra realización es un compuesto de fórmula (Ia-1I), como se ha expuesto anteriormente, en la que:

n es 0 o 1;

R^{2a} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, halo, ciano y $-OR^6$;

R^3 , cuando está presente, se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, halo y haloalquilo;

R^4 es piridinilo sustituido con un *N*-heterociclilo seleccionado entre el grupo que consiste en morfolinilo, piperazinilo, piperidinilo oxazepanilo, 5-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]heptanilo y tiamorfolinilo, donde el *N*-heterociclilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en $-C(O)R^6$, $-R^8-N(R^6)R^7$, $-R^8-C(O)N(R^6)R^7$, alquilo, halo y arilo opcionalmente sustituido;

R^{5a} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, $-R^9-N(R^6)R^7$ y heterociclilo opcionalmente sustituido;

cada R^6 y cada R^7 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, haloalquilo, haloalqueno, haloalquino, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, aralqueno opcionalmente sustituido, aralquino opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, heterocicilalqueno opcionalmente sustituido, heterocicilalquino opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilalqueno opcionalmente sustituido, y heteroarilalquino opcionalmente sustituido; o cualquier R^6 y R^7 , junto con el nitrógeno común al que están ambos unidos, forman un *N*-heteroarilo opcionalmente sustituido o un *N*-heterociclilo opcionalmente sustituido;

cada R^8 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en un enlace directo y una cadena de alquilo lineal o ramificada, opcionalmente sustituida; y

cada R^9 es una cadena de alquilo lineal o ramificada opcionalmente sustituida.

Una realización específica de esta realización es un compuesto de fórmula (Ia-1I) seleccionado entre el grupo que consiste en:

4-(6-(morfolin-4-il)piridin-3-il)-*N*-(3-metil-4-(3-(morfolin-4-il)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)fenil)pirimidin-2-amina; y

4-(6-(morfolin-4-il)piridin-3-il)-*N*-(3-metil-4-(3-(dimetilamino)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)fenil)pirimidin-2-amina.

De los compuestos de fórmula (Ia-1), como se ha expuesto anteriormente, otra realización es un compuesto, en el que:

n es 0 o 1;

m es 0 o 1;

R¹ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno o alquilo;

R², cuando está presente, se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilo opcionalmente sustituido, halo, ciano y -OR⁶;

R³, cuando está presente, se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, halo y haloalquilo;

R⁴ es heteroarilo opcionalmente sustituido con un *N*-heterociclilo puenteado, donde el *N*-heterociclilo puenteado está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo, halo y arilo opcionalmente sustituido;

R⁵ es un *N*-heterociclilo no puenteado, en el que un átomo de nitrógeno en el *N*-heterociclilo no puenteado está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en alquilo, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, -R⁸-C(O)R⁶, -R⁸-C(O)OR⁶, -R⁹-N(R⁶)R⁷, -R⁸-C(O)N(R⁶)R⁷, -R⁸-S(O)₂N(R⁶)R⁷, y -R⁸-S(O)_tR⁶ (donde t es 1 o 2); y en el que un átomo de carbono en el *N*-heterociclilo no puenteado está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en alquilo, halo, haloalquilo, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, -R⁸-OR⁶, -R⁸-C(O)R⁶, -R⁸-C(O)OR⁶, -R⁹-N(R⁶)R⁷, -R⁸-C(O)N(R⁶)R⁷, -R⁸-S(O)₂N(R⁶)R⁷, y -R⁸-S(O)_pR⁶ (en el que p es 0, 1 o 2);

cada R⁶ y cada R⁷ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y heteroarilalquilo opcionalmente sustituido; o cualquier R⁶ y R⁷, junto con el nitrógeno común al que están ambos unidos, forman un *N*-heteroarilo opcionalmente sustituido o un *N*-heterociclilo opcionalmente sustituido;

cada R⁸ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en un enlace directo y una cadena de alquileo lineal o ramificada, opcionalmente sustituida; y

cada R⁹ es una cadena de alquileo lineal o ramificada opcionalmente sustituida.

De esta realización, una realización es un compuesto de fórmula (Ia-1), en la que:

n es 0 o 1;

m es 1;

R¹ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno o alquilo;

R² es alquilo;

R³, cuando está presente, se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, halo y haloalquilo;

R⁴ es piridinilo sustituido con un *N*-heterociclilo puenteado, donde el *N*-heterociclilo puenteado está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo, halo y arilo opcionalmente sustituido; y

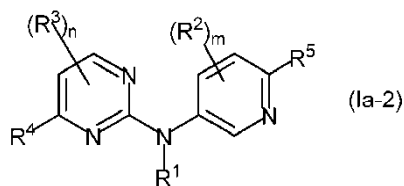
R⁵ es un *N*-heterociclilo no puenteado seleccionado entre el grupo que consiste en piperazinilo, piperidinilo y morfolinilo.

Una realización específica de esta realización es un compuesto de fórmula (Ia-1) seleccionado entre el grupo que consiste en:

4-(6-((1*S*,4*S*)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)piridin-3-il)-N-(3-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)pirimidin-2-amina; y

4-(6-((1*S*,4*S*)-5-(4-fluorofenil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)piridin-3-il)-N-(3-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)pirimidin-2-amina.

Otra realización de la invención es un compuesto de fórmula (Ia), como se ha expuesto anteriormente en el Sumario de la Invención, de acuerdo con fórmula (Ia-2):



en la que:

n es 0, 1 o 2;

m es 0, 1 o 2;

R^1 se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, haloalquilo, haloalqueno, haloalquino, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalqueno opcionalmente sustituido, cicloalquilalquino opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, aralqueno opcionalmente sustituido, aralquino opcionalmente sustituido, $-R^8-C(O)OR^6$, $-R^9-N(R^6)R^7$ y $-R^9-OR^6$;

cada R^2 , cuando está presente, se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilo opcionalmente sustituido, halo, ciano y $-OR^6$;

cada R^3 , cuando está presente, se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, halo y haloalquilo;

R^4 se selecciona entre el grupo que consiste en arilo y heteroarilo, donde el arilo y el heteroarilo están cada uno independientemente sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en oxo, alquilo, halo, haloalquilo, ciano, *N*-heterociclilo, *N*-heteroarilo, arilo, $-R^8-OR^{6a}$, $-R^8-S(O)_pR^{6a}$ (donde p es 0, 1 o 2), $-R^8-C(O)R^{6a}$, $-R^8-C(O)OR^{6a}$, $-R^8-C(O)N(R^{6a})R^{7a}$, $-R^8-N(R^{6a})R^{7a}$, $-R^8-N(R^{6a})-R^9-N(R^{6a})R^{7a}$, $-R^8-N(R^{6a})-R^9-OR^{7a}$, $-R^8-N(R^{6a})C(O)R^{7a}$, $-R^8-N(R^{6a})S(O)_2R^{7a}$, $-R^8-N(R^{6a})C(O)-R^8-N(R^{6a})R^{7a}$, y $-R^8-N(R^{6a})-R^9-N(R^{6a})S(O)_2R^{7a}$, donde cada R^{6a} y R^{7a} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y aralquilo opcionalmente sustituido, y donde el *N*-heterociclilo, el *N*-heteroarilo y el arilo están cada uno independientemente sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en $-C(O)R^6$, $-R^8-N(R^6)R^7$, $-R^8-C(O)N(R^6)R^7$, alquilo, halo y arilo opcionalmente sustituido;

R^5 es un *N*-heterociclilo, en el que un átomo de nitrógeno en el *N*-heterociclilo está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en alquilo, alqueno, alquino, haloalquilo, haloalqueno, haloalquino, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, aralqueno opcionalmente sustituido, aralquino opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalqueno opcionalmente sustituido, cicloalquilalquino opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilalqueno opcionalmente sustituido, heterociclilalquino opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilalqueno opcionalmente sustituido, heteroarilalquino opcionalmente sustituido, $-R^8-OR^6$, $-R^8-C(O)R^6$, $-R^8-C(O)OR^6$, $-R^9-N(R^6)R^7$, $-R^8-C(O)N(R^6)R^7$, $-R^8-C(N=R^6)N(R^6)R^7$, $-R^8-S(O)_2N(R^6)R^7$, y $-R^8-S(O)_tR^6$ (donde t es 1 o 2); y un átomo de carbono en el *N*-heterociclilo está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en alquilo, alqueno, alquino, halo, haloalquilo, haloalqueno, haloalquino, oxo, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, aralqueno opcionalmente sustituido, aralquino opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalqueno opcionalmente sustituido, cicloalquilalquino opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilalqueno opcionalmente sustituido, heterociclilalquino opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilalqueno opcionalmente sustituido, heteroarilalquino opcionalmente sustituido, $-R^8-OR^6$, $-R^8-C(O)R^6$, $-R^8-C(O)OR^6$, $-R^9-N(R^6)R^7$, $-R^8-C(O)N(R^6)R^7$, $-R^8-S(O)_2N(R^6)R^7$, y $-R^8-S(O)_pR^6$ (en el que p es 0, 1 o 2);

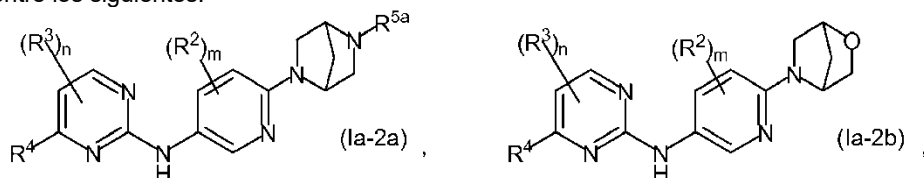
cada R^6 y cada R^7 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, haloalquilo, haloalqueno, haloalquino, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalqueno opcionalmente sustituido, cicloalquilalquino opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilalqueno opcionalmente sustituido, heterociclilalquino opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilalqueno opcionalmente sustituido, heteroarilalquino opcionalmente sustituido, $-R^8-OR^6$, $-R^8-C(O)R^6$, $-R^8-C(O)OR^6$, $-R^9-N(R^6)R^7$, $-R^8-C(O)N(R^6)R^7$, $-R^8-S(O)_2N(R^6)R^7$, y $-R^8-S(O)_pR^6$ (en el que p es 0, 1 o 2);

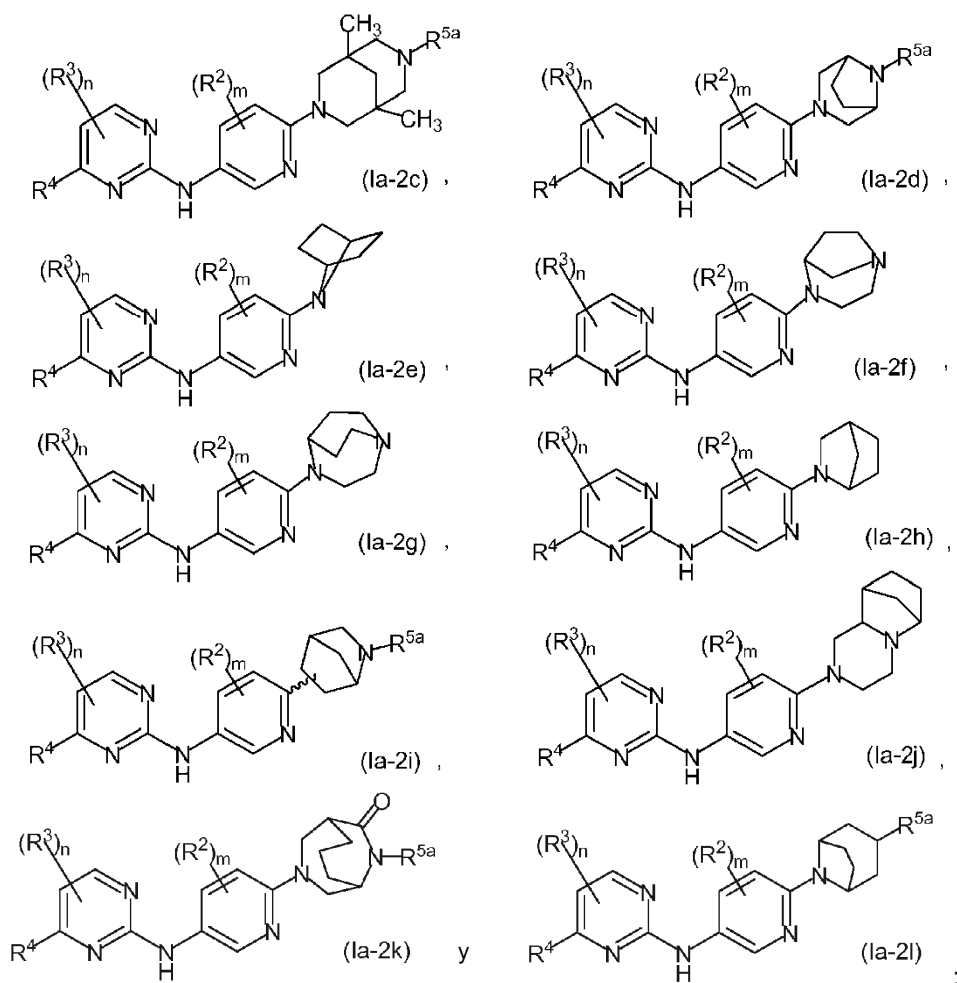
cada R^8 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en un enlace directo, una cadena de alqueno lineal o ramificada opcionalmente sustituida, una cadena de alqueno lineal o ramificada opcionalmente sustituida y una cadena de alquino lineal o ramificada opcionalmente sustituida; y

cada R^9 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en una cadena de alqueno lineal o ramificada opcionalmente sustituida, una cadena de alqueno lineal o ramificada opcionalmente sustituida y una cadena de alquino lineal o ramificada opcionalmente sustituida;

con la condición de que al menos uno de R^5 y un sustituyente en R^4 sea un *N*-heterociclilo puenteado;

De los compuestos de fórmula (Ia-2), como se ha expuesto anteriormente, una realización es un compuesto seleccionado entre los siguientes:





5 en las que:

cada n es 0, 1 o 2;

cada m es 0, 1 o 2;

10 cada R^2 , cuando está presente, se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilo opcionalmente sustituido, halo, ciano y $-OR^6$;

cada R^3 , cuando está presente, se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, halo y haloalquilo;

15 cada R^4 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en arilo y heteroarilo, donde el arilo y el heteroarilo están cada uno independientemente sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en oxo, alquilo, halo, haloalquilo, ciano, *N*-heterociclilo, *N*-heteroarilo, arilo, $-R^8-OR^{6a}$, $-R^8-S(O)_pR^{6a}$ (donde p es 0, 1 o 2), $-R^8-C(O)R^{6a}$, $-R^8-C(O)OR^{6a}$, $-R^8-C(O)N(R^{6a})R^{7a}$, $-R^8-N(R^{6a})R^{7a}$, $-R^8-N(R^{6a})-R^9-N(R^{6a})R^{7a}$, $-R^8-N(R^{6a})-R^9-OR^{7a}$, $-R^8-N(R^{6a})C(O)R^{7a}$, $-R^8-N(R^{6a})S(O)_2R^{7a}$, $-R^8-N(R^{6a})C(O)-R^8-N(R^{6a})R^{7a}$, y $-R^8-N(R^{6a})-R^9-N(R^{6a})S(O)_2R^{7a}$, donde cada R^{6a} y R^{7a} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y aralquilo opcionalmente sustituido, y donde el *N*-heterociclilo, el *N*-heteroarilo y el arilo están cada uno independientemente sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en $-C(O)R^6$, $-R^8-N(R^6)R^7$, $-R^8-C(O)N(R^6)R^7$, alquilo, halo y arilo opcionalmente sustituido;

20 cada R^{5a} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, haloalquilo, haloalqueno, haloalquino, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, aralqueno opcionalmente sustituido, aralquino opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalqueno opcionalmente sustituido, cicloalquilalquino opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilalqueno opcionalmente sustituido, heterociclilalquino opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilalqueno opcionalmente sustituido, heteroarilalquino opcionalmente sustituido, $-R^8-OR^6$, $-R^8-C(O)R^6$, $-R^8-C(O)OR^6$, $-R^9-N(R^6)R^7$, $-R^8-C(O)N(R^6)R^7$, $-R^8-C(N=R^6)N(R^6)R^7$, $-R^8-S(O)_2N(R^6)R^7$, y $-R^8-S(O)_tR^6$ (donde t es 1 o 2);

30 cada R^6 y cada R^7 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, haloalquilo, haloalqueno, haloalquino, cicloalquilo opcionalmente sustituido,

cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, aralquenilo opcionalmente sustituido, aralquinilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquenilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquinilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquenilo opcionalmente sustituido, y heteroarilalquinilo opcionalmente sustituido; o cualquier R^6 y R^7 , junto con el nitrógeno común al que están ambos unidos, forman un *N*-heteroarilo opcionalmente sustituido o un *N*-heterociclilo opcionalmente sustituido;

cada R^8 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en un enlace directo, una cadena de alquilenilo lineal o ramificada opcionalmente sustituida, una cadena de alquenileno lineal o ramificada opcionalmente sustituida y una cadena de alquinileno lineal o ramificada opcionalmente sustituida; y

cada R^9 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en una cadena de alquilenilo lineal o ramificada opcionalmente sustituida, una cadena de alquenileno lineal o ramificada opcionalmente sustituida y una cadena de alquinileno lineal o ramificada opcionalmente sustituida.

De esta realización, una realización es un compuesto seleccionado entre las fórmulas anteriores, en las que:

cada n es 0 o 1;

cada m es 0 o 1;

cada R^4 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en fenilo, benzoimidazolilo, benzo[*b*][1,4]oxazinilo, benzo[*b*]azepinilo, 2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*b*]azepinilo, 3,4-dihidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]tiazinilo, 3',4'-dihidroespiro[ciclobutano-1,2'-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazinilo, 3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazinilo, 3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]tiazinilo, imidazo[1,2-*a*]piridinilo, 6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirido[2,3-*b*]indolilo, 7,8,9,9a-tetrahidro-5*H*-pirido[2,3-*e*]pirrolo[1,2-*a*][1,4]diazepin-10(11*H*)-onilo, indolilo, indolinilo, naftiridinilo, pirazolilo, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, pirrolilo, 1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridinilo, y tiazolilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en oxo, alquilo, halo, haloalquilo, ciano, *N*-heterociclilo, *N*-heteroarilo, arilo, $-R^8-OR^{6a}$, $-R^8-S(O)_pR^{6a}$ (donde p es 0, 1 o 2), $-R^8-C(O)R^{6a}$, $-R^8-C(O)OR^{6a}$, $-R^8-C(O)N(R^{6a})R^{7a}$, $-R^8-N(R^{6a})R^{7a}$, $-R^8-N(R^{6a})-R^9-N(R^{6a})R^{7a}$, $-R^8-N(R^{6a})-R^9-OR^{7a}$, $-R^8-N(R^{6a})C(O)R^{7a}$, $-R^8-N(R^{6a})S(O)_2R^{7a}$, $-R^8-N(R^{6a})C(O)-R^8-N(R^{6a})R^{7a}$, y $-R^8-N(R^{6a})-R^9-N(R^{6a})S(O)_2R^{7a}$, donde el *N*-heterociclilo, el *N*-heteroarilo y el arilo están cada uno independientemente sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en $-C(O)R^6$, $-R^8-N(R^6)R^7$, $-R^8-C(O)N(R^6)R^7$, alquilo, halo y arilo opcionalmente sustituido;

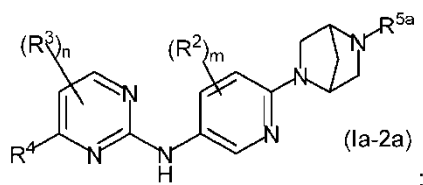
cada R^6 y cada R^7 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, haloalquilo, haloalquenilo, haloalquinilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, aralquenilo opcionalmente sustituido, aralquinilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquenilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquinilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquenilo opcionalmente sustituido, y heteroarilalquinilo opcionalmente sustituido; o cualquier R^6 y R^7 , junto con el nitrógeno común al que están ambos unidos, forman un *N*-heteroarilo opcionalmente sustituido o un *N*-heterociclilo opcionalmente sustituido;

cada R^{6a} y R^{7a} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, y aralquilo opcionalmente sustituido;

cada R^8 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en un enlace directo y una cadena de alquilenilo lineal o ramificada, opcionalmente sustituida; y

cada R^9 es una cadena de alquilenilo lineal o ramificada opcionalmente sustituida.

Una realización de los compuestos de fórmula (1a-2), como se ha expuesto anteriormente, es un compuesto de acuerdo con la fórmula (1a-2a):



n es 0 o 1;

m es 0 o 1;

R^2 , cuando está presente, se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilo opcionalmente sustituido, halo, ciano y $-OR^6$;

R^3 , cuando está presente, se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, halo y haloalquilo;

R^4 se selecciona entre el grupo que consiste en fenilo, benzoimidazolilo, benzo[*b*][1,4]oxazinilo, benzo[*b*]azepinilo, 2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*b*]azepinilo, 3,4-dihidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]tiazinilo, 3',4'-

dihidroespiro[ciclobutano-1,2'-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazinilo, 3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazinilo, 3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]tiazinilo, imidazo[1,2-*a*]piridinilo, 6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirido[2,3-*b*]indolilo, 7,8,9,9*a*-tetrahidro-5*H*-pirido[2,3-*e*]pirrolo[1,2-*a*][1,4]diazepin-10(11*H*)-onilo, indolilo, indolinilo, naftiridinilo, pirazolilo, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, pirroloilo, 1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridinilo, y tiazolilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en oxo, alquilo, halo, haloalquilo, ciano, *N*-heterociclilo, *N*-heteroarilo, arilo, -R⁸-OR^{6a}, -R⁸-S(O)_tR^{6a} (donde *p* es 0, 1 o 2), -R⁸-C(O)R^{6a}, -R⁸-C(O)OR^{6a}, -R⁸-C(O)N(R^{6a})R^{7a}, -R⁸-N(R^{6a})R^{7a}, -R⁸-N(R^{6a})-R⁹-N(R^{6a})R^{7a}, -R⁸-N(R^{6a})-R⁹-OR^{7a}, -R⁸-N(R^{6a})C(O)R^{7a}, -R⁸-N(R^{6a})S(O)₂R^{7a}, -R⁸-N(R^{6a})C(O)-R⁹-N(R^{6a})R^{7a}, y -R⁸-N(R^{6a})-R⁹-N(R^{6a})S(O)₂R^{7a}, donde el *N*-heterociclilo, el *N*-heteroarilo y el arilo están cada uno independientemente sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en -C(O)R⁶, -R⁸-N(R⁶)R⁷, -R⁸-C(O)N(R⁶)R⁷, alquilo, halo y arilo opcionalmente sustituido;

R^{5a} se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, haloalquilo, haloalqueno, haloalquino, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, aralqueno opcionalmente sustituido, aralquino opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalqueno opcionalmente sustituido, cicloalquilalquino opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, heterocicilalqueno opcionalmente sustituido, heterocicilalquino opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilalqueno opcionalmente sustituido, heteroarilalquino opcionalmente sustituido, -R⁸-OR⁶, -R⁸-C(O)R⁶, -R⁸-C(O)OR⁶, -R⁸-N(R⁶)R⁷, -R⁸-C(O)N(R⁶)R⁷, -R⁸-C(N=R⁶)N(R⁶)R⁷, -R⁸-S(O)₂N(R⁶)R⁷, y -R⁸-S(O)_tR⁶ (donde *t* es 1 o 2);

cada R⁶ y cada R⁷ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, haloalquilo, haloalqueno, haloalquino, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, aralqueno opcionalmente sustituido, aralquino opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, heterocicilalqueno opcionalmente sustituido, heterocicilalquino opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilalqueno opcionalmente sustituido, y heteroarilalquino opcionalmente sustituido; o cualquier R⁶ y R⁷, junto con el nitrógeno común al que están ambos unidos, forman un *N*-heteroarilo opcionalmente sustituido o un *N*-heterociclilo opcionalmente sustituido;

cada R^{6a} y R^{7a} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, y aralquilo opcionalmente sustituido;

cada R⁸ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en un enlace directo y una cadena de alquileo lineal o ramificada, opcionalmente sustituida; y

cada R⁹ es una cadena de alquileo lineal o ramificada opcionalmente sustituida.

De esta realización, una realización es un compuesto de fórmula (Ia-2a), en la que:

n es 0 o 1;

m es 0 o 1;

R², cuando está presente, se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilo opcionalmente sustituido, halo, ciano y -OR⁶;

R³, cuando está presente, se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, halo y haloalquilo;

R⁴ es piridinilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo, ciano, -R⁸-OR^{6a}, -R⁸-N(R^{6a})R^{7a}, -R⁸-N(R^{6a})-R⁹-N(R^{6a})R^{7a} y -R⁸-N(R^{6a})-R⁹-OR^{7a};

R^{5a} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, -R⁸-C(O)R⁶ y -R⁸-S(O)_tR⁶ (donde *t* es 1 o 2); y

cada R⁶ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, haloalquilo, haloalqueno, haloalquino, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, aralqueno opcionalmente sustituido, aralquino opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, heterocicilalqueno opcionalmente sustituido, heterocicilalquino opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilalqueno opcionalmente sustituido, y heteroarilalquino opcionalmente sustituido;

cada uno de R^{6a} y R^{7a} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, y aralquilo opcionalmente sustituido;

cada R⁸ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en un enlace directo y una cadena de alquileo lineal o ramificada, opcionalmente sustituida; y

cada R⁹ es una cadena de alquileo lineal o ramificada opcionalmente sustituida.

Una realización específica de esta realización es un compuesto de fórmula (Ia-2a) seleccionado entre el grupo que consiste en:

4-(6-(dimetilamino)piridin-3-il)-*N*-(6-((1*S*,4*S*)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)piridin-3-il)pirimidin-2-

amina;

4-(6-(dimetilamino)piridin-3-il)-*N*-(5-metil-6-((1*S*,4*S*)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)piridin-3-il)pirimidin-2-amina; y

4-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-(5-metil-6-((1*S*,4*S*)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)piridin-3-il)pirimidin-2-amina.

5

Otra realización es un compuesto de fórmula (Ia-2a), en la que:

n es 0 o 1;

m es 0 o 1;

10 R^2 , cuando está presente, se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilo opcionalmente sustituido, halo, ciano y $-OR^6$;

R^3 , cuando está presente, se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, halo y haloalquilo;

15 R^4 es piridinilo sustituido con un *N*-heterociclilo seleccionado entre el grupo que consiste en morfolinilo, piperazinilo, piperidinilo oxazepanilo, 5-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]heptanilo y tiamorfolinilo, donde el *N*-heterociclilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en $-C(O)R^6$, $-R^8-N(R^6)R^7$, $-R^8-C(O)N(R^6)R^7$, alquilo, halo y arilo opcionalmente sustituido;

20 R^{5a} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, $-R^8-C(O)R^6$, $-R^8-C(O)N(R^6)R^7$, $-R^8-C(N=R^6)N(R^6)R^7$ y $-R^8-S(O)_tR^6$ (donde *t* es 1 o 2);

25 cada R^6 y cada R^7 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, haloalquilo, haloalquenilo, haloalquinilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, aralquenilo opcionalmente sustituido, aralquinilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquenilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquinilo

30 cada R^8 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en un enlace directo y una cadena de alquileo lineal o ramificada, opcionalmente sustituida.

Una realización específica de esta realización es un compuesto de fórmula (Ia-2a) seleccionado entre el grupo que consiste en:

35

4-(6-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-3-il)-*N*-(6-((1*S*,4*S*)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)piridin-3-il)pirimidin-2-amina;

4-(5-metil-6-(morfolin-4-il)piridin-3-il)-*N*-(6-((1*S*,4*S*)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)piridin-3-il)pirimidin-2-amina;

40 4-(6-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-3-il)-*N*-(5-metil-6-((1*S*,4*S*)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)piridin-3-il)pirimidin-2-amina;

4-(5-metil-6-(morfolin-4-il)piridin-3-il)-*N*-(5-metil-6-((1*S*,4*S*)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)piridin-3-il)pirimidin-2-amina;

45 4-(6-(morfolin-4-il)piridin-3-il)-*N*-(5-metil-6-((1*S*,4*S*)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)piridin-3-il)pirimidin-2-amina;

4-(6-((1*S*,4*S*)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)piridin-3-il)-*N*-(5-metil-6-((1*S*,4*S*)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)piridin-3-il)pirimidin-2-amina.

Otra realización es un compuesto de fórmula (Ia-2a), en la que:

50

n es 0 o 1;

m es 0 o 1;

R^2 , cuando está presente, se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilo opcionalmente sustituido, halo, ciano y $-OR^6$;

55 R^3 , cuando está presente, se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, halo y haloalquilo;

R^4 es piridinilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en $-R^8-C(O)R^{6a}$, $-R^8-C(O)N(R^{6a})R^{7a}$, $-R^8-S(O)_pR^{6a}$ (donde *p* es 0, 1 o 2), $-R^8-N(R^{6a})-R^9-N(R^{6a})S(O)_2R^{7a}$, $-R^8-N(R^{6a})C(O)R^{7a}$, $-R^8-N(R^{6a})S(O)_2R^{7a}$, $-R^8-N(R^{6a})C(O)-R^8-N(R^{6a})R^{7a}$, y tetrazolilo;

60 R^{5a} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, $-R^8-C(O)R^6$, $-R^8-C(O)N(R^6)R^7$, $-R^8-C(N=R^6)N(R^6)R^7$ y $-R^8-S(O)_tR^6$ (donde *t* es 1 o 2);

65 cada R^6 y cada R^7 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, haloalquilo, haloalquenilo, haloalquinilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, aralquenilo opcionalmente sustituido, aralquinilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido,

heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquenilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquinilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquenilo opcionalmente sustituido, y heteroarilalquinilo opcionalmente sustituido; o cualquier R^6 y R^7 , junto con el nitrógeno común al que están ambos unidos, forman un *N*-heteroarilo opcionalmente sustituido o un *N*-heterociclilo opcionalmente sustituido;

5 cada R^{6a} y R^{7a} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, y aralquilo opcionalmente sustituido;

10 cada R^8 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en un enlace directo y una cadena de alquileo lineal o ramificada, opcionalmente sustituida; y

cada R^9 es una cadena de alquileo lineal o ramificada opcionalmente sustituida.

Una realización específica de esta realización es un compuesto de fórmula (Ia-2a) seleccionado entre el grupo que consiste en:

15 4-(6-(metilcarbonilamino)piridin-3-il)-*N*-(6-((1*S*,4*S*)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)piridin-3-il)pirimidin-2-amina;

4-(6-(2-(morfolin-4-il)acetamido)piridin-3-il)-*N*-(5-metil-6-((1*S*,4*S*)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)piridin-3-il)pirimidin-2-amina;

20 4-(6-(acetamido)piridin-3-il)-*N*-(5-metil-6-((1*S*,4*S*)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)piridin-3-il)pirimidin-2-amina; y 4-(6-(metilsulfonilamino)piridin-3-il)-*N*-(5-metil-6-((1*S*,4*S*)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)piridin-3-il)pirimidin-2-amina.

25 Otra realización es un compuesto de fórmula (Ia-2a), en la que:

n es 0 o 1;
m es 0 o 1;
 R^2 , cuando está presente, se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilo opcionalmente sustituido, halo, ciano y $-OR^6$;

30 R^3 , cuando está presente, se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, halo y haloalquilo;

R^4 se selecciona entre el grupo que consiste en naftiridinilo, benzo[*b*]azepinilo, benzo[*b*][1,4]oxazinilo, 3,4-dihidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]tiazinilo, 3',4'-dihidroespiro[ciclobutano-1,2'-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazinilo, 3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]tiazinilo y 3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazinilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo y oxo;

35 R^{5a} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, $-R^8-C(O)R^6$, $-R^8-C(O)N(R^6)R^7$, $-R^8-C(N=R^6)N(R^6)R^7$, $-R^8-S(O)_tR^6$ (donde *t* es 1 o 2), y $-R^8-S(O)_2N(R^6)R^7$;

40 cada R^6 y cada R^7 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, haloalquilo, haloalquenilo, haloalquinilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, aralquenilo opcionalmente sustituido, aralquinilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquenilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquinilo

45 opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquenilo opcionalmente sustituido, y heteroarilalquinilo opcionalmente sustituido; o cualquier R^6 y R^7 , junto con el nitrógeno común al que están ambos unidos, forman un *N*-heteroarilo opcionalmente sustituido o un *N*-heterociclilo opcionalmente sustituido; y

50 cada R^8 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en un enlace directo y una cadena de alquileo lineal o ramificada, opcionalmente sustituida.

Una realización específica de esta realización es un compuesto de fórmula (Ia-2a) seleccionado entre el grupo que consiste en:

55 4-(4-metil-3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-7-il)-*N*-(5-metil-6-((1*S*,4*S*)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)piridin-3-il)pirimidin-2-amina; y

4-(2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-7-il)-*N*-(5-metil-6-((1*S*,4*S*)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)piridin-3-il)pirimidin-2-amina.

60 Otra realización es un compuesto de fórmula (Ia-2a), en la que:

n es 0 o 1;
m es 0 o 1;
 R^2 , cuando está presente, se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilo opcionalmente sustituido, halo, ciano y $-OR^6$;

65 R^3 , cuando está presente, se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, halo y haloalquilo;

R^4 es fenilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo, $-R^8-OR^{6a}$, $-R^8-N(R^{6a})R^{7a}$, $-R^8-C(O)N(R^{6a})R^{7a}$, $-R^8-N(R^{6a})C(O)R^{7a}$, $-R^8-N(R^{6a})S(O)_2R^{7a}$, $-R^8-N(R^{6a})C(O)-R^8-N(R^{6a})R^{7a}$, *N*-heteroarilo y *N*-heterociclilo, donde el *N*-heterociclilo y el *N*-heteroarilo están cada uno independientemente sustituido adicionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en $-C(O)R^6$, $-R^8-N(R^6)R^7$, $-R^8-C(O)N(R^6)R^7$, alquilo, halo y arilo opcionalmente sustituido;

R^{5a} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, $-R^8-C(O)R^6$ y $-R^8-S(O)_tR^6$ (donde t es 1 o 2);

cada R^6 y cada R^7 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, haloalquilo, haloalqueno, haloalquino, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, aralqueno opcionalmente sustituido, aralquino opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, heterocicilalqueno opcionalmente sustituido, heterocicilalquino opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilalqueno opcionalmente sustituido, y heteroarilalquino opcionalmente sustituido; o cualquier R^6 y R^7 , junto con el nitrógeno común al que están ambos unidos, forman un *N*-heteroarilo opcionalmente sustituido o un *N*-heterociclilo opcionalmente sustituido;

cada R^{6a} y R^{7a} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, y aralquilo opcionalmente sustituido; y

cada R^8 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en un enlace directo y una cadena de alqueno lineal o ramificada, opcionalmente sustituida.

Una realización específica de esta realización es un compuesto de fórmula (Ia-2a) seleccionado entre el grupo que consiste en:

4-(4-(dimetilamino)fenil)-*N*-(6-((1*S*,4*S*)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)piridin-3-il)pirimidin-2-amina;
4-(4-(dimetilamino)fenil)-*N*-(5-metil-6-((1*S*,4*S*)-(5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)piridin-3-il)pirimidin-2-amina; y
4-(4-(3-ciclopropilureido)fenil)-*N*-(5-metil-6-((1*S*,4*S*)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)piridin-3-il)pirimidin-2-amina.

Otra realización es un compuesto de fórmula (Ia-2a), en la que:

n es 0 o 1;

m es 0 o 1;

R^2 , cuando está presente, se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilo opcionalmente sustituido, halo, ciano y $-OR^6$;

R^3 , cuando está presente, se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, halo y haloalquilo;

R^4 se selecciona entre el grupo que consiste en benzoimidazolilo, imidazo[1,2-*a*]piridinilo, indolilo, indolinilo, pirazolilo, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, pirrolilo, 1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridinilo y tiazolilo, cada uno independientemente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo, ciano, oxo, $-R^8-OR^{6a}$, $-R^8-N(R^{6a})R^{7a}$, $-R^8-C(O)N(R^{6a})R^{7a}$, $-R^8-N(R^{6a})C(O)R^{7a}$, $-R^8-N(R^{6a})S(O)_2R^{7a}$, $-R^8-N(R^{6a})C(O)-R^8-N(R^{6a})R^{7a}$, arilo, *N*-heteroarilo y *N*-heterociclilo, donde el arilo, el *N*-heterociclilo y el *N*-heteroarilo están cada uno independientemente sustituido adicionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en $-C(O)R^6$, $-R^8-N(R^6)R^7$, $-R^8-C(O)N(R^6)R^7$, alquilo, halo y arilo opcionalmente sustituido;

R^{5a} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, $-R^8-C(O)R^6$ y $-R^8-S(O)_tR^6$ (donde t es 1 o 2);

cada R^6 y cada R^7 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, haloalquilo, haloalqueno, haloalquino, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, aralqueno opcionalmente sustituido, aralquino opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, heterocicilalqueno opcionalmente sustituido, heterocicilalquino opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilalqueno opcionalmente sustituido, y heteroarilalquino opcionalmente sustituido; o cualquier R^6 y R^7 , junto con el nitrógeno común al que están ambos unidos, forman un *N*-heteroarilo opcionalmente sustituido o un *N*-heterociclilo opcionalmente sustituido;

cada R^{6a} y R^{7a} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, y aralquilo opcionalmente sustituido; y

cada R^8 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en un enlace directo y una cadena de alqueno lineal o ramificada, opcionalmente sustituida.

Una realización específica de esta realización es un compuesto de fórmula (Ia-2a) seleccionado entre el grupo que consiste en:

4-(2-(dimetilamino)tiazol-4-il)-*N*-(6-((1*S*,4*S*)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)piridin-3-il)pirimidin-2-amina;
 4-(5-(morfolin-4-il)pirazin-2-il)-*N*-(6-((1*S*,4*S*)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)piridin-3-il)pirimidin-2-amina;
 y
 4-(1-(piridin-4-il)-1*H*-indol-5-il)-*N*-(5-metil-6-((1*S*,4*S*)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)piridin-3-il)pirimidin-2-amina.

En ciertas realizaciones de los compuestos de la invención, *n* es 0 o 1.

En ciertas realizaciones de los compuestos de la invención, *m* es 0 o 1.

En ciertas realizaciones de los compuestos de la invención, *Y* es =C(R⁶)-.

En ciertas realizaciones de los compuestos de la invención *Y* es =N-.

En ciertas realizaciones de los compuestos de la invención, R¹ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, -R⁸-C(O)OR⁶, -R⁹-N(R⁶)R⁷ y -R⁹-OR⁶;

En ciertas realizaciones de los compuestos de la invención, R⁵ es un *N*-heterociclilo, en el que un átomo de nitrógeno en el *N*-heterociclilo está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en alquilo, haloalquilo, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, -R⁸-OR⁶, -R⁸-C(O)R⁶, -R⁸-C(O)OR⁶, -R⁹-N(R⁶)R⁷, -R⁸-C(O)N(R⁶)R⁷, -R⁸-C(N=R⁶)N(R⁶)R⁷, -R⁸-S(O)₂N(R⁶)R⁷, y -R⁸-S(O)_tR⁶ (donde *t* es 1 o 2); y un átomo de carbono en el *N*-heterociclilo está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en alquilo, halo, haloalquilo, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, -R⁸-OR⁶, -R⁸-C(O)R⁶, -R⁸-C(O)OR⁶, -R⁹-N(R⁶)R⁷, -R⁸-C(O)N(R⁶)R⁷, -R⁸-S(O)₂N(R⁶)R⁷, y -R⁸-S(O)_pR⁶ (en el que *p* es 0, 1 o 2).

En ciertas realizaciones de los compuestos de la invención, cada R⁶ y cada R⁷ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, haloalquilo, haloalquenilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido.

En una realización, los compuestos de fórmula (Ia) se seleccionan entre el grupo que consiste en:

4-(6-(*N,N*-dimetilamino)piridin-3-il)-*N*-(3-metil-4-(5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina;
 4-(6-(*N,N*-dimetilamino)piridin-3-il)-5-metil-*N*-(3-metil-4-(5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina;
 4-(6-(*N,N*-dimetilamino)piridin-3-il)-5-trifluorometil-*N*-(3-metil-4-(5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina;
 4-(6-(*N,N*-dimetilamino)piridin-3-il)-5-fluoro-*N*-(3-metil-4-(5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina;
 4-(6-(*N,N*-dimetilamino)piridin-3-il)-5-fluoro-*N*-(3-fluoro-4-(5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina;
 4-(6-(*N,N*-dimetilamino)piridin-3-il)-5-metil-*N*-(3-fluoro-4-(5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina;
 4-(6-(*N,N*-dimetilamino)piridin-3-il)-*N*-(3-fluoro-4-(5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina;
 4-(4-metil-3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-7-il)-*N*-(3-metil-4-(5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina;
 4-(4-metil-3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-7-il)-*N*-(3-fluoro-4-(5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina;
 4-(6-(morfolin-4-il)piridin-3-il)-*N*-(3-metil-4-(5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina;
 4-(6-(morfolin-4-il)piridin-3-il)-*N*-(3-fluoro-4-(5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina;
 4-(6-(5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)piridin-3-il)-*N*-(3-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)pirimidin-2-amina;
 4-(6-(5-(4-fluorofenil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)piridin-3-il)-*N*-(3-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)pirimidin-2-amina;
 4-(4-(*N,N*-dimetilamino)fenil)-*N*-(3-metil-4-(5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina;
 4-(4-(*N,N*-dimetilamino)fenil)-*N*-(3-fluoro-4-(5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina;
 4-(6-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-3-il)-*N*-(3-fluoro-4-(5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina;
 4-(2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-7-il)-*N*-(3-fluoro-4-(5-metil-2,5-

- diazabicciclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina;
 4-(2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-7-il)-*N*-(3-metil-4-(5-metil-2,5-diazabicciclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina;
 4-(1*H*-indol-6-il)-*N*-(3-metil-4-(5-metil-2,5-diazabicciclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina;
 5 4-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-*N*-(3-metil-4-(5-metil-2,5-diazabicciclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina;
 4-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-*N*-(3-fluoro-4-(5-metil-2,5-diazabicciclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina;
 4-(6-(dimetilamino)piridin-3-il)-*N*-(3-metil-4-(5-etil-2,5-diazabicciclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina;
 4-(6-(morfolin-4-il)piridin-3-il)-*N*-(3-metil-4-(5-etil-2,5-diazabicciclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina;
 10 4-(6-(morfolin-4-il)piridin-3-il)-*N*-(3-metil-4-(5-((etilamino)carbonil)-2,5-diazabicciclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina;
 4-(2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-7-il)-*N*-(3-metil-4-(5-oxa-2-azabicciclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina;
 4-(2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-7-il)-*N*-(3-metil-4-(5-(etilcarbonil)-2,5-diazabicciclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina;
 15 4-(2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-7-il)-*N*-(3-metil-4-(5-(metilsulfonil)-2,5-diazabicciclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina;
 4-(2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-7-il)-*N*-(3-metil-4-(5-etil-2,5-diazabicciclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina;
 20 4-(3'-oxo-3',4'-dihidroespiro[ciclobutano-1,2'-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazina]-7'-il)-*N*-(3-metil-4-(5-metil-2,5-diazabicciclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina;
 4-(3'-oxo-3',4'-dihidroespiro[ciclobutano-1,2'-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazina]-7'-il)-*N*-(3-metil-4-(5-etil-2,5-diazabicciclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina;
 4-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-*N*-(3-metil-4-(5-oxa-2-azabicciclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina;
 25 4-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-*N*-(3-metil-4-(5-(2,2,2-trifluoroetil)-2,5-diazabicciclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina;
 4-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-*N*-(3-metil-4-(5-(ciclopropil)metil-2,5-diazabicciclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina;
 4-(6-(morfolin-4-il)piridin-3-il)-*N*-(3-metil-4-(5-(2,2,2-trifluoroetil)-2,5-diazabicciclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina;
 30 4-(6-(morfolin-4-il)piridin-3-il)-*N*-(3-metil-4-(5-(ciclopropil)metil-2,5-diazabicciclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina;
 4-(2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-7-il)-*N*-(3-metil-4-(5-(aminosulfonil)-2,5-diazabicciclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina;
 35 4-(3-fluoro-2-(morfolin-4-il)piridin-4-il)-*N*-(3-fluoro-4-(5-metil-2,5-diazabicciclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina;
 4-(2-(morfolin-4-il)pirimidin-5-il)-*N*-(4-(5-metil-2,5-diazabicciclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina;
 4-(2-(morfolin-4-il)pirimidin-5-il)-*N*-(3-metil-4-(5-metil-2,5-diazabicciclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina;
 4-(2-(morfolin-4-il)pirimidin-5-il)-*N*-(3-metil-4-(5-oxa-2-azabicciclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina;
 40 4-(2-(morfolin-4-il)pirimidin-5-il)-*N*-(3-fluoro-4-(5-metil-2,5-diazabicciclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina;
 4-(2-(ciclopropil)carbonilamino)-pirimidin-5-il)-*N*-(3-metil-4-(5-metil-2,5-diazabicciclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina;
 4-(4-(4,5-dihidrotiazol-2-ilcarbamoil)fenil)-*N*-(3-metil-4-(5-metil-2,5-diazabicciclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina;
 4-(4-(1,1-dimetiletil)fenil)-*N*-(3-metil-4-(5-metil-2,5-diazabicciclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina;
 45 4-(4-(morfolin-4-il)fenil)-*N*-(3-fluoro-4-(5-metil-2,5-diazabicciclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina. sal de TFA;
 4-(4-((metil)aminocarbonilmetil)-fenil)-*N*-(3-metil-4-(5-metil-2,5-diazabicciclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina. sal de TFA;
 4-(4-((ciclopropil)aminocarbonil-metil)fenil)-*N*-(3-metil-4-(5-metil-2,5-diazabicciclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina;
 50 4-(6-(metilaminocarbonil)piridin-3-il)-*N*-(3-metil-4-(5-metil-2,5-diazabicciclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina;
 4-(7-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)-*N*-(3-metil-4-(5-metil-2,5-diazabicciclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina. sal de TFA;
 4-(5-((morfolin-4-il)carbonil)piridin-3-il)-*N*-(3-metil-4-(5-metil-2,5-diazabicciclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina. Bis sal de TFA;
 55 4-(2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-7-il)-*N*-(3-ciano-4-(5-metil-2,5-diazabicciclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina;
 4-(5-metil-6-(morfolin-4-il)piridin-3-il)-*N*-(3-fluoro-4-(5-metil-2,5-diazabicciclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina;
 60 4-(5-metil-6-(morfolin-4-il)piridin-3-il)-*N*-(3-metil-4-(5-metil-2,5-diazabicciclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina;
 5-metil-4-(6-(morfolin-4-il)piridin-3-il)-*N*-(3-metil-4-(5-metil-2,5-diazabicciclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina;
 5-metil-4-(6-(morfolin-4-il)piridin-3-il)-*N*-(3-fluoro-4-(5-metil-2,5-diazabicciclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina;
 65 4-(6-(2-(morfolin-4-il)etil)aminopiridin-3-il)-*N*-(4-(5-metil-2,5-diazabicciclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina;

- 4-(6-(2-(morfolin-4-il)etil)aminopiridin-3-il)-*N*-(3-fluoro-4-(5-metil-2,5-diazabicciclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina;
- 4-(2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-7-il)-*N*-(3-metil-4-(5-metil-2,5-diazabicciclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina;
- 5 4-(6-(morfolin-4-il)piridin-3-il)-*N*-(3-metil-4-(5-metil-2,5-diazabicciclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina;
- 4-(2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-7-il)-*N*-(3-fluoro-4-(5-metil-2,5-diazabicciclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina;
- 4-(6-(morfolin-4-il)piridin-3-il)-*N*-(3-fluoro-4-(5-metil-2,5-diazabicciclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina;
- 4-(6-(morfolin-4-il)piridin-3-il)-*N*-(3-metil-4-(1,5,7-trimetil-3,7-diazabicciclo[3.3.1]nonan-3-il)fenil)pirimidin-2-amina;
- 10 4-(6-(dimetilamino)piridin-3-il)-*N*-(3-metil-4-(1,5,7-trimetil-3,7-diazabicciclo[3.3.1]nonan-3-il)fenil)pirimidin-2-amina;
- 4-(6-(ciclohexilamino)piridin-3-il)-*N*-(3-metil-4-(1,5,7-trimetil-3,7-diazabicciclo[3.3.1]nonan-3-il)fenil)pirimidin-2-amina;
- 4-(6-(ciclohexilamino)piridin-3-il)-*N*-(3-metil-4-(5-metil-2,5-diazabicciclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina;
- 4-(6-(ciclohexilamino)piridin-3-il)-*N*-(3-fluoro-4-(5-metil-2,5-diazabicciclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina;
- 15 4-(6-(bencil)piridin-3-il)-*N*-(3-metil-4-(5-metil-2,5-diazabicciclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina;
- 4-(6-(bencil)piridin-3-il)-*N*-(3-fluoro-4-(5-metil-2,5-diazabicciclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina;
- 4-(5-metil-6-(morfolin-4-il)piridin-3-il)-*N*-(3-fluoro-4-(1,5,7-trimetil-3,7-diazabicciclo[3.3.1]nonan-3-il)fenil)pirimidin-2-amina;
- 4-(6-(dimetilamino)piridin-3-il)-*N*-(3-fluoro-4-(1,5,7-trimetil-3,7-diazabicciclo[3.3.1]nonan-3-il)fenil)pirimidin-2-amina;
- 20 4-(4-(dimetilamino)fenil)-*N*-(3-fluoro-4-(1,5,7-trimetil-3,7-diazabicciclo[3.3.1]nonan-3-il)fenil)pirimidin-2-amina;
- 4-(6-(morfolin-4-il)piridin-3-il)-*N*-(3-fluoro-4-(1,5,7-trimetil-3,7-diazabicciclo[3.3.1]nonan-3-il)fenil)pirimidin-2-amina;
- 4-(3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-7-il)-*N*-(3-metil-4-(5-metil-2,5-diazabicciclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina;
- 25 4-(3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-7-il)-*N*-(3-fluoro-4-(5-metil-2,5-diazabicciclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina;
- 4-(3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-7-il)-*N*-(3-metil-4-(1,5,7-trimetil-3,7-diazabicciclo[3.3.1]nonan-3-il)fenil)pirimidin-2-amina;
- 4-(3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-7-il)-*N*-(3-fluoro-4-(1,5,7-trimetil-3,7-diazabicciclo[3.3.1]nonan-3-il)fenil)pirimidin-2-amina;
- 30 4-(6-(bencil)piridin-3-il)-*N*-(3-metil-4-(1,5,7-trimetil-3,7-diazabicciclo[3.3.1]nonan-3-il)fenil)pirimidin-2-amina;
- 4-(6-(bencil)piridin-3-il)-*N*-(3-fluoro-4-(1,5,7-trimetil-3,7-diazabicciclo[3.3.1]nonan-3-il)fenil)pirimidin-2-amina;
- 4-(2-(propil)aminopirimidin-5-il)-*N*-(3-metil-4-(5-metil-2,5-diazabicciclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina;
- 4-(2-(propil)aminopirimidin-5-il)-*N*-(3-fluoro-4-(5-metil-2,5-diazabicciclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina;
- 35 4-(6-(ciclohexilamino)piridin-3-il)-*N*-(3-trifluorometil-4-(5-metil-2,5-diazabicciclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina;
- 4-(5-(metil)sulfonilpiridin-3-il)-*N*-(3-metil-4-(5-metil-2,5-diazabicciclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina;
- 4-(6-(dimetilamino)piridin-3-il)-*N*-(3-trifluorometil-4-(5-metil-2,5-diazabicciclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina;
- 40 4-(6-(morfolin-4-il)piridin-3-il)-*N*-(3-trifluorometil-4-(5-metil-2,5-diazabicciclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina;
- 4-(3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-7-il)-*N*-(3-trifluorometil-4-(5-metil-2,5-diazabicciclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina;
- 4-(6-(2-(ciclopropilsulfonil)aminoetil)-amino)piridin-3-il)-*N*-(3-metil-4-(5-metil-2,5-diazabicciclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina;
- 45 4-(6-(2-(ciclopropilsulfonil)aminoetil)-amino)piridin-3-il)-*N*-(3-metil-4-(5-oxa-2-azabicciclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina;
- 4-(5-(metil)sulfonilpiridin-3-il)-*N*-(3-fluoro-4-(5-metil-2,5-diazabicciclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina;
- 4-(5-(metil)sulfonilpiridin-3-il)-*N*-(3-trifluorometil-4-(5-metil-2,5-diazabicciclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina;
- 50 4-(imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)-*N*-(3-metil-4-(5-metil-2,5-diazabicciclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina;
- 4-(4-(5-(4-dimetilaminofenil)oxazol-2-il)fenil)-*N*-(3-metil-4-(5-metil-2,5-diazabicciclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina;
- 4-(6-metoxi-1*H*-indol-2-il)-*N*-(3-metil-4-(5-metil-2,5-diazabicciclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina;
- 4-(1-(3-clorofenil)-1*H*-pirazol-4-il)-*N*-(3-metil-4-(5-metil-2,5-diazabicciclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina;
- 55 4-(1-metilbenzoimidazol-6-il)-*N*-(3-metil-4-(5-metil-2,5-diazabicciclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina;
- 4-(5-ciano-1*H*-indol-2-il)-*N*-(3-metil-4-(5-metil-2,5-diazabicciclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina;
- 4-(1-(4-fluorofenil)-1*H*-pirazol-4-il)-*N*-(3-metil-4-(5-metil-2,5-diazabicciclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina;
- 4-(6-(morfolin-4-il)piridin-3-il)-*N*-(3-metil-4-(7-azabicciclo[2.2.1]heptan-7-il)fenil)pirimidin-2-amina;
- 4-(6-cianopiridin-3-il)-*N*-(3-metil-4-(5-metil-2,5-diazabicciclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina;
- 60 4-(6-cianopiridin-3-il)-*N*-(3-metil-4-(7-azabicciclo[2.2.1]heptan-7-il)fenil)pirimidin-2-amina;
- 4-(2-oxoindolin-5-il)-*N*-(3-metil-4-(5-metil-2,5-diazabicciclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina;
- 4-(5-cianopiridin-3-il)-*N*-(3-metil-4-(5-metil-2,5-diazabicciclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina;
- 4-(6-(1*H*-tetrazol-5-il)piridin-3-il)-*N*-(3-metil-4-(5-metil-2,5-diazabicciclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina;
- 4-(6-(morfolin-4-il)piridin-3-il)-*N*-(3-ciano-4-(5-acetil-2,5-diazabicciclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina;
- 65 4-(6-(morfolin-4-il)piridin-3-il)-*N*-(3-ciano-4-(5-metilsulfonil-2,5-diazabicciclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina;

- 4-(6-(morfolin-4-il)piridin-3-il)-*N*-(3-ciano-4-(5-metil-2,5-diazabicciclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina;
 4-(6-(morfolin-4-il)piridin-3-il)-*N*-(3-ciano-4-(5-ciclopentil-2,5-diazabicciclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina;
 4-(6-(morfolin-4-il)piridin-3-il)-*N*-(3-metil-4-(1,4-diazabicciclo[3.2.1]octan-4-il)fenil)pirimidin-2-amina;
 4-(2-oxoindolin-5-il)-*N*-(3-metil-4-(1,4-diazabicciclo[3.2.1]octan-4-il)fenil)pirimidin-2-amina;
 5 (1-metilbenzoimidazol-6-il)-*N*-(3-metil-4-(1,4-diazabicciclo[3.2.1]octan-4-il)fenil)pirimidin-2-amina;
 4-(imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)-*N*-(3-metil-4-(1,4-diazabicciclo[3.2.1]octan-4-il)fenil)pirimidin-2-amina;
 4-(2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-on-6-il)-*N*-(3-fluoro-4-(5-metil-2,5-diazabicciclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina;
 4-(2,2,4-trimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-7-il)-*N*-(3-metil-4-(5-metil-2,5-diazabicciclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina;
 10 4-(2,2,4-trimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-7-il)-*N*-(3-fluoro-4-(5-metil-2,5-diazabicciclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina;
 4-(5-(3-metilpiperidin-1-il)pirazin-2-il)-*N*-(3-fluoro-4-(5-metil-2,5-diazabicciclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina;
 15 4-(2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-7-il)-*N*-(3-metil-4-(5-metil-2,5-diazabicciclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina;
 4-(6-(acetamido)piridin-3-il)-*N*-(3-metil-4-(5-metil-2,5-diazabicciclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina;
 4-(4-((piridin-2-il)aminocarbonil)fenil)-*N*-(3-fluoro-4-(5-metil-2,5-diazabicciclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina;
 20 4-(4-((piridin-2-il)aminocarbonil)fenil)-*N*-(3-metil-4-(5-metil-2,5-diazabicciclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina;
 4-(4-(metilsulfonilamino)fenil)-*N*-(3-fluoro-4-(5-metil-2,5-diazabicciclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina;
 4-(4-(metilsulfonilamino)fenil)-*N*-(3-metil-4-(5-metil-2,5-diazabicciclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina;
 4-(2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-7-il)-*N*-(4-(5-metil-2,5-diazabicciclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina;
 25 4-(4-(3-ciclopropilureido)fenil)-*N*-(4-(5-metil-2,5-diazabicciclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina;
 4-(6-(2-(morfolin-4-il)acetamido)piridin-3-il)-*N*-(3-metil-4-(5-metil-2,5-diazabicciclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina;
 4-(6-(2-(morfolin-4-il)acetamido)piridin-3-il)-*N*-(4-(5-metil-2,5-diazabicciclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina;
 30 4-(6-(2-(morfolin-4-il)acetamido)piridin-3-il)-*N*-(3-fluoro-4-(5-metil-2,5-diazabicciclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina;
 4-(6-(acetamido)piridin-3-il)-*N*-(3-metil-4-(5-oxa-2-azabicciclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina;
 4-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-(3-metil-4-(5-etilcarbonil-2,5-diazabicciclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina;
 4-(6-(acetamido)piridin-3-il)-*N*-(3-metil-4-(5-etilcarbonil-2,5-diazabicciclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina;
 35 4-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-(3-metil-4-(5-metilsulfonil-2,5-diazabicciclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina;
 4-(6-(metilsulfonilamino)piridin-3-il)-*N*-(3-metil-4-(5-metil-2,5-diazabicciclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina;
 4-(6-(2-(dimetilamino)acetamido)-piridin-3-il)-*N*-(3-metil-4-(5-metil-2,5-diazabicciclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina;
 4-(6-(metilsulfonilamino)piridin-3-il)-*N*-(3-fluoro-4-(5-metil-2,5-diazabicciclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina;
 40 4-(6-(morfolin-4-il)piridin-3-il)-*N*-(4-(8-metil-3,8-diazabicciclo[3.2.1]octan-3-il)fenil)pirimidin-2-amina;
 4-(6-(metilsulfonilamino)piridin-3-il)-*N*-(4-(8-metil-3,8-diazabicciclo[3.2.1]octan-3-il)fenil)pirimidin-2-amina;
 4-(2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-7-il)-*N*-(4-(8-metil-3,8-diazabicciclo[3.2.1]octan-3-il)fenil)pirimidin-2-amina;
 4-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-(4-(8-metil-3,8-diazabicciclo[3.2.1]octan-3-il)fenil)pirimidin-2-amina;
 45 4-(6-(morfolin-4-il)piridin-3-il)-*N*-(3-metil-4-(1,4-diazabicciclo[3.2.2]nonan-4-il)fenil)pirimidin-2-amina;
 4-(2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-7-il)-*N*-(3-metil-4-(1,4-diazabicciclo[3.2.2]nonan-4-il)fenil)pirimidin-2-amina;
 4-(4-((piridin-2-il)aminocarbonil)fenil)-*N*-(3-metil-4-(1,4-diazabicciclo[3.2.2]nonan-4-il)fenil)pirimidin-2-amina;
 4-(2-(dietilamino)tiazol-4-il)-*N*-(3-metil-4-(5-metil-2,5-diazabicciclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina;
 50 4-(2-(dietilamino)tiazol-4-il)-*N*-(3-fluoro-4-(5-metil-2,5-diazabicciclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina;
 4-(2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-7-il)-*N*-(3-metil-4-(8-metil-3,8-diazabicciclo[3.2.1]octan-3-il)fenil)pirimidin-2-amina;
 4-(6-(morfolin-4-il)piridin-3-il)-*N*-(3-metil-4-(8-metil-3,8-diazabicciclo[3.2.1]octan-3-il)fenil)pirimidin-2-amina;
 4-(6-(metilsulfonilamino)piridin-3-il)-*N*-(3-metil-4-(8-metil-3,8-diazabicciclo[3.2.1]octan-3-il)fenil)pirimidin-2-amina;
 55 4-(1*H*-pirrol-3-il)-*N*-(3-metil-4-(5-metil-2,5-diazabicciclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina;
 4-(1*H*-pirrol-3-il)-*N*-(4-(5-metil-2,5-diazabicciclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina;
 4-(1*H*-pirrol-3-il)-*N*-(3-trifluorometil-4-(5-metil-2,5-diazabicciclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina;
 4-(2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-7-il)-*N*-(3-trifluorometil-4-(2,5-diazabicciclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina;
 60 4-(6-etoxipiridin-3-il)-*N*-(3-metil-4-(5-metil-2,5-diazabicciclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina;
 4-(6-etoxipiridin-3-il)-*N*-(3-fluoro-4-(5-metil-2,5-diazabicciclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina;
 4-(2-(dimetilamino)tiazol-4-il)-*N*-(3-metil-4-(5-metil-2,5-diazabicciclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina;
 4-(2-(dimetilamino)tiazol-4-il)-*N*-(3-fluoro-4-(5-metil-2,5-diazabicciclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina;
 4-(5-(morfolin-4-il)pirazin-2-il)-*N*-(3-metil-4-(5-metil-2,5-diazabicciclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina;
 65 4-(5-(morfolin-4-il)pirazin-2-il)-*N*-(3-fluoro-4-(5-metil-2,5-diazabicciclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina;
 4-(4-(1-etoxietil)fenil)-*N*-(3-metil-4-(5-metil-2,5-diazabicciclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina;

- 4-(4-(1-etoxietyl)fenil)-*N*-(3-fluoro-4-(5-metil-2,5-diazabicciclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina;
 4-(6-(dimetilamino)piridin-3-il)-*N*-(4-(5-metil-2,5-diazabicciclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina;
 4-(6-(morfolin-4-il)piridin-3-il)-*N*-(4-(5-metil-2,5-diazabicciclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina;
 4-(4-metil-3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-7-il)-*N*-(4-(5-metil-2,5-diazabicciclo[2.2.1]heptan-2-
 5 il)fenil)pirimidin-2-amina;
 4-(6-(3-etoxipropil)aminopiridin-3-il)-*N*-(3-metil-4-(5-metil-2,5-diazabicciclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina;
 4-(6-(*cis*-2,6-dimetilmorfolin-4-il)piridin-3-il)-*N*-(3-metil-4-(5-metil-2,5-diazabicciclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-
 amina;
 4-(6-(propilamino)piridin-3-il)-*N*-(3-metil-4-(5-metil-2,5-diazabicciclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina;
 10 4-(6-(2-(dimetilamino)metilmorfolin-4-il)piridin-3-il)-*N*-(3-metil-4-(5-metil-2,5-diazabicciclo[2.2.1]heptan-2-
 il)fenil)pirimidin-2-amina;
 4-(6-(piperidin-1-il)piridin-3-il)-*N*-(3-metil-4-(5-metil-2,5-diazabicciclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina;
 4-(6-(3-(aminocarbonil)piperidin-1-il)piridin-3-il)-*N*-(3-metil-4-(5-metil-2,5-diazabicciclo[2.2.1]heptan-2-
 il)fenil)pirimidin-2-amina;
 15 4-(6-(morfolin-4-il)piridin-3-il)-*N*-(3-metil-4-(5-metilsulfonil-2,5-diazabicciclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina;
 4-(4-metil-3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-7-il)-*N*-(3-metil-4-(5-metilsulfonil-2,5-diazabicciclo[2.2.1]heptan-2-
 il)fenil)pirimidin-2-amina;
 4-(6-(morfolin-4-il)piridin-3-il)-*N*-(3-metil-4-(5-oxa-2-azabicciclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina;
 20 4-(4-metil-3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-7-il)-*N*-(3-metil-4-(5-oxa-2-azabicciclo[2.2.1]heptan-2-
 il)fenil)pirimidin-2-amina;
 4-(6-(morfolin-4-il)piridin-3-il)-*N*-(3-metil-4-(5-etilcarbonil-2,5-diazabicciclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina;
 4-(6-(2-(morfolin-4-il)etil)aminopiridin-3-il)-*N*-(3-metil-4-(5-etilcarbonil-2,5-diazabicciclo[2.2.1]heptan-2-
 il)fenil)pirimidin-2-amina;
 25 4-(6-(3-dimetilamino)propilaminopiridin-3-il)-*N*-(3-metil-4-(5-metil-2,5-diazabicciclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-
 2-amina;
 4-(6-(morfolin-4-il)piridin-3-il)-*N*-(3-metil-4-(5-amidino-2,5-diazabicciclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina. Sal
 de TFA;
 4-(6-(3-etoxipropil)aminopiridin-3-il)-*N*-(3-metil-4-(5-oxa-2-azabicciclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina;
 30 4-(6-(*cis*-2,6-dimetilmorfolin-4-il)piridin-3-il)-*N*-(3-metil-4-(5-oxa-2-azabicciclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-
 amina;
 4-(6-(propilamino)piridin-3-il)-*N*-(3-metil-4-(5-oxa-2-azabicciclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina;
 4-(6-(3-dimetilamino)propilaminopiridin-3-il)-*N*-(3-metil-4-(5-oxa-2-azabicciclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-
 amina;
 35 4-(6-(1,4-oxazepan-4-il)piridin-3-il)-*N*-(3-metil-4-(5-oxa-2-azabicciclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina;
 4-(6-(morfolin-4-il)piridin-3-il)-*N*-(3-metil-4-(5-isobutil-2,5-diazabicciclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina;
 4-(6-(1,4-oxazepan-4-il)piridin-3-il)-*N*-(3-metil-4-(5-metil-2,5-diazabicciclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina;
 4-(2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-7-il)-*N*-(3-metil-4-(1,5,7-trimetil-3,7-
 diazabicciclo[3.3.1]nonan-3-il)fenil)pirimidin-2-amina;
 4-(2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-7-il)-*N*-(3-fluoro-4-(1,5,7-trimetil-3,7-
 40 diazabicciclo[3.3.1]nonan-3-il)fenil)pirimidin-2-amina;
 4-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-7-il)-*N*-(3-metil-4-(5-metil-2,5-diazabicciclo[2.2.1]heptan-2-
 il)fenil)pirimidin-2-amina;
 4-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-7-il)-*N*-(3-metil-4-(5-oxa-2-azabicciclo[2.2.1]heptan-2-
 il)fenil)pirimidin-2-amina;
 45 4-(6-(3-etoxipropil)aminopiridin-3-il)-*N*-(3-metil-4-(1,5,7-trimetil-3,7-diazabicciclo[3.3.1]nonan-3-il)fenil)pirimidin-2-
 amina;
 4-(6-(2*S*,6*R*)-2,6-dimetilmorfolin-4-il)piridin-3-il)-*N*-(3-metil-4-(1,5,7-trimetil-3,7-diazabicciclo[3.3.1]nonan-3-
 il)fenil)pirimidin-2-amina;
 4-(6-(propilamino)piridin-3-il)-*N*-(3-metil-4-(1,5,7-trimetil-3,7-diazabicciclo[3.3.1]nonan-3-il)fenil)pirimidin-2-amina;
 50 4-(6-(3-dimetilamino)propilaminopiridin-3-il)-*N*-(3-metil-4-(1,5,7-trimetil-3,7-diazabicciclo[3.3.1]nonan-3-
 il)fenil)pirimidin-2-amina;
 4-(6-(2-oxa-5-azabicciclo[2.2.1]heptan-5-il)piridin-3-il)-*N*-(3-metil-4-(5-metil-2,5-diazabicciclo[2.2.1]heptan-2-
 il)fenil)pirimidin-2-amina;
 4-(6-(5-oxa-2-azabicciclo[2.2.1]heptan-2-il)piridin-3-il)-*N*-(3-metil-4-(5-oxa-2-azabicciclo[2.2.1]heptan-2-
 il)fenil)pirimidin-2-amina;
 55 4-(6-(3-metilbutil)aminopiridin-3-il)-*N*-(3-metil-4-(5-metil-2,5-diazabicciclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina;
 4-(6-(3,3-dimetilbutil)aminopiridin-3-il)-*N*-(3-metil-4-(5-metil-2,5-diazabicciclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-
 amina;
 4-(6-(2-metoxietil)(metil)aminopiridin-3-il)-*N*-(3-metil-4-(5-metil-2,5-diazabicciclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-
 60 amina;
 4-(6-(2-metoxietil)(metil)aminopiridin-3-il)-*N*-(3-metil-4-(5-oxa-2-azabicciclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-
 amina;
 4-(6-(2-metoxietil)(metil)aminopiridin-3-il)-*N*-(3-metil-4-(1,5,7-trimetil-3,7-diazabicciclo[3.3.1]nonan-3-
 il)fenil)pirimidin-2-amina;
 65 4-(6-(morfolin-4-il)piridin-3-il)-*N*-(3-metil-4-(2-azabicciclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina;
 4-(2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-7-il)-*N*-(3-metil-4-(2-azabicciclo[2.2.1]heptan-2-

- il)fenil)pirimidin-2-amina;
 4-(2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-7-il)-*N*-(3-metil-4-(2-metilsulfonil-2-azabicciclo[2.2.1]heptan-5-il)fenil)pirimidin-2-amina y 4-(2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-7-il)-*N*-(3-metil-4-(2-metilsulfonil-2-azabicciclo[2.2.1]heptan-6-il)fenil)pirimidin-2-amina (68:31);
- 5 4-(6-(morfolin-4-il)piridin-3-il)-*N*-(3-metil-4-(2-metilsulfonil-2-azabicciclo[2.2.1]heptan-5-il)fenil)pirimidin-2-amina y 4-(6-(morfolin-4-il)piridin-3-il)-*N*-(3-metil-4-(2-metilsulfonil-2-azabicciclo[2.2.1]heptan-6-il)fenil)pirimidin-2-amina (85:15);
 4-(2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-7-il)-*N*-(4-(2-metilsulfonil-2-azabicciclo[2.2.1]heptan-5-il)fenil)pirimidin-2-amina;
- 10 4-(6-(morfolin-4-il)piridin-3-il)-*N*-(4-(2-metilsulfonil-2-azabicciclo[2.2.1]heptan-5-il)fenil)pirimidin-2-amina;
 4-(2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-7-il)-*N*-(4-(2-metilsulfonil-2-azabicciclo[2.2.1]heptan-6-il)fenil)pirimidin-2-amina;
 4-(6-(morfolin-4-il)piridin-3-il)-*N*-(4-(2-metilsulfonil-2-azabicciclo[2.2.1]heptan-6-il)fenil)pirimidin-2-amina;
- 15 4-(6-(tiomorfolin-4-il)piridin-3-il)-*N*-(3-metil-4-(5-metil-2,5-diazabicciclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina;
 4-(6-(morfolin-4-il)piridin-3-il)-*N*-(3-metil-4-(5-metil-2,5-diazabicciclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina;
 4-(1-(piridin-4-il)-1*H*-indol-5-il)-*N*-(3-metil-4-(5-metil-2,5-diazabicciclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina;
 4-(1-(piridin-4-il)-1*H*-indol-5-il)-*N*-(3-fluoro-4-(5-metil-2,5-diazabicciclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina;
 4-(1-(piridin-4-il)-1*H*-indol-5-il)-*N*-(3-metil-4-(5-etil-2,5-diazabicciclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina;
 4-(1-(piridin-4-il)-1*H*-indol-5-il)-*N*-(3-metil-4-(5-isobutil-2,5-diazabicciclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina;
- 20 4-(7-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)-*N*-(3-metil-4-(5-metilsulfonil-2,5-diazabicciclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina;
 4-(6-(propilamino)piridin-3-il)-*N*-(3-metil-4-(5-metilsulfonil-2,5-diazabicciclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina;
 4-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]tiazin-7-il)-*N*-(4-(5-metil-2,5-diazabicciclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina;
- 25 4-(2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-7-il)-*N*-(3-metil-4-(5-metil-2,5-diazabicciclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina;
 4-(2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-7-il)-*N*-(3-metil-4-(5-metilsulfonil-2,5-diazabicciclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina;
 4-(2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*b*]azepin-7-il)-*N*-(3-metil-4-(5-metil-2,5-diazabicciclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina;
- 30 4-(2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*b*]azepin-7-il)-*N*-(3-metil-4-(5-metilsulfonil-2,5-diazabicciclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina;
 4-(2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-7-il)-*N*-(3-metil-4-(6,9-metanooctahidro-1*H*-pirido[1,2-*a*]pirazin-2-il)fenil)pirimidin-2-amina;
- 35 4-(6-(morfolin-4-il)piridin-3-il)-*N*-(3-metil-4-(6,9-metanooctahidro-1*H*-pirido[1,2-*a*]pirazin-2-il)fenil)pirimidin-2-amina;
 4-(2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-7-il)-*N*-(3-metil-4-(5-(1-metiletil)-2,5-diazabicciclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina;
- 40 4-(2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-7-il)-*N*-(3-metil-4-(5-ciclopropil-2,5-diazabicciclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina;
 4-(2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-7-il)-*N*-(3-cloro-4-(5-metil-2,5-diazabicciclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina;
- 45 4-(2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-7-il)-*N*-(3-cloro-4-(5-(metilsulfonil)-2,5-diazabicciclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina;
 4-(2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-7-il)-*N*-(3-metil-4-(5-ciclopentil-2,5-diazabicciclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina;
- 50 4-(2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-7-il)-*N*-(3-metil-4-(5-acetil-2,5-diazabicciclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina;
 4-(2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-7-il)-*N*-(3-metil-4-(1,4-diazabicciclo[3.2.1]octan-4-il)fenil)pirimidin-2-amina;
- 55 4-(5-(1-metiletoxi)carbonilpropil-6-aminopiridin-3-il)-*N*-(3-metil-4-(5-metil-2,5-diazabicciclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina;
 4-(6-(morfolin-4-il)piridin-3-il)-*N*-(3-metil-4-(5-ciclopropil-2,5-diazabicciclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina;
 4-(6-(morfolin-4-il)piridin-3-il)-*N*-(3-cloro-4-(5-metil-2,5-diazabicciclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina;
- 60 4-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-*N*-(3-metil-4-(5-metil-2,5-diazabicciclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina;
 4-(6-(morfolin-4-il)piridin-3-il)-*N*-(3-cloro-4-(5-(metilsulfonil)-2,5-diazabicciclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina;
 4-(6-(tetrahidropiran-4-iloxi)piridin-3-il)-*N*-(3-cloro-4-(5-(metilsulfonil)-2,5-diazabicciclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina;
- 65 4-(6-(morfolin-4-il)piridin-3-il)-*N*-(3-cloro-4-(5-acetil-2,5-diazabicciclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina;
 4-(6-(tetrahidropiran-4-iloxi)piridin-3-il)-*N*-(3-cloro-4-(5-acetil-2,5-diazabicciclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina;
 4-(6-(tetrahidropiran-4-iloxi)piridin-3-il)-*N*-(3-metil-4-(5-metil-2,5-diazabicciclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina;
 4-(6-(tetrahidropiran-4-iloxi)piridin-3-il)-*N*-(3-metil-4-(5-ciclopentil-2,5-diazabicciclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina;

- 4-(6-(morfolin-4-il)piridin-3-il)-*N*-(3-cloro-4-(5-(1-metiletil)-2,5-diazabicciclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina;
 4-(6-(2-oxa-5-azabicciclo[2.2.1]heptan-5-il)piridin-3-il)-*N*-(3-metil-4-(5-(metilsulfonil)-2,5-diazabicciclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina;
 4-(6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirido[2,3-*b*]indol-3-il)-*N*-(3-metil-4-(5-metil-2,5-diazabicciclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina;
 4-(6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirido[2,3-*b*]indol-3-il)-*N*-(3-metil-4-(5-(metilsulfonil)-2,5-diazabicciclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina;
 4-(4-(trifluorometil)fenil)-*N*-(3-metil-4-(5-metil-2,5-diazabicciclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina;
 4-(7,8,9,9*a*-tetrahidro-5*H*-pirido[2,3-*e*]pirrolo[1,2-*a*][1,4]diazepin-10(11*H*)-on-3-il)-*N*-(3-metil-4-(5-metil-2,5-diazabicciclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina;
 4-(2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-7-il)-*N*-(3-ciano-4-(5-metil-2,5-diazabicciclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina;
 4-(2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*b*]azepin-7-il)-*N*-(3-ciano-4-(5-metil-2,5-diazabicciclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina;
 4-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]tiazin-7-il)-*N*-(3-ciano-4-(5-metil-2,5-diazabicciclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina;
 4-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]tiazin-7-il)-*N*-(3-metil-4-(5-metil-2,5-diazabicciclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina;
 4-(6-(tetrahidropiran-4-iloxi)piridin-3-il)-*N*-(3-metil-4-(1,4-diazabicciclo[3.2.1]octan-4-il)fenil)pirimidin-2-amina;
 4-(6-(morfolin-4-il)piridin-3-il)-*N*-(3-metil-4-(1,4-diazabicciclo[3.2.1]octan-4-il)fenil)pirimidin-2-amina;
 4-(2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*b*]azepin-7-il)-*N*-(3-metil-4-(6,9-metanooctahidro-1*H*-pirido[1,2-*a*]pirazin-2-il)fenil)pirimidin-2-amina;
 4-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]tiazin-7-il)-*N*-(3-metil-4-(6,9-metanooctahidro-1*H*-pirido[1,2-*a*]pirazin-2-il)fenil)pirimidin-2-amina;
 4-(6-(2-oxa-5-azabicciclo[2.2.1]heptan-5-il)piridin-3-il)-*N*-(3-metil-4-(1,4-diazabicciclo[3.2.2]nonan-4-il)fenil)pirimidin-2-amina;
 4-(6-(morfolin-4-il)piridin-3-il)-*N*-(3-ciano-4-(3,9-diazabicciclo[3.3.2]decan-10-on-3-il)fenil)pirimidin-2-amina;
 4-(2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-7-il)-*N*-(3-ciano-4-(3,9-diazabicciclo[3.3.2]decan-10-on-3-il)fenil)pirimidin-2-amina;
 4-(6-(tetrahidropiran-4-iloxi)piridin-3-il)-*N*-(3-metil-4-(3-(dimetilamino)-8-azabicciclo[3.2.1]octan-8-il)fenil)pirimidin-2-amina;
 4-(6-(morfolin-4-il)piridin-3-il)-*N*-(3-metil-4-(3-(morfolin-4-il)-8-azabicciclo[3.2.1]octan-8-il)fenil)pirimidin-2-amina;
 4-(6-(tetrahidropiran-4-iloxi)piridin-3-il)-*N*-(3-metil-4-(3-(morfolin-4-il)-8-azabicciclo[3.2.1]octan-8-il)fenil)pirimidin-2-amina;
 4-(6-(morfolin-4-il)piridin-3-il)-*N*-(3-metil-4-(3-(dimetilamino)-8-azabicciclo[3.2.1]octan-8-il)fenil)pirimidin-2-amina;
 4-(6-(dimetilamino)piridin-3-il)-*N*-(6-(5-metil-2,5-diazabicciclo[2.2.1]heptan-2-il)piridin-3-il)pirimidin-2-amina;
 4-(6-(metilcarbonilamino)piridin-3-il)-*N*-(4-(5-metil-2,5-diazabicciclo[2.2.1]heptan-2-il)piridin-3-il)pirimidin-2-amina;
 4-(4-(dimetilamino)fenil)-*N*-(6-(5-metil-2,5-diazabicciclo[2.2.1]heptan-2-il)piridin-3-il)pirimidin-2-amina;
 4-(6-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-3-il)-*N*-(6-(5-metil-2,5-diazabicciclo[2.2.1]heptan-2-il)piridin-3-il)pirimidin-2-amina;
 4-(5-metil-6-(morfolin-4-il)piridin-3-il)-*N*-(6-(5-metil-2,5-diazabicciclo[2.2.1]heptan-2-il)piridin-3-il)pirimidin-2-amina;
 4-(6-(dimetilamino)piridin-3-il)-*N*-(5-metil-6-(5-metil-2,5-diazabicciclo[2.2.1]heptan-2-il)piridin-3-il)pirimidin-2-amina;
 4-(4-(dimetilamino)fenil)-*N*-(5-metil-6-(5-metil-2,5-diazabicciclo[2.2.1]heptan-2-il)piridin-3-il)pirimidin-2-amina;
 4-(6-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-3-il)-*N*-(5-metil-6-(5-metil-2,5-diazabicciclo[2.2.1]heptan-2-il)piridin-3-il)pirimidin-2-amina;
 4-(5-metil-6-(morfolin-4-il)piridin-3-il)-*N*-(5-metil-6-(5-metil-2,5-diazabicciclo[2.2.1]heptan-2-il)piridin-3-il)pirimidin-2-amina;
 4-(4-metil-3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-7-il)-*N*-(5-metil-6-(5-metil-2,5-diazabicciclo[2.2.1]heptan-2-il)piridin-3-il)pirimidin-2-amina;
 4-(6-(morfolin-4-il)piridin-3-il)-*N*-(5-metil-6-(5-metil-2,5-diazabicciclo[2.2.1]heptan-2-il)piridin-3-il)pirimidin-2-amina;
 4-(4-(*t*-butilcarbonilamino)fenil)-*N*-(5-metil-6-(5-metil-2,5-diazabicciclo[2.2.1]heptan-2-il)piridin-3-il)pirimidin-2-amina;
 4-(2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-7-il)-*N*-(5-metil-6-(5-metil-2,5-diazabicciclo[2.2.1]heptan-2-il)piridin-3-il)pirimidin-2-amina;
 4-(4-(3-ciclopropilureido)fenil)-*N*-(5-metil-6-(5-metil-2,5-diazabicciclo[2.2.1]heptan-2-il)piridin-3-il)pirimidin-2-amina;
 4-(6-(2-(morfolin-4-il)acetamido)piridin-3-il)-*N*-(5-metil-6-(5-metil-2,5-diazabicciclo[2.2.1]heptan-2-il)piridin-3-il)pirimidin-2-amina;
 4-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-(5-metil-6-(5-metil-2,5-diazabicciclo[2.2.1]heptan-2-il)piridin-3-il)pirimidin-2-amina;
 4-(6-(acetamido)piridin-3-il)-*N*-(5-metil-6-(5-metil-2,5-diazabicciclo[2.2.1]heptan-2-il)piridin-3-il)pirimidin-2-amina;
 4-(6-(metilsulfonilamino)piridin-3-il)-*N*-(5-metil-6-(5-metil-2,5-diazabicciclo[2.2.1]heptan-2-il)piridin-3-il)pirimidin-2-amina;
 4-(2-(dimetilamino)tiazol-4-il)-*N*-(6-(5-metil-2,5-diazabicciclo[2.2.1]heptan-2-il)piridin-3-il)pirimidin-2-amina;
 4-(5-(morfolin-4-il)pirazin-2-il)-*N*-(6-(5-metil-2,5-diazabicciclo[2.2.1]heptan-2-il)piridin-3-il)pirimidin-2-amina;
 4-(1-(piridin-4-il)-1*H*-indol-5-il)-*N*-(5-metil-6-(5-metil-2,5-diazabicciclo[2.2.1]heptan-2-il)piridin-3-il)pirimidin-2-amina;
 y
 4-(6-(2-oxa-5-azabicciclo[2.2.1]heptan-5-il)piridin-3-il)-*N*-(5-metil-6-(5-metil-2,5-diazabicciclo[2.2.1]heptan-2-il)piridin-3-il)pirimidin-2-amina.

Se entiende que las diversas realizaciones de los compuestos de la invención, como se ha expuesto anteriormente, no abarcan compuestos que se divulguen específicamente en publicaciones anteriores, incluyendo revistas científicas, patentes y solicitudes de patente publicadas.

- 5 Otro aspecto de la invención son composiciones farmacéuticas que comprenden un excipiente farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención, como se ha expuesto anteriormente en el Sumario de la Invención, en forma de un estereoisómero aislado o una mezcla de los mismos, o en forma de una de sus sales farmacéuticamente aceptables. En particular, algunas realizaciones de las composiciones farmacéuticamente aceptables de la invención comprenden un excipiente farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente eficaz de una realización de un compuesto de fórmula (Ia), tal como se ha expuesto anteriormente.

- Otro aspecto de la invención son compuestos para su uso en un método para tratar enfermedades o afecciones asociadas con la actividad de JAK2 en un mamífero utilizando los compuestos y las composiciones farmacéuticas de la invención. Una realización de los compuestos para su uso en los métodos de la invención divulgados en el presente documento es la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (Ia), como se ha expuesto anteriormente, a un mamífero, preferentemente un ser humano, que lo necesite. Otra realización de los compuestos para su uso en los métodos de la invención divulgados en el presente documento son métodos para tratar las enfermedades o afecciones asociadas con la actividad de JAK2 en un mamífero en donde la enfermedad o afección es leucemia, linfoma, mieloma múltiple, rechazo de trasplantes, aplicaciones de trasplante de médula ósea, enfermedades autoinmunes, inflamación, trastornos mieloproliferativos, trastorno de policitemia vera, trastorno de trombocitopenia esencial y mielofibrosis primaria.

- Se entiende que cualquier realización de los compuestos de la invención, como se ha expuesto anteriormente, y cualquier sustituyente específico expuesto en el presente documento para un particular n, m, R¹, R², R³, R⁴, R⁵ o Y en los compuestos de la invención, como se ha expuesto anteriormente, pueden combinarse independientemente con otras realizaciones y/o sustituyentes de compuestos de la invención para formar realizaciones de la invención no expuestas específicamente anteriormente. Además, en caso de que se enumere una lista de sustituyentes para cualquier grupo R o Y particular en una realización y/o reivindicación particular, se entiende que cada sustituyente individual puede eliminarse de la realización y/o reivindicación particular y que se considerara el resto de la lista de sustituyentes como dentro del alcance de la invención.

- Las realizaciones específicas de la invención se describen en más detalle a continuación en las secciones siguientes.

35 UTILIDAD Y PRUEBA DE LOS COMPUESTOS DE LA INVENCION

- La presente invención proporciona compuestos de pirimidin-2-amina o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, tal como se ha descrito anteriormente en el sumario de la invención, para su uso en el tratamiento de enfermedades o afecciones tal como se describen en el presente documento. La presente invención proporciona además el uso de los compuestos de la presente invención en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades o afecciones en las que pueda ser terapéuticamente útil usar como diana la ruta de JAK o la inhibición de las JAK cinasas, particularmente de JAK2. Estas incluyen enfermedades o afecciones donde está implicada la función de los linfocitos, macrófagos o mastocitos. Por consiguiente, las enfermedades o afecciones asociadas con la actividad de JAK2, en particular, son enfermedades o afecciones en las que el uso como diana de la ruta de JAK o la inhibición de las JAK cinasas, en particular de JAK2, puede ser terapéuticamente útil e incluyen, leucemia, linfoma, mieloma múltiple, rechazo de trasplantes (por ejemplo, rechazo de trasplante de islotes pancreáticos), afecciones por trasplante de médula ósea (por ejemplo, enfermedad de injerto contra hospedador), enfermedades autoinmunitarias (por ejemplo, artritis reumatoide), inflamación (por ejemplo, asma, etc.), trastornos mieloproliferativos (TMP) (por ejemplo, policitemia vera (PV), trombocitopenia esencial (TE) y mielofibrosis primaria (MFP)), y otras enfermedades o afecciones tal como se describen en más detalle en el presente documento o que el experto en la materia sabe que están asociadas con la actividad de JAK2.

- Tal como se ha indicado anteriormente, pueden tratarse numerosas enfermedades usando los compuestos de la invención, o sales farmacéuticamente aceptable de los mismos, y composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Tal como se sobreentiende en la técnica, "tratamiento" es una estrategia para obtener resultados beneficiosos o deseados, incluyendo resultados clínicos. Para los propósitos de esta invención, los resultados beneficiosos o deseados incluyen uno o más de: alivio o mejora de uno o más síntomas; reducción del alcance de una afección, incluyendo una enfermedad; estabilización (es decir, no empeoramiento) de del estado de una afección, incluyendo enfermedades; prevención de la diseminación de una enfermedad; retraso o ralentización de una afección, incluyendo la progresión de una enfermedad; mejora o alivio de la afección, incluyendo patologías; y remisión (ya sea parcial o total); en cada caso, sea o no detectable. Se prefieren compuestos que sean potentes y que puedan administrarse localmente a dosis muy bajas, de este modo minimizando los efectos adversos sistémicos.

- Los compuestos de la invención, o sales farmacéuticamente aceptable de los mismos, descritos en el presente

documento son inhibidores potentes y selectivos de las JAK cinasas, y son particularmente selectivos para las rutas de señalización de citocinas que contienen JAK2. 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 efectuadas por dichas cascadas de señalización. Por ejemplo, en una realización, los compuestos pueden usarse para inhibir una JAK cinasa, ya sea *in vitro* o *in vivo*, en virtualmente cualquier tipo celular que expresa a la JAK cinasa.

En células hematopoyéticas en las que se expresa una JAK cinasa, los compuestos de la invención pueden usarse para regular las cascadas de transducción de señales en las que está implicada la JAK cinasa, particularmente JAK2. Dichas cascadas de transducción de señales dependientes de JAK incluyen, pero sin limitación, las cascadas de señalización de una amplia variedad de receptores de citocinas, incluyendo aquellos activados por la hormona del crecimiento, eritropoyetina, prolactina, factor estimulador de las colonias de granulocitos (G-CSF), factor estimulador de las colonias de macrófagos, factor neurotrófico ciliar, factor inhibir de leucemia, oncostatina M, interferón- γ , trombopoyetina, leptina, IL-3, IL-5, IL-6, IL-11, IL-12 y algunas cascadas de señalización de receptor acoplado a proteína G (GPCR) (angiotensina II, bradiquinina, endotelina, factor activador de plaquetas, hormona estimulante de α -melanocitos, isoproterenol, y fenilefrina). 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, la activación de la ruta de MAPK y AKT, la proliferación celular mediada por IL-3, etc.

De manera importante, los compuestos pueden usarse para inhibir las JAK cinasas *in vivo* como estrategia terapéutica hacia el tratamiento o la prevención de enfermedades o afecciones mediadas, ya sea totalmente o en parte, por una actividad de JAK cinasa (citadas en el presente documento como "enfermedades o afecciones mediadas por JAK cinasa"). Los ejemplos no limitantes de enfermedades o afecciones mediadas por JAK cinasa que pueden tratarse o prevenirse con los compuestos de la invención o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, incluyen alergias; asma; enfermedades autoinmunitarias, tales como rechazo de trasplantes (por ejemplo, riñón, corazón, pulmón, de hígado, páncreas, piel; reacción de hospedador contra injertos (HVGR), reacción de injerto contra hospedador (GVHR) 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, hipertensión pulmonar primaria e hipertensión arterial pulmonar, y reacciones de hipersensibilidad de tipo IV sólidas retrasadas; y neoplasias hematológicas, tales como leucemia y linfomas. Los compuestos de la invención también pueden usarse para el tratamiento de la obesidad, ya que en los animales obesos, las rutas de JAK2/STAT y MAP cinasa están sobreactivadas en respuesta a la insulina.

También se describe un método para inhibir una actividad de una JAK cinasa, que comprende poner en contacto una JAK cinasa con una cantidad de un compuesto eficaz para inhibir una actividad de la JAK cinasa en donde el compuesto se selecciona entre los compuestos de la presente invención o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. En determinadas realizaciones de los métodos descritos en el presente documento, el método se realiza *in vivo*. En determinadas realizaciones de los métodos descritos en el presente documento, el método se realiza *in vitro*.

En ciertas realizaciones de los métodos, el compuesto se administra a un sujeto que padece una enfermedad autoinmunitaria mediada por células T. En algunas otras realizaciones, el sujeto es un receptor de trasplante que padece o tiene predisposición a padecer un rechazo de trasplante de aloinjertos. En algunas otras realizaciones, el compuesto se administra a un sujeto que padece o que tiene predisposición a desarrollar una reacción de hipersensibilidad de tipo IV.

También se describe un método para inhibir una actividad de una JAK cinasa, que comprende poner en contacto *in vitro* una JAK2 cinasa con una cantidad de un compuesto eficaz para inhibir una actividad de la JAK cinasa en donde el compuesto se selecciona entre los compuestos de la presente invención o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En una realización específica, los compuestos de la invención o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden usarse para tratar y/o prevenir el rechazo en receptores de trasplantes de órganos y/o tejidos (es decir, tratar y/o prevenir el rechazo de aloinjertos). Los aloinjertos pueden rechazarse mediante una reacción inmunitaria mediada por células o humoral del receptor contra los antígenos del trasplante (histocompatibilidad) presentes en las membranas de las células del donante. 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.

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.

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, HVGR o GVHR) son 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.

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.

Ya que las JAK cinasas desempeñan un papel crítico en la activación de células T, los compuestos de pirimidin-2-amina o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos descritas en el presente documento pueden usarse para tratar y/o prevenir 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 HVGR o GVHR. Los compuestos de pirimidin-2-amina también pueden usarse para tratar y/o prevenir el rechazo crónico en receptores de trasplantes, y en particular en receptores de trasplante renal.

La presente invención también proporciona un compuesto para su uso en un método para tratar una enfermedad autoinmunitaria mediada por células T, que comprende administrar a un paciente que padece dicha enfermedad autoinmunitaria una cantidad de un compuesto eficaz para tratar la enfermedad autoinmunitaria en donde el compuesto se selecciona entre los compuestos de la invención o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. En determinadas realizaciones de los métodos, la enfermedad autoinmunitaria es esclerosis múltiple (EM), psoriasis, o síndrome de Sjögren.

La terapia usando los compuestos de pirimidin-2-amina o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos descritas en el presente documento puede aplicarse sola, o puede aplicarse en combinación con o como ajunto a otros tratamientos inmunosupresores comunes, tales 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 2006 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 de Abbott 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).

Además, los compuestos de pirimidin-2-amina de la invención pueden administrarse en combinación o como adjunto con un inhibidor de una Syk cinasa. La Syk cinasa es una tirosina cinasa que se sabe que desempeña un papel crítico en la señalización del receptor Fc γ , así como en otras cascadas de señalización, tales como aquellas que implican la señalización del receptor de células B (Turner et al., (2000), Immunology Today 21:148-154) y las integrinas beta (1), beta (2) y beta (3) en neutrófilos (Mocsavi et al., (2002), Immunity 16:547-558). Por ejemplo, La Syk cinasa desempeña un papel central en la señalización del receptor de IgE de alta afinidad en mastocitos que da lugar a la activación y consiguiente liberación de múltiples mediadores químicos que desencadenan los ataques alérgicos. Sin embargo, a diferencia de las JAK cinasas, que ayudan a regular las rutas implicadas en las reacciones de hipersensibilidad retrasada o de tipo IV mediadas por células, la Syk cinasa ayuda a regular las rutas implicadas en las reacciones de hipersensibilidad inmediatas mediadas por IgE de tipo I. Determinados compuestos que afectan a la ruta de Syk pueden o no afectar a las rutas de JAK.

Se describen compuestos inhibidores de Syk adecuados, por ejemplo, en la Solicitud de Patente de los Estados Unidos, con n.º de serie 10/355.543, presentada el 31 de enero de 2003 (publicación n.º 2004/0029902); Solicitud de Patente Publicada PCT n.º WO 03/063794; la Solicitud de Patente de los Estados Unidos, con n.º de serie 10/631.029, presentada el 29 de julio de 2003; Solicitud de Patente Publicada PCT n.º WO 2004/014382; la Solicitud de Patente de los Estados Unidos, con n.º de serie 10/903.263, presentada el 30 de julio de 2004; Solicitud de Patente Publicada PCT n.º WO 2005/016893; la Solicitud de Patente de los Estados Unidos, con n.º de serie 10/903.870, presentada el 30 de julio de 2004; la Solicitud de Patente PCT n.º PCT/US2004/24920, presentada el 30 de julio de 2004; la Solicitud de Patente de los Estados Unidos, con n.º de serie 60/630.808, presentada el 24 de noviembre de 2004; la Solicitud de Patente de los Estados Unidos, con n.º de serie 60/645.424, presentada el 19 de enero de 2005; y la Solicitud de Patente de los Estados Unidos, con n.º de serie 60/654.620, presentada el 18 de febrero de 2005. La pirimidin-2-amina descrita en el presente documento y los compuestos inhibidores de Syk podrían usarse solos, o en combinación con uno o más tratamientos convencionales para el rechazo de trasplantes, como se ha descrito anteriormente.

Además, los compuestos de pirimidin-2-amina de la invención, o sales farmacéuticamente aceptable de los mismos, pueden usarse para tratar o prevenir enfermedades o afecciones en pacientes que o bien inicialmente no responden (son resistentes), o bien se vuelven insensibles al tratamiento con un compuesto inhibidor de Syk, o a uno de los otros tratamientos actuales para la enfermedad particular. Los compuestos de pirimidin-2-amina de la invención, o sales farmacéuticamente aceptable de los mismos, también podrían usarse en combinación con compuestos inhibidores de Syk en pacientes que son resistentes o insensibles a compuestos para Syk. Los compuestos inhibidores de Syk con los que pueden administrarse los compuestos de pirimidin-2-amina de la invención o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos se han proporcionado anteriormente.

La presente invención también proporciona un compuesto para su uso en un método para tratar una enfermedad autoinmunitaria mediada por células T, que comprende administrar a un paciente que padece dicha enfermedad autoinmunitaria una cantidad de un compuesto eficaz para tratar la enfermedad autoinmunitaria en donde el compuesto se selecciona entre los compuestos de la invención tal como se han descrito en el presente documento o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, y el compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo se administra en combinación con, o como adjunto a, un compuesto que inhibe a Syk cinasa con un CI₅₀ en el intervalo de al menos 10 μ M.

La presente invención también proporciona un compuesto para su uso en un método para tratar o prevenir el rechazo de trasplantes de aloinjertos en un receptor de trasplantes, que comprende administrar al receptor de trasplantes una cantidad de un compuesto eficaz para tratar o prevenir el rechazo en donde el compuesto se selecciona entre los compuestos de la invención, o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, tal como se describen en el presente documento. En una realización adicional, el compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable, se administra a un tejido o a un órgano antes de trasplantar el tejido u órgano en el receptor del trasplante.

La presente invención también proporciona un compuesto para su uso en un método para tratar o prevenir el rechazo de trasplantes de aloinjertos en un receptor de trasplantes, en el que el rechazo es rechazo agudo, que comprende administrar al receptor de trasplantes una cantidad de un compuesto eficaz para tratar o prevenir el rechazo en donde el compuesto se selecciona entre los compuestos de la invención, o las sales farmacéuticamente

aceptables de los mismos.

5 La presente invención también proporciona un compuesto para su uso en un método para tratar o prevenir el rechazo de trasplantes de aloinjertos en un receptor de trasplantes, en el que el rechazo es rechazo crónico, que comprende administrar al receptor de trasplantes una cantidad de un compuesto eficaz para tratar o prevenir el rechazo en donde el compuesto se selecciona entre los compuestos de la invención, o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, tal como se describen en el presente documento.

10 La presente invención también proporciona un compuesto para su uso en un método para tratar o prevenir el rechazo de trasplantes de aloinjertos en un receptor de trasplantes, en el que el rechazo está mediado por HVGR o GVHR, que comprende administrar al receptor de trasplantes una cantidad de un compuesto eficaz para tratar o prevenir el rechazo en donde el compuesto se selecciona entre los compuestos de la presente invención, o las sales farmacéuticamente aceptable de los mismos, tal como se describen en el presente documento.

15 La presente invención también proporciona un compuesto para su uso en un método para tratar o prevenir el rechazo de trasplantes de aloinjertos en un receptor de trasplantes, en el que el trasplante de aloinjertos se selecciona entre un riñón, un corazón, un hígado y un pulmón, que comprende administrar al receptor de trasplantes una cantidad de un compuesto eficaz para tratar o prevenir el rechazo en donde el compuesto se selecciona entre los compuestos de la presente invención, o las sales farmacéuticamente aceptable de los mismos, tal como se describen en el presente documento.

20 La presente invención también proporciona un compuesto para su uso en un método para tratar o prevenir el rechazo de trasplantes de aloinjertos en un receptor de trasplantes, en el que el trasplante de aloinjertos se selecciona entre un riñón, un corazón, un hígado y un pulmón, que comprende administrar al receptor de trasplantes una cantidad de un compuesto eficaz para tratar o prevenir el rechazo en donde el compuesto se selecciona entre los compuestos de la invención, o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, tal como se describe en el presente documento, en el que el compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable se administra en combinación con, o como adjunto a, otro inmunosupresor.

30 La presente invención también proporciona un compuesto para su uso en un método para tratar o prevenir el rechazo de trasplantes de aloinjertos en un receptor de trasplantes, en el que el trasplante de aloinjertos se selecciona entre un riñón, un corazón, un hígado y un pulmón, que comprende administrar al receptor de trasplantes una cantidad de un compuesto eficaz para tratar o prevenir el rechazo en donde el compuesto se selecciona entre los compuestos de la invención, o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, tal como se describe en el presente documento, en el que el compuesto o las sales farmacéuticamente aceptables se administran en combinación con, o como adjunto a, otro inmunosupresor, en el que el inmunosupresor se selecciona entre ciclosporina, tacrolimus, sirolimus, un inhibidor de IMPDH, micofenolato, micofenolato mofetilo, un anticuerpo anti-células T y OKT3.

40 Los compuestos de pirimidin-2-amina de la invención, o sales farmacéuticamente aceptable de los mismos, descritas en el presente documento son moderadores de citocinas de la señalización de IL-4. En consecuencia, los compuestos de pirimidin-2-amina de la invención, o sales farmacéuticamente aceptable de los mismos, pueden frenar la respuesta de las reacciones de hipersensibilidad de tipo I. Por lo tanto, en una realización específica, los compuestos de pirimidin-2-amina de la invención, o sales farmacéuticamente aceptable de los mismos, podrían usarse para tratar dichas reacciones, y por lo tanto las enfermedades asociadas con, mediadas por o causadas por dichas reacciones de hipersensibilidad (por ejemplo, alergias), de manera profiláctica. Por ejemplo, un paciente alérgico podría tomar uno o más de los compuestos selectivos de JAK descritos en el presente documento antes de una exposición esperada a alérgenos para retrasar la aparición o el progreso, o eliminar completamente, una respuesta alérgica.

50 Cuando se usan para tratar o prevenir dichas enfermedades, los compuestos de pirimidin-2-amina de la invención, o sales farmacéuticamente aceptable de los mismos, pueden administrarse e manera individual, en forma de mezclas de uno o más compuestos de pirimidin-2-amina o sales farmacéuticamente aceptable de los mismos, o en mezcla o combinación con otros agentes útiles para tratar dichas enfermedades y/o los síntomas asociados con dichas enfermedades. Los compuestos de pirimidin-2-amina, o las sales farmacéuticamente aceptable de los mismos, también 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 5-lipooxigenasa (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 ciclooxigenasa (COX), metotrexato, fármacos anti-TNF, retuxina, inhibidores de PD4, inhibidores de p38, inhibidores de PDE4, y antihistamínicos, por nombrar solo algunos. Los compuestos de pirimidin-2-amina, o las sales farmacéuticamente aceptable de los mismos, pueden administrarse tal cual, o en forma de profármacos o en forma de composiciones farmacéuticas que comprenden un principio activo.

65 La presente invención también proporciona un compuesto para su uso en un método para tratar o prevenir una reacción de hipersensibilidad de tipo IV, que comprende administrar a un sujeto una cantidad de un compuesto

eficaz para tratar o prevenir la reacción de hipersensibilidad en donde el compuesto se selecciona entre los compuestos de la presente invención, o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, tal como se describen en el presente documento.

5 La presente invención también proporciona un compuesto para su uso en un método para tratar o prevenir una reacción de hipersensibilidad de tipo IV, que se practica de manera profiláctica, que comprende administrar a un sujeto una cantidad de un compuesto eficaz para tratar o prevenir la reacción de hipersensibilidad en donde el compuesto se selecciona entre los compuestos de la presente invención, o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, tal como se describe en el presente documento, y se administra antes de la exposición a un alérgeno.

La presente invención también proporciona un método *in vitro* para inhibir una cascada de transducción de señales en la que está implicada JAK2, que comprende poner en contacto una célula que expresa un receptor implicado en dicha cascada de señalización con un compuesto en donde el compuesto se selecciona entre los compuestos de la presente invención o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, tal como se describen en el presente documento.

En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto para su uso en un método para tratar o prevenir una enfermedad mediada por JAK cinasa, que comprende administrar a un sujeto una cantidad de compuesto eficaz para tratar o prevenir la enfermedad mediada por JAK cinasa en donde el compuesto se selecciona entre los compuestos de la presente invención, o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, tal como se describen en el presente documento.

Asimismo, la presente invención proporciona un compuesto para su uso en un método para tratar o prevenir una enfermedad mediada por JAK cinasa, en el que la enfermedad mediada por JAK es HVGR o GVHR, que comprende administrar a un sujeto una cantidad de compuesto eficaz para tratar o prevenir la enfermedad mediada por JAK cinasa en donde el compuesto se selecciona entre los compuestos de la invención, o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, tal como se describen en el presente documento.

Asimismo, la presente invención proporciona un compuesto para su uso en un método para tratar o prevenir una enfermedad mediada por JAK cinasa, en el que la enfermedad mediada por JAK es rechazo agudo de aloinjertos, que comprende administrar a un sujeto una cantidad de compuesto eficaz para tratar o prevenir la enfermedad mediada por JAK cinasa en donde el compuesto se selecciona entre los compuestos de la invención, o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, tal como se describen en el presente documento.

Asimismo, la presente invención proporciona un compuesto para su uso en un método para tratar o prevenir una enfermedad mediada por JAK cinasa, en el que la enfermedad mediada por JAK es rechazo crónico de aloinjertos, que comprende administrar a un sujeto una cantidad de compuesto eficaz para tratar o prevenir la enfermedad mediada por JAK cinasa en donde el compuesto se selecciona entre los compuestos de la invención, o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, tal como se describen en el presente documento.

Los compuestos activos de la invención, o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, inhiben típicamente la ruta de JAK/Stat. La actividad de un compuesto específico como inhibidor de una JAK cinasa puede evaluarse *in vitro* o *in vivo*. En algunas realizaciones, la actividad de un compuesto específico puede evaluarse en un ensayo celular. Los ensayos adecuados incluyen ensayos que determinan la inhibición de la actividad de fosforilación o de la actividad de ATPasa de una JAK cinasa. Por lo tanto, se dice que un compuesto inhibe una actividad de una JAK cinasa si inhibe la actividad de fosforilación o de ATPasa de una JAK cinasa con una IC_{50} de aproximadamente 20 μM o menos.

Un medio para ensayar dicha inhibición es la detección del efecto de los compuestos de pirimidin-2-amina en la regulación positiva de los productos génicos aguas abajo. En el ensayo Ramos/IL4, se estimulan células B con la citocina interleucina-4 (IL-4) dando lugar a la activación de la ruta de JAK/stat mediante la fosforilación de las cinasas de la familia de JAK, JAK1 y JAK3, que a su vez fosforilan y activan al factor de transcripción Stat-6. Uno de los genes regulados positivamente por Stat-6 activada es el receptor de IgE de baja afinidad, CD23. Para estudiar el efecto de los inhibidores (por ejemplo, los compuestos de pirimidin-2-amina descritos en el presente documento) en las JAK1 y JAK3 cinasas, se estimulan células B Ramos humanas con IL-4 humana. De veinte a 24 horas después de la estimulación, las células se tiñen respecto de la regulación positiva de CD23 usando citometría de flujo (FACS). Una reducción de la cantidad de CD23 presente en comparación con las condiciones de control indica que el compuesto de ensayo inhibe de manera activa la ruta de JAK cinasa. Un ensayo ilustrativo de este tipo se describe en más detalle en los ejemplos biológicos descritos más adelante.

La actividad biológica de los compuestos de la invención puede caracterizarse adicionalmente ensayando el efecto de los compuestos de pirimidin-2-amina descritos en el presente documento en la respuesta proliferativa de células T humanas primarias. En este ensayo, las células T humanas procedentes de sangre periférica y preactivadas mediante la estimulación del receptor de células T y de CD28, proliferan en cultivo en respuesta a la citocina interleucina-2 (IL-2). Esta respuesta proliferativa es dependiente de la activación de las tirosina cinasas JAK1 y

JAK3, que fosforilan y activan el factor de transcripción Stat-5. Las células T humanas primarias se incuban con los compuestos de pirimidin-2-amina en presencia de IL-2 durante 72 horas y al final del ensayo, se miden las concentraciones de ATP intracelular para evaluar la viabilidad celular. Una reducción en la proliferación celular en comparación con las condiciones de control es indicativa de la inhibición de la ruta de JAK cinasa. Un ensayo ilustrativo de este tipo se describe en más detalle en los ejemplos biológicos descritos más adelante.

Además, puede caracterizarse la actividad biológica de los compuestos de la invención ensayando el efecto de los compuestos de pirimidin-2-amina descritos en el presente documento en células de epitelio pulmonar A549 y en células U937. Las células de epitelio pulmonar A549 y las células U937 regulan positivamente la expresión superficial de ICAM-1 (CD54) en respuesta a una diversidad de diferentes estímulos. Por lo tanto, usando como lectura la expresión de ICAM-1, pueden evaluarse los efectos del compuesto de ensayo en diferentes rutas de señalización en el mismo tipo celular. La estimulación con IL-1 β a través del receptor de IL-1 β activa la ruta de TRAF6 / NF κ B dando como resultado la regulación positiva de ICAM-1. IFN γ induce la regulación positiva de ICAM-1 a través de la activación de la ruta de JAK1/JAK2. Puede cuantificarse la regulación positiva de ICAM-1 mediante citometría de flujo a lo largo de una curva de dosis de compuesto y se calculan los valores de la CE₅₀. Un ensayo ilustrativo de este tipo se describe en más detalle en los ejemplos biológicos descritos más adelante.

Los compuestos biológicamente activos de la invención, o las sales farmacéuticamente aceptable de los mismos, inhiben generalmente a la ruta de JAK cinasa con una CI₅₀ en el intervalo de aproximadamente 1 mM o menos, según se mide en los ensayos descritos en el presente documento. Por supuesto, los expertos en la materia apreciarán que los compuestos que muestran CI₅₀ menores, por ejemplo del orden de 100 μ M, 75 μ M, 50 μ M, 40 μ M, 30 μ M, 20 μ M, 15 μ M, 10 μ M, 5 μ M, 1 μ M, 500 nM, 100 nM, 10 nM, 1 nM, o incluso menores, pueden ser particularmente útiles en aplicaciones terapéuticas. En los casos donde se desea actividad específica para un tipo celular particular, puede ensayarse la actividad del compuesto con el tipo celular deseado y contra-explorarse respecto de la falta de actividad contra otros tipos celulares. El grado de "inactividad" deseado en dichas contra-exploraciones, o la proporción deseada de actividad frente a inactividad pueden variar debido a diferentes situaciones, y pueden seleccionarse por el usuario.

Los compuestos activos de pirimidin-2-amina de la invención, o las sales farmacéuticamente aceptable de los mismos, también inhiben típicamente la expresión de CD23 estimulada por IL-4 en células B con una CI₅₀ en el intervalo de aproximadamente o menos, típicamente en el intervalo de aproximadamente 10 μ M, 1 μ M, 500 nM, 100 nM, 10 nM, 1 nM, o incluso menor. Un ensayo adecuado que puede usarse es el ensayo descrito en el ejemplo biológico 1 descrito más adelante, titulado "Ensayo para línea de células B Ramos estimuladas con IL-4". En determinadas realizaciones, los compuestos activos de pirimidin-2-amina de la invención tienen una CI₅₀ menor de o igual a 5 μ M, mayor de 5 μ M pero menor de 20 μ M, mayor de 20 μ M, o mayor de 20 μ M pero menor de 50 μ M en el ensayo descrito en el ejemplo biológico 1.

Además, los compuestos activos de pirimidin-2-amina de la invención, o las sales farmacéuticamente aceptable de los mismos, también inhiben típicamente la actividad de células T humanas primarias con una CI₅₀ en el intervalo de aproximadamente 20 μ M o menos, típicamente en el intervalo de aproximadamente 10 μ M, 1 μ M, 500 nM, 100 nM, 10 nM, 1 nM, o incluso menor. La CI₅₀ frente a células T primarias humanas puede determinarse en un ensayo *in vitro* convencional con células T primarias humanas aisladas. Un ensayo adecuado que puede usarse es el ensayo descrito en el ejemplo biológico 2 más adelante, titulado "Ensayo de proliferación de células T humanas primarias estimuladas con IL-2". En determinadas realizaciones, los compuestos activos de pirimidin-2-amina tienen una CI₅₀ menor de o igual a 5 μ M, mayor de 5 μ M pero menor de 20 μ M, mayor de 20 μ M, o mayor de 20 μ M pero menor de 50 μ M en el ensayo descrito en el ejemplo biológico 2.

Los compuestos activos de pirimidin-2-amina de la invención, o las sales farmacéuticamente aceptable de los mismos, también inhiben típicamente la expresión de ICAM1 (CD54) inducida por exposición IFN γ en células U937 o A549 con una CI₅₀ en el intervalo de aproximadamente 20 μ M o menos, típicamente en el intervalo de aproximadamente 10 μ M, 1 μ M, 500 nM, 100 nM, 10 nM, 1 nM, o incluso menor. La CI₅₀ contra la expresión de ICAM (CD54) en células estimuladas con IFN γ puede determinarse en un ensayo celular funcional con una línea celular aislada de A549 o U937. Los ensayos adecuados que pueden usarse son los ensayos descritos en los ejemplos biológicos 5 y 6 más adelante, titulados "Línea epitelial A549 estimulada con IFN γ ", y "Ensayo FACS de ICAM1 con IFN γ en U937", respectivamente. En determinadas realizaciones, los compuestos activos de pirimidin-2-amina tienen una CI₅₀ menor de o igual a 20 μ M, mayor de 20 μ M, o mayor de 20 μ M pero menor de 50 μ M en los ensayos descritos en el ejemplo biológico 5 o el ejemplo biológico 6.

Para los fines de la presente invención, la expresión "trastorno proliferativo celular" se refiere a un trastorno caracterizado por la proliferación anormal de células. Un trastorno proliferativo celular no implica limitación alguna respecto de la velocidad de crecimiento celular, sino que simplemente indica la pérdida de los controles normales que afectan al crecimiento y la división celular. Por lo tanto, en algunas realizaciones, las células de un trastorno proliferativo celular pueden tener las mismas velocidades de división celular que las células normales, pero no responden a las señales que limitan dicho crecimiento. Dentro del ámbito de un "trastorno proliferativo celular" se encuentra una neoplasia o tumor, que es un crecimiento anormal de tejido. El cáncer se refiere a cualquiera de las diversas neoplasias caracterizadas por la proliferación de células que tienen la capacidad de invadir el tejido

circundante y/o de metastatizar a nuevos sitios de colonización.

Por consiguiente, los trastornos proliferativos celulares tratables con los compuestos de la invención, o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, se refieren a cualquier trastorno caracterizado por una proliferación celular aberrante. Estos incluyen diversos tumores y cánceres, ya sean benignos o malignos, metastásicos o no metastásicos. Los trastornos proliferativos celulares incluyen una diversidad de cánceres, incluyendo, entre otros, cáncer de lengua, boca, faringe, esófago, estómago, intestino delgado, colon, recto, de ano, hígado, vesícula biliar, páncreas, de laringe, de pulmón y bronquios, huesos y articulaciones, incluyendo sarcoma sinovial y osteosarcoma, melanomas, incluyendo carcinoma de células basales, carcinoma escamoso, cáncer de mama, cuello de útero, endometrio, ovario, vulva, vagina, próstata, testículo, pene, vejiga urinaria, riñón y pelvis renal, uréter, ojo, cerebro, incluyendo glioma, glioblastoma, astrocitoma, neuroblastoma, meduloblastoma, y de tiroides. Por ejemplo, los trastornos proliferativos celulares tratables con los compuestos de la invención, o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, incluyen, pero sin limitación, los siguientes:

- a) trastornos proliferativos de mama, que incluyen, carcinoma ductal invasivo, carcinoma lobular invasivo, carcinoma ductal, carcinoma lobular *in situ* y cáncer de mama metastásico;
- b) trastornos proliferativos de la piel, que incluyen, carcinoma de células basales, carcinoma de células escamosas, melanoma maligno y sarcoma de Kaposi;
- c) trastornos proliferativos del tracto respiratorio, que incluyen, carcinoma microcítico y no microcítico de pulmón, adenoma bronquial, blastoma pleuropulmonar y mesotelioma maligno;
- d) trastornos proliferativos del cerebro, que incluyen, glioma del tallo cerebral e hipotalámico, astrocitoma cerebral y cerebral, meduloblastoma, tumores ependimales, meningiomas oligodendrogiales y tumores neuroectodérmicos y pineales;
- e) trastornos proliferativos de los órganos reproductivos masculinos, que incluyen cáncer de próstata, cáncer testicular y cáncer de pene;
- f) trastornos proliferativos de los órganos reproductivos femeninos, que incluyen, cáncer de útero (endometrial), cáncer de cuello de útero, ovárico, vaginal y vulvar, sarcoma uterino y tumor de células germinales ováricas;
- g) trastornos proliferativos del tracto digestivo, que incluyen, cáncer anal, de colon, esofágico, de vesícula biliar, estómago (gástrico), pancreático, cáncer pancreático de células de islote, rectal, cánceres de intestino delgado y de las glándulas salivales;
- h) trastornos proliferativos del hígado, que incluyen, carcinoma hepatocelular, colangiocarcinoma, colangiocarcinoma hepatocelular mixto, cáncer hepático primario y cáncer hepático metastásico;
- i) trastornos proliferativos del ojo, que incluyen, melanoma intraocular, retinoblastoma, y rhabdomyosarcoma;
- j) trastornos proliferativos de la cabeza y cuello, que incluyen, cánceres de laringe, hipofaringe, nasofaringe y orofaringe, y cáncer labial y oral, cáncer de cuello escamoso, cáncer metastásico del seno paranasal;
- k) trastornos proliferativos de células linfocíticas, que incluyen, diversos linfomas de células T y de células B, linfoma no de Hodgkin, linfoma cutáneo de células T, enfermedad de Hodgkin, y linfomas del sistema nervioso central;
- l) leucemias, que incluyen, leucemia mieloide aguda, leucemia linfoblástica aguda, leucemia linfocítica crónica, leucemia mielógena crónica, y tricoleucemia;
- m) trastornos proliferativos de la tiroides, que incluyen, cáncer de tiroides, timoma, timoma maligno, carcinomas medulares de tiroides, carcinomas papilares de tiroides, neoplasia endocrina múltiple de tipo 2A (MEN2A), feocromocitoma, adenomas paratiroides, neoplasia endocrina múltiple de tipo 2 B (MEN2B), carcinoma (FMTTC) y carcinoides tiroideos medulares familiares;
- n) trastornos proliferativos del tracto urinario, que incluyen, cáncer de vejiga;
- o) sarcomas, que incluyen, sarcoma de tejidos blandos, osteosarcoma, histiocitoma fibroso maligno, linfosarcoma, y rhabdomyosarcoma;
- p) trastornos proliferativos de los riñones, que incluyen, carcinoma de células renales, carcinoma de células claras del riñón; y adenocarcinoma de células renales;
- q) leucemia/linfoma linfoblástica de células B precursoras (leucemia linfoblástica aguda de células B precursoras), leucemia linfocítica crónica de células B/linfoma linfocítico de células pequeñas, leucemia prolinfocítica de células B, linfoma linfoplasmacítico, linfoma de células B de la zona marginal esplénica, tricoleucemia, mieloma/plasmacitoma de células plasmáticas, linfoma de células B de la zona marginal extranodal de tipo MALT, linfoma de células B de la zona marginal nodal, linfoma folicular, linfoma de células del manto, linfoma difuso de linfocitos B grandes, linfoma mediastinal de células B grandes, linfoma de efusión primaria y linfoma de Burkitt/leucemia de células de Burkitt;
- (r) linfoma/leucemia linfoblástica de células T precursoras (leucemia linfoblástica aguda de células T precursoras), leucemia prolinfocítica de células T, leucemia linfocítica granular de células T, leucemia agresiva de linfocitos citolíticos naturales, linfoma/leucemia de células T adultas (HTLV-1), linfoma de células NK/T extranodal, linfoma de células T de tipo enteropático de tipo nasal, linfoma hepatosplénico de linfocitos T gamma-delta, linfoma de células T subcutáneo similar a la paniculitis, micosis fungoide/síndrome de Sezary, linfoma anaplásico de células grandes, linfoma de células T/nulas, de tipo cutáneo primario, de células T periféricas, no caracterizado de otro modo, linfoma angioinmunoblástico de linfocitos T, linfoma anaplásico de células grandes, de células T/nulas y de tipo sistémico primario;
- (s) linfoma de Hodgkin predominante de linfocitos nodulares, linfoma de Hodgkin con esclerosis nodular (grados 1 y 2), linfoma de Hodgkin clásico rico en linfocitos, linfoma de Hodgkin con celularidad mixta, y linfoma de

Hodgkin con eliminación de linfocitos;

(t) leucemia mielógena (por ejemplo, positiva al cromosoma Philadelphia (t(9;22)(qq34;q11)), mieloma múltiple, leucemia neutrófila crónica, leucemia eosinofílica crónica/síndrome hipereosinofílico, mielofibrosis idiopática crónica, policitemia vera, trombocitopenia esencial, leucemia mielomonocítica crónica, leucemia mielógena crónica atípica, leucemia mielomonocítica juvenil, anemia refractaria con sideroblastos anillados y sin sideroblastos anillados, citopenia refractaria (síndrome mielodisplásico) con displasia multilineal, anemia refractaria (síndrome mielodisplásico) con blastosis, síndrome de 5q, y síndrome mielodisplásico con t(9;12)(q22;p12);

(u) AML con t(8;21)(q22;q22), AML1 (CBF-alfa)/ETO, leucemia promielocítica aguda (AML con t(15;17)(q22;q11-12) y variantes, PML/RAR-alfa), AML con eosinófilos de médula ósea anormales (inv(16)(p13q22) o t(16;16)(p13;q11), CBFb/MYH11X), y AML con anomalías 11q23 (MLL), AML mínimamente diferenciada, AML sin maduración, AML con maduración, leucemia mielomonocítica aguda, y leucemia monocítica aguda, leucemia eritroide aguda, leucemia megacariocítica aguda, y leucemia basófila aguda, y panmielosis aguda con mielofibrosis.

El efecto antiproliferativo de una terapia combinada de la invención puede evaluarse administrando el compuesto de la invención a una línea celular cultivada. En el contexto de un ensayo *in vitro*, la administración de un compuesto de la invención puede lograrse simplemente poniendo en contacto las células en cultivo con el compuesto en cantidades eficaces para inhibir la proliferación celular. Como alternativa, el efecto antiproliferativo de un compuesto de la invención puede evaluarse administrando el compuesto a un animal en un modelo *in vivo* aprobado para proliferación celular.

Los ejemplos de líneas celulares procedentes de tumores humanos y disponibles para su uso en los estudios *in vivo* incluyen, líneas celulares de leucemia (por ejemplo, CCRF-CEM, HL-60(TB), K-562, MOLT-4, RPM1-8226, SR, P388 y P388/ADR); líneas celulares de cáncer de pulmón no microcítico (por ejemplo, A549/ATCC, EKVX, HOP-62, HOP-92, NCI-H226, NCI-H23, NCI-H322M, NCI-H460, NCI-H522 y LXFL 529); líneas celulares de cáncer de pulmón microcítico (por ejemplo, DMS 114 y SHP-77); líneas celulares de cáncer de colon (por ejemplo, COLO 205, HCC-2998, HCT-116, HCT-15, HT29, KM12, SW-620, DLD-1 y KM20L2); líneas celulares de cáncer del sistema nervioso central (SNC) (por ejemplo, SF-268, SF-295, SF-539, SNB-19, SNB-75, U251, SNB-78 y XF 498); líneas celulares de melanoma (por ejemplo, LOX I MVI, MALME-3M, M14, SK-MEL-2, SK-MEL-28, SK-MEL-5, UACC-257, UACC-62, RPMI-7951 y M19-MEL); líneas celulares de cáncer de ovario (por ejemplo, IGROV1, OVCAR-3, OVCAR-4, OVCAR-5, OVCAR-8 y SK-OV-3); líneas celulares de cáncer renal (por ejemplo, 786-0, A498, ACHN, CAKI-1, RXF 393, SN12C, TK-10, UO-31, RXF-631 y SN12K1); líneas celulares de cáncer de próstata (por ejemplo, PC-3 y DU-145); líneas celulares de cáncer de mama (por ejemplo, MCF7, NCI/ADR-RES, MDA-MB-231/ATCC, HS 578T, MDA-MB-435, BT-549, T-47D y MDA-MB-468); y líneas celulares de cáncer de tiroides (por ejemplo, SK-N-SH).

En algunas realizaciones de la invención, el trastorno proliferativo celular tratado mediante los compuestos de la invención, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, es una neoplasia hematopoyética, que es el crecimiento aberrante de células del sistema hematopoyético. Las neoplasias malignas hematopoyéticas pueden tener su origen en células madre pluripotentes, células progenitoras multipotentes, células progenitoras oligopotentes dedicadas, células precursoras, y células diferenciadas terminalmente implicadas en la hematopoyesis. Se cree que algunas neoplasias malignas hematológicas surgen a partir de células madre hematopoyéticas, que tienen la capacidad de auto-renovarse. Por ejemplo, las células capaces de desarrollar subtipos específicos de leucemia mieloide aguda (AML) tras su trasplante muestran los marcadores de superficie celular de las células madre hematopoyéticas, lo que implica a las células hematopoyéticas como fuente de células leucémicas. Los blastos que no tienen un marcador celular característico de las células madre hematopoyéticas parecen ser incapaces de establecer tumores tras su trasplante (Blair et al., 1997, Blood 89:3104-3112). El origen en células madre de determinadas neoplasias malignas hematológicas también se apoya en la observación de que pueden observarse anomalías cromosómicas específicas asociadas con determinados tipos de leucemia en células normales del linaje hematopoyético, así como en blastos leucémicos. Por ejemplo, la translocación recíproca t(9q34;22q11) asociada con aproximadamente un 95% de las leucemias mielógenas crónicas parece estar presente en las células del linaje mieloide, eritroide, y linfoide, lo que sugiere que la aberración cromosómica se origina en células madre hematopoyéticas. Un subgrupo de células en determinados tipos de CML muestra el fenotipo de marcador celular de las células madre hematopoyéticas.

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

100:11842-9).

En algunas realizaciones de la invención, la neoplasia hematopoyética tratada mediante los compuestos de la invención, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, es una neoplasia linfóide, donde las células anormales proceden de y/o muestran el fenotipo característico de células del linaje linfóide. Las neoplasias linfoides pueden subdividirse en neoplasias de células B, neoplasias de células T y NK, y linfoma de Hodgkin. Las neoplasias de células B pueden subdividirse además en neoplasias de células B precursoras y en neoplasias de células B maduras/periféricas. Las neoplasias ilustrativas de células B son leucemia/linfoma linfoblástico de células B (leucemia linfoblástica aguda de células B precursoras), mientras que las neoplasias ilustrativas de células B maduras/periféricas son la leucemia linfocítica crónica de células B/linfoma linfocítico de células B pequeñas, leucemia prolinfocítica de células B, linfoma linfoplasmacítico, linfoma de células B de la zona marginal esplénica, tricoleucemia, mieloma/plasmacitoma de células plasmáticas, linfoma de células B de la zona marginal extranodal de tipo MALT, linfoma de células B de la zona marginal nodal, linfoma folicular, linfoma de células del manto, linfoma difuso de células B grandes, linfoma mediastinal de células B grandes, linfoma de efusión primaria, y linfoma de Burkitt/leucemia de células de Burkitt. Las neoplasias de células T y de células NK se subdividen además en neoplasias de células T precursoras y neoplasias de células T maduras (periféricas). La neoplasia ilustrativa de células T precursoras es linfoma/leucemia linfoblástica de células T precursoras (leucemia linfoblástica aguda de células T precursoras), mientras que las neoplasias ilustrativas de células T maduras (periféricas) son leucemia prolinfocítica de células T y leucemia linfocítica granular de células T, linfoma de células NK agresivo, linfoma/leucemia de células T adultas (HTLV-1), linfoma de células NK/T extranodal, linfoma de células T de tipo enteropático de tipo nasal, linfoma hepatosplénico de linfocitos T gamma-delta, linfoma de células T subcutáneo similar a la paniculitis, micosis fungoide/síndrome de Sezary, linfoma anaplásico de células grandes, linfoma de células T/nulas, de tipo cutáneo primario, de células T periféricas, no caracterizado de otro modo, linfoma angioinmunoblástico de linfocitos T, linfoma anaplásico de células grandes, de células T/nulas de tipo sistémico primario. El tercer miembro de las neoplasias linfoides es el linfoma de Hodgkin, también citado como enfermedad de Hodgkin. Los diagnósticos ilustrativos de esta clase que pueden tratarse con los compuestos de la invención, incluyen, entre otras, linfoma de Hodgkin predominante de linfocitos nodulares, y varias formas clásicas de la enfermedad de Hodgkin, cuyos miembros ilustrativos son el linfoma de Hodgkin con esclerosis nodular (grados 1 y 2), linfoma de Hodgkin clásico rico en linfocitos, linfoma de Hodgkin con celularidad mixta, y linfoma de Hodgkin con eliminación de linfocitos. En diversas realizaciones, puede tratarse cualquiera de las neoplasias linfoides que están asociadas con la actividad aberrante de JAK con los compuestos inhibidores de JAK.

En algunas realizaciones de la invención, la neoplasia hematopoyética tratada mediante los compuestos de la invención, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, es una neoplasia mielóide. Este grupo comprende una clase extensa de trastornos proliferativos celulares que implican o muestran el fenotipo característico de las células del linaje mielóide. Las neoplasias mieloides pueden subdividirse en enfermedades mieloproliferativas, enfermedades mielodisplásicas/mieloproliferativas, síndromes mielodisplásicos, y leucemias mieloides agudas. Las enfermedades mieloproliferativas ilustrativas son la leucemia mielógena crónica (por ejemplo, positiva al cromosoma Philadelphia (t(9;22)(qq34;q11)), leucemia neutrófila crónica, leucemia eosinofílica crónica/síndrome hipereosinofílico, mielofibrosis idiopática crónica, policitemia vera, y la trombocitopenia esencial. Las enfermedades mielodisplásicas/mieloproliferativas ilustrativas son la leucemia mielomonocítica crónica, leucemia mielógena crónica atípica, y la leucemia mielomonocítica juvenil. Los síndromes mielodisplásicos ejemplares son la anemia refractaria, son sideroblastos anillados y sin sideroblastos anillados, citopenia refractaria (síndrome mielodisplásico) con displasia multilinea, anemia refractaria (síndrome mielodisplásico) con blastosis, síndrome 5q, y síndrome mielodisplásico. En diversas realizaciones, puede tratarse cualquiera de las neoplasias mieloides que están asociadas con la actividad aberrante de JAK con los compuestos inhibidores de JAK.

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

Los modelos animales útiles para probar la eficacia de los compuestos para tratar o prevenir las diversas enfermedades o afecciones 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., (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 de 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 Chengelien et al., (2003), Science 302:875-878. Los modelos animales adecuados de policitemia vera, trombocitopenia esencial y mielofibrosis primaria se describen en Shimoda, (2008) Leukemia 22(1):87-95; Lacout, (2006) Blood 108(5):1652-60; y Wernig, (2006) Blood 107(11):4274-81.

COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS DE LA INVENCIÓN Y ADMINISTRACIÓN

La administración de los compuestos de la invención, o sus sales farmacéuticamente aceptables, en forma pura o en una composición farmacéutica adecuada, puede llevarse a cabo mediante cualquiera de los modos de administración aceptados para agentes que tengan utilidades similares. Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden prepararse combinando un compuesto de la invención con un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable adecuado, y pueden formularse en preparaciones en forma sólida, semisólida, líquida o gaseosa, tales como comprimidos, cápsulas, polvos, gránulos, pomadas, soluciones, supositorios, inyecciones, inhaladores, geles, microesferas y aerosoles. Las rutas de administración típicas de dichas composiciones farmacéuticas incluyen, oral, tópica, transdérmica, inhalación, parenteral, sublingual, bucal, rectal, vaginal, e intranasal. El término parenteral, tal como se usa en el presente documento, incluye inyecciones subcutáneas, inyección intravenosa, intramuscular o intraesternal o técnicas de infusión. Las composiciones farmacéuticas de la invención se formulan para permitir que los principios activos contenidos en las mismas estén biodisponibles tras la administración de la composición a un paciente. Las composiciones que se administrarán a un sujeto o paciente toman la forma de una o más unidades de dosificación donde, por ejemplo, un comprimido puede ser una unidad de dosificación individual, y un recipiente para un compuesto de la invención en forma de aerosol puede contener una diversidad de unidades de dosificación. Los métodos concretos para preparar dichas formas de dosificación son conocidos, o serán evidentes para los expertos en la materia; por ejemplo, véase Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20ª Edición (Philadelphia College of Pharmacy y Science, 2000). En cualquier caso, la composición que se va a administrar contendrá una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para el tratamiento de una enfermedad o afección de interés de acuerdo con las enseñanzas de la presente invención.

Una composición farmacéutica de la invención puede estar en forma de un sólido o líquido. En un aspecto, el(los) vehículo(s) está(n) en forma de partículas, de tal forma que las composiciones se encuentran, por ejemplo, en forma de comprimido o de polvo. El(los) vehículo(s) puede(n) ser líquido(s), siendo las composiciones, por ejemplo, un aceite oral, un líquido inyectable o un aerosol, que es útil en, por ejemplo, la administración inhalatoria.

Cuando está prevista para administración oral, la composición farmacéutica se encuentra preferentemente en forma sólida o líquida, incluyéndose las formas semisólidas, semilíquidas, en suspensión y en gel entre las formas consideradas en el presente documento como sólidas o líquidas.

Como composición sólida para administración oral, la composición farmacéutica puede formularse en un polvo, gránulo, comprimido, píldora, cápsula, goma de mascar, oblea. Dicha composición sólida contendrá típicamente uno o más diluyentes inertes o vehículos comestibles. Además, pueden estar presentes uno o más de los siguientes: aglutinantes, tales como carboximetilcelulosa, etilcelulosa, celulosa microcristalina, goma de tragacanto o gelatina; excipientes, tales como almidón, lactosa o dextrinas, agentes disgregantes, tales como ácido algínico, alginato de sodio, Primogel, almidón de maíz y similares; lubricantes, tales como estearato de magnesio o Sterotex; emolientes, tales como dióxido de silicio coloidal; agentes edulcorantes, tales como sacarosa o sacarina; un agente aromatizante, tal como menta, salicilato de metilo o aroma de naranja; y un agente colorante.

Cuando la composición farmacéutica se encuentra en forma de una cápsula, por ejemplo, una cápsula de gelatina, esta puede contener, además de los materiales del tipo anterior, un vehículo líquido, tal como polietilenglicol o aceite.

La composición farmacéutica puede estar en forma de un líquido, por ejemplo, un elixir, jarabe, solución, emulsión o suspensión. El líquido puede ser para administración oral o para su suministro mediante inyección, solo como dos ejemplos. Cuando están previstas para administración oral, las composiciones preferidas contienen, además de los presentes compuestos, uno o más de un agente edulcorante, conservantes, tinte/colorante y potenciador del sabor. En una composición pensada para su administración mediante inyección, pueden incluirse uno o más de un tensioactivo, conservante, agente humectante, agente de dispersión, agente de suspensión, tampón, estabilizante y

agente isotónico.

Las composiciones farmacéuticas líquidas de la invención, ya sean soluciones o suspensiones pueden incluir uno o más de los siguientes adyuvantes: diluyentes estériles, tales como agua para inyección, solución salina, preferentemente suero salino fisiológico, solución de Ringer, solución de cloruro de sodio isotónica, aceites no volátiles, tales como mono o diglicéridos sintéticos que pueden servir como disolvente o medio de suspensión, polietilenglicoles, glicerina, propilenglicol u otros disolventes; agentes antibacterianos, tales como alcohol bencílico o metil parabeno; antioxidantes, tales como ácido ascórbico o bisulfito sódico; agentes quelantes, tales como ácido etilendiaminotetraacético, tampones, tales como acetatos, citratos o fosfatos y agentes para el ajuste de la tonicidad, tales como cloruro de sodio o dextrosa. La preparación parenteral puede estar encerrada en ampollas, jeringuillas desechables o viales multidosis hechos de vidrio o plástico. El suero salino fisiológico es un adyuvante preferido. Una composición farmacéutica inyectable es preferentemente estéril.

Una composición farmacéutica líquida de la invención prevista para administración parenteral u oral debería contener una cantidad de un compuesto de la invención tal que se obtenga una dosificación adecuada. Típicamente, esta cantidad es de al menos el 0,01 % de un compuesto de la invención en la composición. Cuando están previstas para administración oral, esta cantidad puede variarse para que sea de entre el 0,1 y aproximadamente el 70 % del peso de la composición. Las composiciones orales preferidas contienen entre aproximadamente un 4 % y aproximadamente un 75 % del compuesto de la invención. Las composiciones y preparaciones farmacéuticas preferidas de acuerdo con la presente invención se preparan de tal forma que una dosis unitaria parenteral contiene entre un 0,01 y un 10 % en peso del compuesto antes de la dilución de la invención.

La composición farmacéutica de la invención puede estar prevista para administración tópica, en cuyo caso el vehículo comprenderá de manera adecuada una solución, emulsión, pomada o base de gel. La base, por ejemplo, puede comprender uno o más de los siguientes: vaselina, lanolina, polietilenglicoles, cera de abejas, aceite mineral, diluyentes, tales como agua y alcohol, y emulsionantes y estabilizantes. Pueden estar presentes agentes espesantes en una composición farmacéutica para administración tópica. En caso de que esté prevista para administración transdérmica, la composición puede incluir un parche transdérmico o un dispositivo de iontoforesis. Las formulaciones tópicas pueden contener una concentración del compuesto de la invención de aproximadamente un 0,1 a aproximadamente un 10 % p/v (peso por unidad de volumen).

La composición farmacéutica de la invención puede estar prevista para administración rectal, en forma, por ejemplo, de un supositorio, que se derretirá en el recto y liberará el fármaco. La composición para administración rectal puede contener una base oleaginosa como un excipiente no irritante adecuado. Dichas bases incluyen, lanolina, manteca de cacao y polietilenglicol.

La composición farmacéutica de la invención puede incluir diversos materiales, que modifican la forma física de una unidad de dosificación sólida o líquida. Por ejemplo, la composición puede incluir materiales que forman una capa de recubrimiento alrededor de los principios activos. Los materiales que forman la capa de recubrimiento son típicamente inertes, y pueden seleccionarse entre, por ejemplo, azúcar, goma laca, y otros agentes de recubrimiento entérico. Como alternativa, los principios activos pueden estar encerrados en una cápsula de gelatina.

La composición farmacéutica de la invención en forma sólida o líquida puede incluir un agente que se une al compuesto de la invención y de este modo ayuda al suministro del compuesto. Los agentes adecuados que pueden actuar con esta capacidad incluyen un anticuerpo monoclonal o policlonal, una proteína o un liposoma.

La composición farmacéutica de la invención puede consistir en dosis unitarias que pueden administrarse en forma de aerosol. El término aerosol se usa para indicar una diversidad de sistemas que varían desde aquellos de naturaleza coloidal a sistemas que consisten en envases a presión. El suministro puede ser mediante un gas licuado o comprimido o mediante un sistema de bomba adecuado que dispensa los principios activos. Los aerosoles de compuestos de la invención pueden administrarse en sistemas monofase, bifásicos o trifásicos para suministrar los principios activos. El suministro del aerosol incluye el envase, los activadores, las válvulas y los sub-recipientes que conjuntamente forman un kit. Un experto habitual en la materia, sin experimentación innecesaria, puede determinar los aerosoles preferidos.

Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden prepararse mediante una metodología de sobra conocida en la técnica farmacéutica. Por ejemplo, puede prepararse una composición farmacéutica prevista para su administración por inyección combinando un compuesto de la invención con agua destilada estéril para formar una solución. Puede añadirse un tensioactivo para facilitar la formación de una solución o suspensión homogénea. Los tensioactivos son compuestos que interactúan de manera no covalente con el compuesto de la invención para facilitar la disolución o la suspensión homogénea del compuesto en el sistema de suministro acuoso.

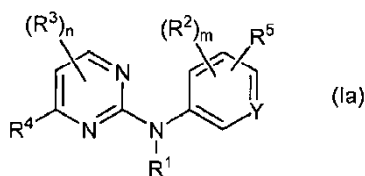
Los compuestos de la invención, o sus sales farmacéuticamente aceptables, se administran en una cantidad terapéuticamente eficaz, que variarán dependiendo de una diversidad de factores, incluyendo la actividad del compuesto específico empleado; la estabilidad metabólica y la duración de la acción del compuesto; la edad, el peso corporal, el estado de salud general, el sexo, y la dieta del paciente; el modo y tiempo de administración; la

velocidad de excreción; la combinación de fármacos; la gravedad del trastorno o afección concreto; y el sujeto que se somete a tratamiento. En general, una dosis diaria terapéuticamente eficaz es (para un mamífero de 70 kg) de aproximadamente 0,001 mg/kg (es decir, 0,70 mg) a aproximadamente 100 mg/kg (es decir, 7,0 g); preferentemente, una dosis terapéuticamente eficaz es (para un mamífero de 70 kg) de aproximadamente 0,01 mg/kg (es decir, 0,7 mg) a aproximadamente 50 mg/kg (es decir, 3,5 g); más preferentemente, una dosis terapéuticamente eficaz es (para un mamífero de 70 kg) de aproximadamente 1 mg/kg (es decir, 70 mg) a aproximadamente 25 mg/kg (es decir, 1,75 g).

Los compuestos de la invención, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, también pueden administrarse simultáneamente con, antes de, o después de la administración de uno o más agentes terapéuticos diferentes. Dicha terapia combinada incluye la administración de una sola formulación de dosis farmacéutica que contiene un compuesto de la invención y uno o más agentes activos adicionales, así como la administración del compuesto de la invención y cada agente activo en su propia formulación de dosificación farmacéutica individual. Por ejemplo, pueden administrarse un compuesto de la invención y el otro principio activo al paciente juntos en una sola composición de dosificación oral, tal como un comprimido o cápsula, o administrarse cada agente en formulaciones orales separadas. En los casos donde se usan formulaciones de dosificación separadas, los compuestos de la invención y uno o más agentes activos adicionales pueden administrarse esencialmente al mismo tiempo, es decir, de manera concurrente, o en tiempos escalonados por separado, es decir, secuencialmente; se entiende que la terapia combinada incluye todos estos regímenes.

PREPARACIÓN DE LOS COMPUESTOS DE LA INVENCION

Los siguientes esquemas de reacción ilustran métodos para preparar compuestos de fórmula (Ia), como estereoisómeros aislados o mezclas de los mismos, o como sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.



donde n, m, Y, R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ son como se han descrito anteriormente en la sección de Realizaciones para compuestos de fórmula (Ia), como estereoisómeros aislados o mezclas de los mismos, o como sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Se entiende que en los siguientes Esquemas de Reacción, las combinaciones de sustituyentes y/o variables de las fórmulas representadas son permisibles únicamente si tales contribuciones dan como resultado compuestos estables. También se entiende que otros compuestos de fórmula (Ia), en particular, compuestos de las fórmulas (Ia-1), (Ia-1a), (Ia-1b), (Ia-1c), (Ia-1d), (Ia-1e), (Ia-1f), (Ia-1g), (Ia-1h), (Ia-1i), (Ia-1j), (Ia-1k), (Ia-1l), (Ia-2), (Ia-2a), (Ia-2b), (Ia-2c), (Ia-2d), (Ia-2e), (Ia-2f), (Ia-2g), (Ia-2h), (Ia-2i), (Ia-2j), (Ia-2k) y (Ia-2l), y otros compuestos de la fórmula (Ia) no desvelados específicamente en el presente documento, pueden prepararse por un experto en el campo de la química orgánica mediante los métodos desvelados en el presente documento (utilizando los materiales de partida adecuadamente sustituidos y modificando los parámetros de la síntesis según se necesite utilizando métodos conocidos por un experto en la técnica) o por métodos conocidos.

Los técnicos expertos reconocerán que en algunos casos, los materiales de partida e intermedios en la preparación de los compuestos de la invención pueden incluir grupos funcionales que requieren protección durante la síntesis. La identidad exacta de cualquier grupo o grupos protectores usados dependerá de la identidad del grupo funcional que se esté protegiendo, y será evidente para los expertos en la materia. Una guía para seleccionar grupos protectores adecuados, así como estrategias sintéticas para su unión y retirada, puede encontrarse, por ejemplo, en Greene & Wuts, *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*, 3ª Edición, John Wiley & Sons, Inc., Nueva York (1999) y las referencias citadas en ese documento (en lo sucesivo "Greene & Wuts").

Por lo tanto, grupo protector se refiere a un grupo de átomos que, cuando se unen a un grupo funcional reactivo en una molécula, enmascaran, reducen o previenen la reactividad del grupo funcional. Típicamente, a grupo protector puede retirarse selectivamente según se desee durante el transcurso de una síntesis. Pueden encontrarse ejemplos de grupos protectores en Greene & Wuts, tal como se ha mencionado anteriormente, y además, en Harrison et al., *Compendium of Synthetic Organic Methods*, Volúmenes 1-8, 1971-1996, John Wiley & Sons, NY. Los grupos protectores de amino representativos incluyen formilo, acetilo, trifluoroacetilo, bencilo, benciloxycarbonilo ("CBZ"), *tert*-butoxicarbonilo ("Boc"), trimetilsililo ("TMS"), 2-trimetilsilil-etanosulfonilo ("TES"), tritilo y tritilo sustituido, aliloxycarbonilo, 9-fluorenilmetiloxycarbonilo ("Fmoc"), nitro-veratriloxycarbonilo ("NVOC"). Los grupos protectores de hidroxilo representativos incluyen aquellos en los que el grupo hidroxilo se acila para formar ésteres de acetato y benzoato o se alquila para formar éteres de bencilo y tritilo, así como alquil éteres, éteres de tetrahidropirano, trialquilsilil éteres (por ejemplo, grupos TMS o TIPPS) y alil éteres.

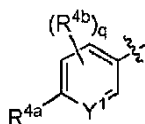
También se apreciará por los expertos en la materia, que aunque tales derivados protegidos de compuestos de esta

invención pueden no poseer actividad farmacológica como tales, pueden administrarse a un mamífero y después metabolizarse en el organismo para formar compuestos de la invención que son farmacológicamente activos. Tales derivados pueden describirse por tanto como "profármacos".

En general, pueden obtenerse componentes de partida de fuentes, tales como Sigma Aldrich, Lancaster Synthesis, Inc., Maybridge, Matrix Scientific, TCI, y Fluorochem USA, etc. o sintetizarse de acuerdo con fuentes conocidas para los expertos en la materia (véase, por ejemplo, Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, 5ª edición (Wiley, Diciembre 2000)) o prepararse como se describe en el presente documento. Se registraron espectros de RMN ^1H en CDCl_3 , $\text{DMSO}-d_6$, CD_3OD , o Acetona- d_6 con trimetilsilano (TMS) como referencia interna usando un instrumento Gemini 300 MHz. Se adquirieron reactivos y disolventes de fuentes comerciales y se usaron sin purificación adicional. Se realizó cromatografía en columna ultrarrápida usando gel de sílice (malla 230-400) a una presión positiva de nitrógeno. Se registraron espectros de CLEM para pureza y masas usando instrumentos de CLEM Waters. Se usó agua desionizada para diluir las reacciones y lavar los productos. La salmuera utilizada se preparó disolviendo cloruro sódico en agua desionizada hasta el punto de saturación.

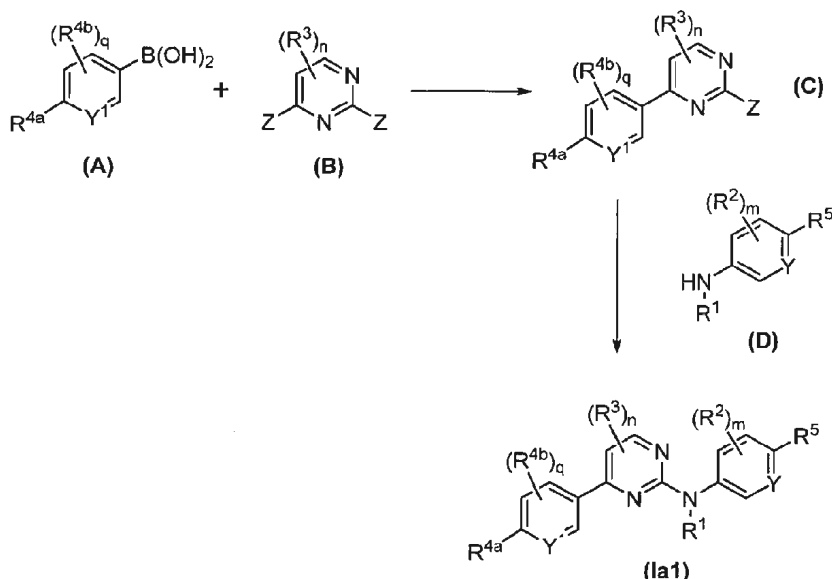
A. Preparación de Compuestos de Fórmula (Ia1)

Los compuestos de fórmula (Ia1) son compuestos de fórmula (Ia), como se ha descrito anteriormente en las Realizaciones, donde R^4 en los compuestos de fórmula (Ia) tiene la siguiente fórmula:



Los compuestos de fórmula (Ia1) pueden prepararse como se describe a continuación en el Esquema de Reacción 1, en el que n , m , Y , R^1 , R^2 y R^3 son como se han descrito anteriormente en las Realizaciones para compuestos de fórmula (Ia); q es 0, 1 o 2; Y^1 es $=\text{C}(\text{R}^6)$ (donde R^6 es como se ha descrito anteriormente para R^6 en los compuestos de fórmula (Ia), como se ha descrito anteriormente en el Sumario de la Invención) o $=\text{N}-$; cada Z es cloro o bromo; R^{4a} es $-\text{N}(\text{R}^6)\text{R}^7$ (donde R^6 y R^7 son cada uno como se ha descrito anteriormente en los compuestos de fórmula (Ia), como se ha descrito anteriormente en el Sumario de la Invención); y cada R^{4b} , si está presente, se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, halo y haloalquilo. Preferentemente, para compuestos de fórmula (Ia1), q es 0.

ESQUEMA DE REACCIÓN 1



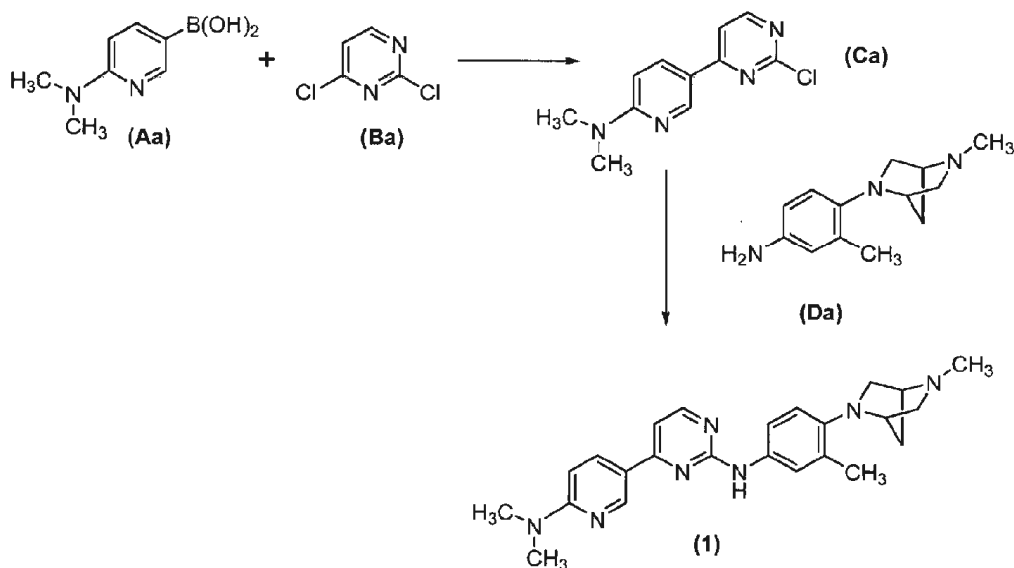
Los compuestos de fórmula (A), fórmula (B) y fórmula (D) están disponibles en el mercado, o pueden prepararse de acuerdo con métodos conocidos por un experto en la materia, o por métodos desvelados en el presente documento.

En general, los compuestos de fórmula (Ia1) pueden prepararse por métodos conocidos por un experto en la materia y/o mediante los métodos representados anteriormente en el Esquema de Reacción 1, en el que un compuesto de fórmula (B) se acopla con un compuesto de fórmula (A) en condiciones de acoplamiento aromático adecuadas, tales

como condiciones de acoplamiento de Suzuki conocidas para un experto en la técnica, para proporcionar un compuesto de fórmula (C). Después, los compuestos (C) se tratan con un compuesto de fórmula (D) en condiciones de S_NAr (**S**ustitución **N**ucleófila **A**romática) conocidas para un experto en la materia para proporcionar un compuesto de fórmula (1a1).

Un ejemplo específico de la preparación de un compuesto de la invención por el método desvelado anteriormente en el Esquema de Reacción 1 es la preparación del compuesto (1), que es un compuesto de fórmula (1a1), como se muestra más adelante en el Esquema de Reacción 1A.

ESQUEMA DE REACCIÓN 1A

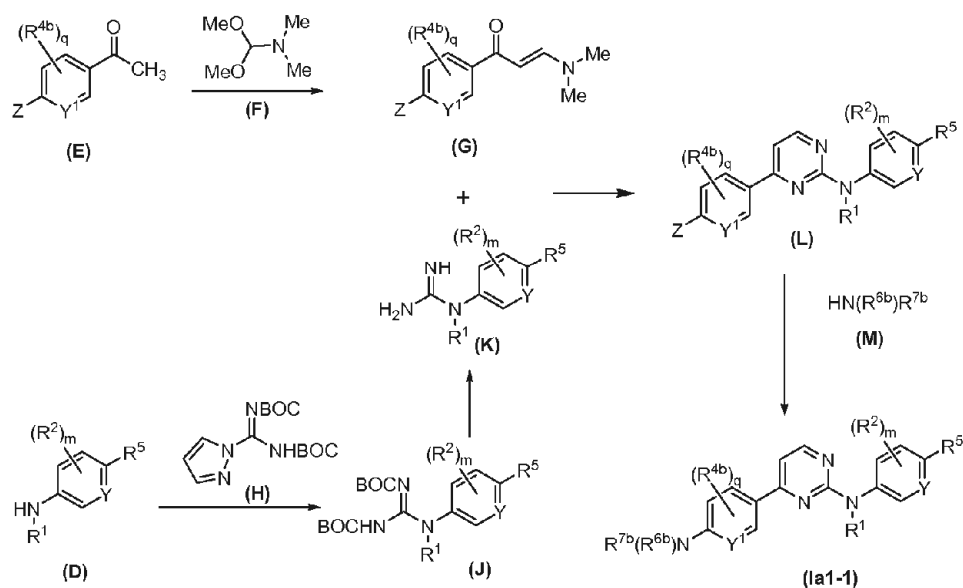


Más adelante se proporcionan detalles de la preparación del compuesto (1) en la Preparación Sintética y/o Ejemplo sintético adecuado más adelante.

Como alternativa, los compuestos de fórmula (1a1) (donde n es 0) pueden prepararse, por ejemplo, usando una síntesis convergente como se describe a continuación en el Esquema de Reacción 2. En particular, los compuestos de fórmula (1a1-1), que son compuestos de fórmula (1a1) donde n es 0 y R^{4a} es -N(R^{6b})R^{7b} (donde R^{6b} y R^{7b} se seleccionan independientemente entre hidrógeno o alquilo, o junto con el nitrógeno común al que están unidos, forman un N-heterociclilo opcionalmente sustituido), pueden prepararse como se describe a continuación en el Esquema de Reacción 2, en el que m, Y, R¹, y R² son como se han descrito anteriormente en las Realizaciones para compuestos de fórmula (1a); q es 0, 1 o 2; Y¹ es =C(R⁶) (donde R⁶ es como se ha descrito anteriormente para R⁶ en compuestos de fórmula (1a)) o =N-; Z es cloro o bromo; cada R^{4b}, si esté presente, se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, halo y haloalquilo. Preferentemente, para compuestos de fórmula (1a1), q es 0, y R^{6b} y R^{7b} se seleccionan independientemente entre hidrógeno o alquilo, o junto con el nitrógeno común al que están unidos, forman un N-heterociclilo opcionalmente sustituido.

Los compuestos de fórmula (D), fórmula (E), fórmula (F), fórmula (H) y fórmula (M) están disponibles en el mercado, o pueden prepararse de acuerdo con métodos conocidos por un experto en la materia o por los métodos desvelados en el presente documento.

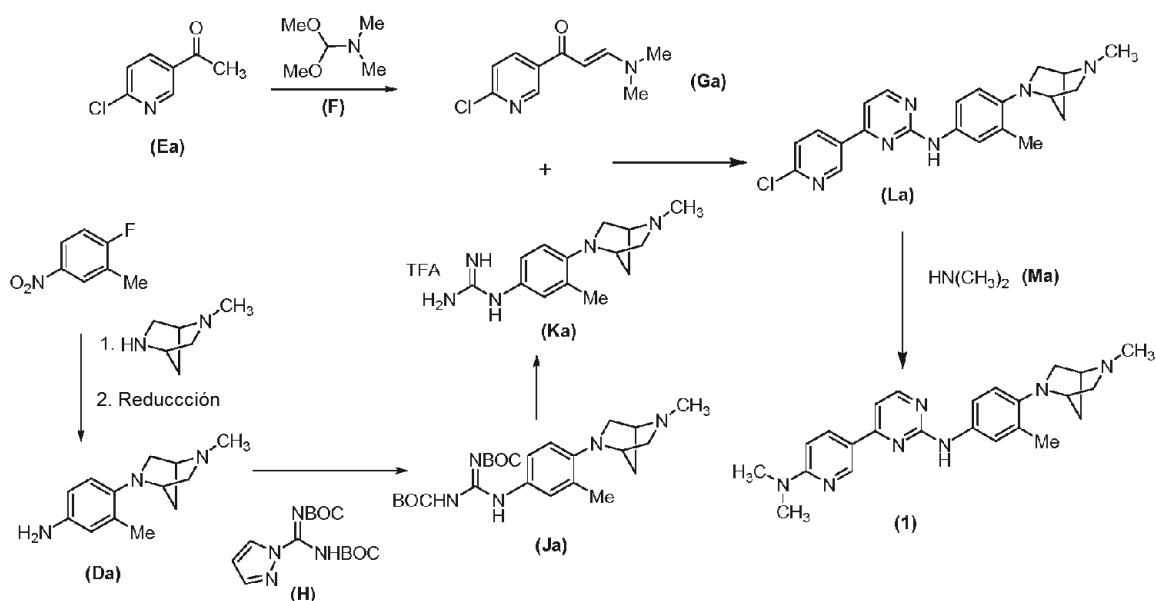
ESQUEMA DE REACCIÓN 2



En general, los compuestos de fórmula (Ia1-1) pueden prepararse por métodos conocidos para alguien con una habilidad habitual en la técnica y/o por los métodos representados anteriormente en el Esquema de Reacción 2, en el que, por ejemplo, se forman enaminas α,β -insaturadas de fórmula (G) a partir de las cetonas correspondientes de fórmula (E), por ejemplo, mediante homologación de tipo Wittig usando el compuesto (F). Las guanidinas de fórmula (K) se preparan, por ejemplo, mediante conversión de las anilinas de fórmula (D) en las guanidinas protegidas con BOC correspondientes de fórmula (J), seguido de desprotección. Después, las guanidinas de fórmula (K) y enaminas α,β -insaturadas de fórmula (G) se hacen reaccionar para formar las pirimidin-2-aminas de fórmula (L), que pueden convertirse adicionalmente en las pirimidin-2-aminas de fórmula (Ia1-1) mediante, por ejemplo, condiciones de reacción de S_NAr convencionales usando, por ejemplo, una amina nucleófila de fórmula (M).

Un ejemplo específico de la preparación de un compuesto de la invención por el método desvelado anteriormente en el Esquema de Reacción 2 es la preparación del compuesto (1), como se muestra más adelante en el Esquema de Reacción 2A.

ESQUEMA DE REACCIÓN 2A

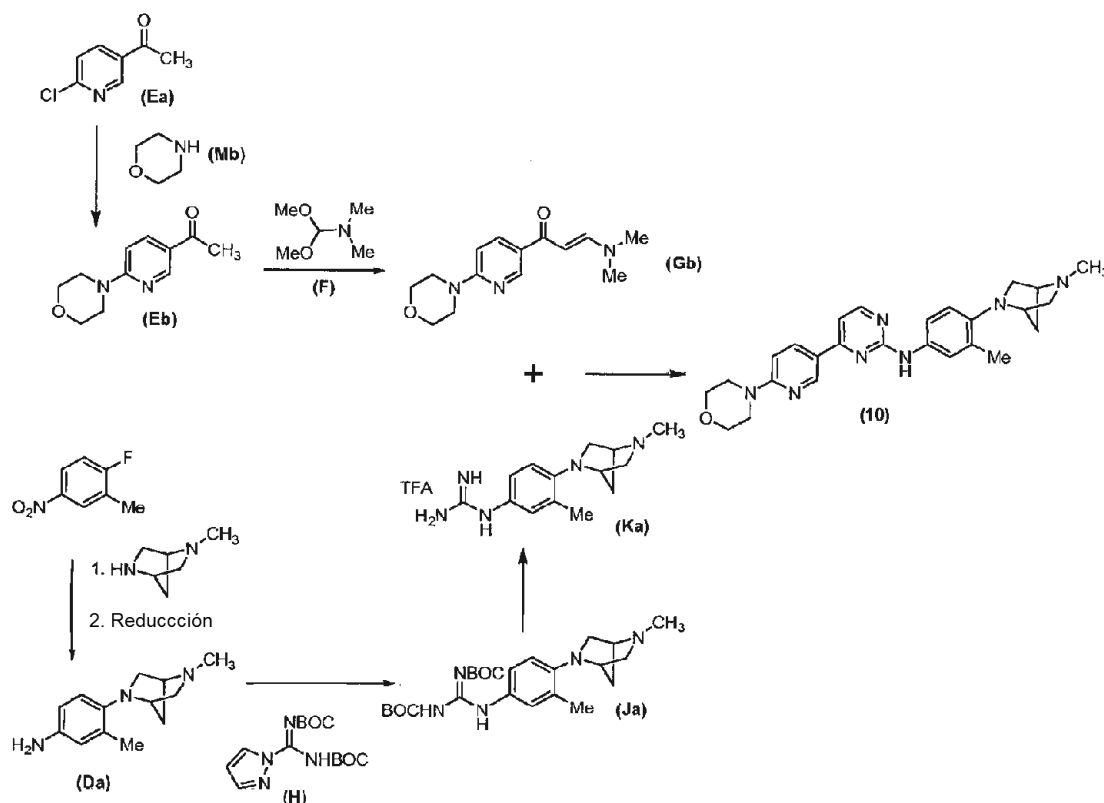


Más adelante se proporcionan detalles de la preparación del compuesto (1) mediante este método en las Preparaciones Sintéticas y Ejemplos Sintéticos adecuados.

Otro ejemplo específico de la preparación de un compuesto de la invención por el método desvelado anteriormente en el Esquema de Reacción 2 es la preparación del compuesto (10), como se muestra más adelante en el Esquema de Reacción 2 B.

5

ESQUEMA DE REACCIÓN 2B



En este ejemplo, se añade amina nucleófila (Mb) a piridina (Ea) antes de la formación de la enamina, pirimidina, etc. Coherente con el ejemplo anterior, la cetona (Eb) se homóloga a la enamina (Gb). La enamina (Gb) se hace reaccionar con la guanidina (Ka) para formar la pirimidin-2-amina (10). Más adelante se proporcionan detalles de la preparación del compuesto (10) mediante este método en las Preparaciones Sintéticas y Ejemplos Sintéticos adecuados.

10

Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la invención puede formarse por medios convencionales, tales como haciendo reaccionar la forma de base libre del producto con uno o más equivalentes del ácido adecuado en un disolvente o medio en el que la sal es insoluble, o en un disolvente, tal como agua que se retira al vacío o mediante criodesecado o intercambiando los aniones de una sal existente por otro anión en una resina de intercambio iónico adecuada.

15

Las siguientes Preparaciones Sintéticas específicas (para materiales de partida e intermedios) y Ejemplos Sintéticos (para compuestos de la invención) se proporcionan como una guía para ayudar en la práctica de la invención. El número que sigue a cada compuesto más adelante se refiere a su número en la Tabla 2 o la Tabla 3, según se describe con mayor detalle más adelante.

20

25 PREPARACIÓN SINTÉTICA 1

Compuestos de fórmula (Ca)

2-Cloro-4-(6-dimetilaminopiridin-3-il)pirimidina

30

Un matraz que contenía 2,4-dicloropirimidina (0,5 g, 3,35 mmol), ácido [6-(dimetilamino)piridin-3-il]borónico (0,61 g, 3,67 mmol) y DME (10 ml) se purgó con N₂ durante 10 min. Se añadieron sucesivamente aducto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)]ferroceno-paladio CH₂Cl₂ (0,37 g, 0,50 mmol) y trietilamina (0,85 g, 1,17 ml, 8,33 mmol) al matraz con burbujeo continuo de N₂, incluyendo 5 min tras la adición de los reactivos. La mezcla de reacción se agitó y se calentó a 90 °C durante 5 h. El progreso de la reacción se controló por TLC (gel de sílice). La mezcla de reacción se concentró y se diluyó con agua, en la que se formó un sólido de color castaño. El sólido se filtró, se secó y se

35

purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando EtOAc al 50 %/hexanos como eluyente para proporcionar 2-cloro-4-(6-dimetilaminopiridin-3-il)pirimidina en forma de un sólido de color blanco (0,56 g, 71 %); ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 8.91 (s, 1 H), 8.60 (d, 1 H, J = 5.3 Hz), 8.20 (dd, 1 H, J = 2.3 and 9.1 Hz), 7.95 (d, 1 H, J = 5.3 Hz), 6.74 (d, 1 H, J = 9.1 Hz), 3.11 (s, 3H). LCMS: purity: 98%; MS (m/e): 235 (MH⁺).

PREPARACIÓN SINTÉTICA 2

Compuestos de fórmula (Da)

3-Metil-4-[(1S,4S)-5-metil-2, 5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il]anilina

A. Se calentaron (1S,4S)-2-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano·2HBr (6 g, 21,89 mmol) (que puede prepararse por métodos similares a los descritos en Braish, T.F et al., J. Org. Chem. (1990), Vol. 55, págs. 1684-1687). 2-fluoro-5-nitrotolueno (2,61 g, 16,82 mmol) y K₂CO₃ (10,57 g, 76,46 mmol) en 30 ml NMP a 110 °C durante 14 h mientras se agitaba. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se vertió en agua enfriada con hielo y se agitó hasta la formación de un precipitado. El sólido de color amarillo formado se recogió por filtración y se lavó con EtOAc al 15 %/hexanos para proporcionar 2-[(1S,4S)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il]-5-nitrotolueno (3,4 g, 79 %) con una pureza del 98 %; ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 7.88-7.55 (m, 2H), 6.69 (d, 1 H, J = 8.8 Hz), 4.37 (s, 1 H), 3.64 (dd, 1 H, J = 2.0 and 9.9 Hz), 3.38-3.55 (m, 2H), 2.81 (d, 1 H, J = 9.9 Hz), 2.65 (d, 1 H, J = 9.9 Hz), 2.33 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 1.87 (d, 1 H, J = 9.3 Hz), 1.75 (d, 1 H, J = 9.3 Hz); LCMS: purity: 98%; MS (m/e): 248 (MH⁺).

B. Se disolvió 2-[(1S,4S)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il]-5-nitrotolueno (3,3 g) en EtOH (50 ml) y se transfirió a un matraz de hidrogenación Parr. Se añadió catalizador, Pd/C (450 mg), y la mezcla se sometió a hidrogenación a 0,21 MPa (30 PSI) durante 2 h. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y la torta de Celite se lavó con EtOH. LA concentración de la torta de filtro combinada proporcionó 3-metil-4-[(1S,4S)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il]anilina, en forma de un sólido de color castaño (2,52 g, 86 %). ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 6.58 (d, 1 H, J = 8.8 Hz), 6.34 (s, 1 H), 6.27 (d, 1 H, J = 8.8 Hz), 4.46 (s, 2H), 3.61 (s, 1 H), 3.24 (s, 1 H), 3.16 (d, 1 H, J = 9.3 Hz), 2.93 (dd, 1 H, J = 1.8 and 9.3 Hz), 2.61 (qt, 2H, J = 9.3 Hz), 2.26 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 1.70 (d, 1 H, J = 9.1 Hz), 1.63 (d, 1 H, J = 9.1 Hz). LCMS: purity: 97%; MS (m/e): 218 (MH⁺).

C. Como alternativa, una mezcla heterogénea de sal de 2HBr (1S,4S)-2-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano (0,544 g, 2 mmol), 2-fluoro-5-nitrotolueno (0,310 g, 2 mmol) y DIPEA (0,387 g, 6 mmol) en NMP se calentó a reflujo durante 2 días. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, hexanos, después EtOAc al 5-10 % en hexanos para proporcionar 2-[(1S,4S)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il]-5-nitrotolueno, que se redujo mediante hidrogenación (H₂, Pd al 10%/C, MeOH, 0,29 MPa (40 PSI)) para proporcionar 3-metil-4-[(1S,4S)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il]anilina.; LCMS: purity: 91%; MS (m/e): 218 (MH⁺).

D. Como alternativa, Se calentaron (1S, 4S)-2-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano·2HBr (24,8 g, 90,5 mmol), 2-fluoro-5-nitrotolueno (12,0 g, 77,3 mmol) y K₂CO₃ (43,7 g, 316,9 mmol) en 90 ml de NMP a 110 °C durante 14 h con agitación. La mezcla de reacción se dejó enfriar y se inactivó vertiéndola en agua (500 ml). Después, los contenidos se agitaron hasta que se observó precipitación (3-4 h). El sólido de color amarillo formado se recogió mediante filtración. La torta de filtro resultante se lavó con agua (700 ml) y se secó mediante succión al vacío. La torta de filtro se suspendió de nuevo en EtOAc al 10 %/hexanos (100 ml) en forma de una suspensión y después se filtró para proporcionar el material de deseado 2-[(1S, 4S)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il]-5-nitrotolueno (14,2 g, 74 % basado en nitrotolueno; 63 % basado en diazabicycloheptano) después de secado. E. El 2-[(1S,4S)-5-metil-2, 5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il]-5-nitrotolueno (14,2 g), según se ha preparado anteriormente en el Párrafo D, se disolvió en EtOH (50 ml), se transfirió a un matraz de hidrogenación Parr. Se introdujo Pd/C (1,5 g) en el matraz anterior y se sometió a hidrogenación a 0,21 MPa (30 psi) durante 2 h. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y la torta de filtro se lavó adicionalmente con EtOH (300 ml). La concentración del filtrado proporcionó 3-metil-4-[(1S, 4S)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il]anilina en forma de un sólido de color blanco-castaño (11,7 g, 86 %); ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 6.58 (d, 1 H, J = 8.8 Hz), 6.34 (s, 1H), 6.27 (d, 1 H, J = 8.8 Hz), 4.46 (s, 2H), 3.61 (s, 1 H), 3.24 (s, 1 H), 3.16 (d, 1 H, J = 9.3 Hz), 2.93 (dd, 1 H, J = 1.8 and 9.3 Hz), 2.61 (qt, 2H, J = 9.3 Hz), 2.26 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 1.70 (d, 1 H, J = 9.1 Hz), 1.63 (d, 1 H, J = 9.1 Hz). LCMS: purity: 97%; MS (m/e): 218 (MH⁺).

PREPARACIÓN SINTÉTICA 3

Compuestos de fórmula (D)

4-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]nonan-4-il)-3-metilanilina

A. Una mezcla de 2-fluoro-5-nitrotolueno (1,08 g, 6,98 mmol), 1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonano (0,8 g, 6,34 mmol) y K₂CO₃ (2,2 g, 15,86 mmol) en 8 ml de DMF se agitó a 100 °C durante 16 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadió lentamente agua (40 ml) a la mezcla. El sólido resultante (amarillo) se filtró y se lavó tres veces con agua. La cromatografía de capa fina mostró una cantidad traza de fluoruro de arilo de partida. El 4-(2-metil-4-nitrofenil)-1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonano sólido se suspendió en 25 ml de Et₂O, se sometió a ultrasonidos durante 10 min, se recogió por filtración y se lavó con Et₂O; 950 mg; Purity (LC-MS): >97%; MS (m/e): 262.4

(MH⁺).

B. Se disolvió 4-(2-metil-4-nitrofenil)-1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonano (950m) en 30 ml de MeOH. Después, se añadió catalizador, Pd al 10 %-C (300 mg), y la mezcla se hidrogenó en la atmósfera de H₂ (0,34 MPa (50 psi)) durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y se lavó con MeOH. Se obtuvo 4-(1,4-diazabicyclo[3.2.2.]nonan-4-il)-3-metilanilina en forma de un aceite oscuro con rendimiento cuantitativo; Purity (LC-MS): 97.48%; MS (m/e): 231.1 (MH⁺).

PREPARACIÓN SINTÉTICA 4

Compuestos de fórmula (Eb)

1-[6-(Morfolin-4-il)piridin-3-il]etanona

Se calentaron a reflujo 1-(6-cloro-3-piridinil)etanona (20 g, 128,55 mmol) y morfolina (43 ml, 43 g, 493 mmol) en etanol (100 ml) a 95 °C. Tras el consumo de la 1-(6-cloro-3-piridinil)etanona (18 h), la mezcla de reacción se enfrió y se concentró a sequedad. Una solución enfriada con hielo de agua (65 ml) se transfirió al material anterior, después se sometió a ultrasonidos durante 10 min y se agitó a 0 °C durante un periodo de 2 h. El sólido formado se recogió por filtración y se secó con succión. El tratamiento adicional del sólido resuspendiendo en una solución enfriada con hielo de agua (250 ml) y la filtración de la suspensión proporcionaron 18,8 g (70 %) de 1-[6-(morfolin-4-il)piridin-3-il]etanona en forma de un sólido de color castaño blanquecino después de secado al vacío. PREPARACIÓN SINTÉTICA 5

Compuestos de fórmula (Ga)

3-(3-(Dimetilamino)prop-2-en-1-onil)-6-cloropiridina

Una mezcla homogénea de 3-acetil-6-cloropiridina (5 ml) (que puede prepararse de una manera similar mediante los métodos desvelados en Lee, C-H. et al., J. Med. Chem. (2001), Vol. 44, pág. 2133-2138) en *N,N*-dimetilformamida dimetilacetil (15 ml) se calentó a reflujo durante 4 h. Después de enfriar la mezcla de reacción a temperatura ambiente, se diluyó con hexanos (100 ml), se sometió a ultrasonidos durante 30 segundos y el sólido así formado se aisló por filtración. Después, el sólido resultante se lavó con hexanos (3 x 25 ml), se secó y se analizó para proporcionar 3-(3-(dimetilamino)prop-2-en-1-onil)-6-cloropiridina; LCMS: purity: 92%; MS (m/e): 212 (MH⁺).

PREPARACIÓN SINTÉTICA 6

Compuestos de fórmula (Gb)

3-[3-(Dimetilamino-2-propen-1-ona)-6-(morfolin-4-il)piridina]

Se calentó a reflujo (110 °C) 1-[6-(morfolin-4-il)piridin-3-il]etanona (18 g, 87,3 mmol) en *N,N*-dimetilformamida dimetilacetil (100 ml) hasta el consumo completo de 1-[6-(morfolin-4-il)piridin-3-il]etanona según se determinó por TLC de gel de sílice y CL/EM. Después de 45 h, la mezcla de reacción heterogénea se enfrió a temperatura ambiente y el producto en bruto se recogió por filtración. La torta de filtro se lavó con Et₂O (75 ml) y se secó al vacío para proporcionar 18,0 g (78 %) de 3-[3-(dimetilamino-2-propen-1-ona)-6-(morfolin-4-il)piridina.]; ¹H NMR (DMSO-*d*₆): δ 8.69 (d, 1 H, *J* = 2.4 Hz), 8.00 (dd, 1 H, *J* = 2.4 and 9.0 Hz), 7.62 (d, 1 H, *J* = 12.3 Hz), 6.80 (d, 1H, *J* = 9.0 Hz), 5.76 (d, 1H, *J* = 12.3 Hz), 3.68-3.65 (m 4H), 3.61-3.59 (m, 4H), 3.30 (s, 3H), 2.87 (s, 3H). LCMS: purity: 99%; MS (m/e): 262 (MH⁺)

PREPARACIÓN SINTÉTICA 7

Compuestos de fórmula (Ja)

[3-metil-4-((1*S*,4*S*)-2-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)fenil][*N,N*-bis(*terc*-butoxicarbonil)]guanidina

A. El compuesto (Da), 3-metil-4-[(1*S*,4*S*)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il]anilina, (0,105 g, 0,6 mmol) y 1-(*terc*-butoxicarbonilamino(*terc*-butoxicarbonilimino)metil)pirazol (H) (0,186 g, 0,6 mmol) se combinaron en DMF (2 ml) y se agitaron a temperatura ambiente durante 3 días. La reacción se controló por CLEM. Después, la mezcla de reacción homogénea se diluyó con agua (20 ml), el precipitado sólido formado se aisló por filtración, y se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, CH₂Cl₂ después MeOH al 2-5 % en CH₂Cl₂) para dar [3-metil-4-((1*S*,4*S*)-2-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)fenil][*N,N*-bis(*terc*-butoxicarbonil)]guanidina.; LCMS: purity: 99%; MS (m/e): 460 (MH⁺).

B. A una escala mayor, se combinaron 3-metil-4-[(1*S*,4*S*)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il]anilina (10,0 g, 45,8 mmol) y 1-(*terc*-butoxicarbonilamino(*terc*-butoxicarbonilimino)metil)pirazol (15,0 g, 48,2 mmol) en DMF (25 ml) y se agitaron a temperatura ambiente. El progreso de la reacción homogénea se controló por CL/EM. Después de 36 h, la mezcla de reacción se añadió lentamente a agua (300 ml) en un vaso de precipitados con agitación vigorosa, después de lo cual se formó un precipitado. El matraz de reacción se aclaró con DMF (2 x

5 ml) y se transfirió al vaso de precipitados. La filtración por succión de la suspensión, el lavado adicional de la torta de filtro resultante con agua (200 ml) y el secado al aire con succión proporcionaron 20,5 g (97 %) de [3-metil-4-((1S,4S)-2-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)fenil][N,N-bis(terc-butoxicarbonil)guanidina (Ja) en forma de un sólido de color púrpura blanquecino; LCMS: purity: 96%; MS (m/e): 449 (MH⁺).

PREPARACIÓN SINTÉTICA 8

Compuestos de fórmula (Ka)

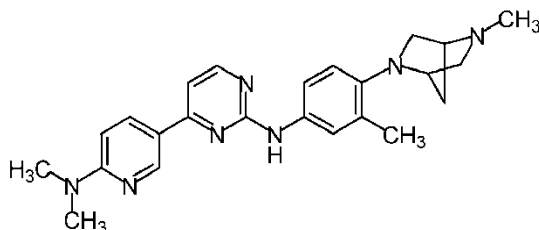
[3-metil-4-((1S,4S)-2-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)fenil]guanidina

A. Una solución de [3-metil-4-((1S,4S)-2-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)fenil][N,N-bis(terc-butoxicarbonil)guanidina (0,100 g) en CH₂Cl₂ (20 ml) con TFA (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. El progreso de la reacción se controló por TLC (gel de sílice). La mezcla resultante se concentró y después se liofilizó para proporcionar [3-metil-4-((1S,4S)-2-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)fenil]guanidina, en forma de una sal de TFA; LCMS: purity: 89%; MS (m/e): 260 (MH⁺).

B. Como alternativa, se añadió TFA (80 ml) a una solución agitada de [3-metil-4-((1S,4S)-2-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)fenil][N,N-bis(terc-butoxicarbonil)guanidina (20,2 g) en CH₂Cl₂ (80 ml) a 0 °C durante un periodo de 30 min. El baño de hielo se retiró después de 1 h y los contenidos de reacción se dejaron en agitación. El progreso de la mezcla de reacción se controló por CL/EM. La mezcla de reacción se concentró después de la conversión completa del material de partida en [3-metil-4-((1S,4S)-2-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)fenil]guanidina, se secó durante una noche a alto vacío y se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. CLEM: pureza: 96 %; Peso en bruto: 45,4 g, el retrocálculo proporcionó aproximadamente 34 g de la cantidad total de TFA presente en el material en bruto.

EJEMPLO SINTÉTICO 1

4-(6-(N,N-dimetilamino)piridin-3-il)-N-(3-metil-4-((1S,4S)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina

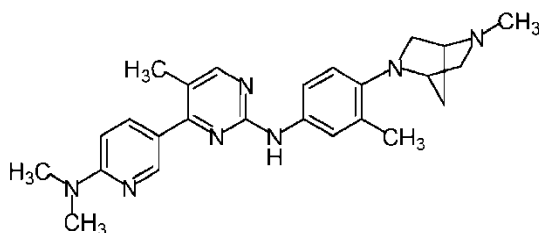


A. 2-Cloro-4-(6-dimetilaminopiridin-3-il)pirimidina (35 mg, 0,15 mmol) y 3-metil-4-((1S,4S)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenilamina (55 mg, 0,25 mmol) en 1,5 ml DE 2-propanol con TFA (4 gotas) se calentaron a 100 °C durante 12 h en un tubo cerrado herméticamente. El progreso de la reacción se controló por CL/EM. Después de que se completara, la mezcla de reacción se concentró y se purificó por HPLC preparativa. El concentrado puro, obtenido después de la purificación, se expuso a una solución ac. de K₂CO₃ para neutralizar cualquier ácido restante. El sólido formado tras la exposición a la solución acuosa de K₂CO₃ se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó para proporcionar 4-(6-(N,N-dimetilamino)piridin-3-il)-N-(3-metil-4-((1S,4S)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina, compuesto n.º 1, en forma de un sólido blanquecino (35 mg, 56 %). ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 9.13 (s, 1 H), 8.81 (s, 1 H), 8.31 (d, 1 H, J = 5.3 Hz), 8.20 (dd, 1 H, J = 2.3 and 8.8 Hz), 7.49 (dd, 1 H, J = 2.3 and 8.8 Hz), 7.43 (s, 1 H), 7.17 (d, 1 H, J = 5.3 Hz), 6.74 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 3.88 (s, 1 H), 3.20 (app qt, 2H, J = 9.0 Hz), 3.09 (s, 6H), 2.71 (app qt, 2H, J = 9.0 Hz), 2.27 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 1.77 (d, 1 H, J = 9.0 Hz), 1.69 (d, 1H, J = 9.0 Hz); LCMS: purity: 98%; MS (m/e): 416 (MH⁺).

B. Como alternativa, una mezcla heterogénea de 3-(3-(dimetilamino)prop-2-en-1-onil)-6-cloropiridina (0,063 g, 0,75 mmol) y sal de TFA de [3-metil-4-((1S,4S)-2-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)fenil]guanidina (0,110 g, 0,75 mmol) con K₂CO₃ (0,051 g, 2,25 mmol) en isopropanol (1 ml) se agitó en un tubo cerrado herméticamente a 100 °C durante 24 h. La formación de 4-(6-(cloro)piridin-3-il)-N-(3-metil-4-((1S,4S)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina se confirmó por CLEM. En este vial de reacción se añadió un 40 % de una solución acuosa de Me₂NH.HCl (1 ml) y después se calentó en un tubo cerrado herméticamente durante 3 h a 100 °C. La mezcla de reacción resultante se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice; CH₂Cl₂ después NH₃ 2 N al 1 %/MeOH en CH₂Cl₂) para proporcionar 4-(6-(N,N-dimetilamino)piridin-3-il)-N-(3-metil-4-((1S,4S)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina, compuesto n.º1; LCMS: purity: 99%; MS (m/e): 416 (MH⁺).

EJEMPLO SINTÉTICO 2

4-(6-(N,N-dimetilamino)piridin-3-il)-5-metil-N-(3-metil-4-((1S,4S)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina

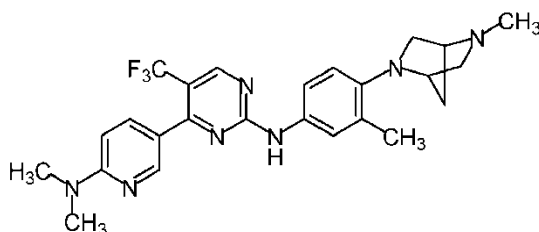


5 Siguiendo sustancialmente uno de los procedimientos según se han descrito en el EJEMPLO SINTÉTICO 1 y haciendo variaciones no críticas en los parámetros experimentales y usando los materiales de partida y reactivos adecuadamente sustituidos, se obtuvo 4-(6-(*N,N*-dimetilamino)piridin-3-il)-5-metil-*N*-(3-metil-4-((1*S*,4*S*)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina, compuesto n.º 2;

¹H NMR (DMSO-*d*₆): δ 9.04 (s, 1 H), 8.48 (d, 1 H, *J* = 1.8 Hz), 8.22 (s, 1 H), 7.89 (dd, 1 H, *J* = 2.0 and 8.8 Hz), 7.45 (app d, 1 H, *J* = 8.8 Hz), 7.40 (s, 1 H), 6.71 (t, 2H, *J* = 8.8 Hz), 3.84 (s, 1H), 3.18 (d, 1 H, *J* = 9.0 Hz), 3.11 (d, 1 H, *J* = 9.0 Hz), 3.08 (s, 6H), 2.72 (d, 1 H, *J* = 9.0 Hz), 2.64 (d, 1 H, *J* = 9.0 Hz), 2.25 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 1.75 (d, 1 H, *J* = 9.0 Hz), 1.67 (d, 1 H, *J* = 9.0 Hz); LCMS: purity: 99%; MS (*m/e*): 430 (MH⁺).

EJEMPLO SINTÉTICO 3

15 4-(6-(*N,N*-dimetilamino)piridin-3-il)-5-trifluorometil-*N*-(3-metil-4-((1*S*,4*S*)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina

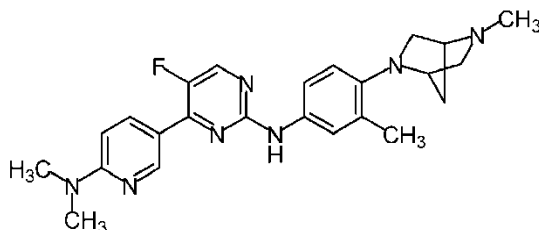


20 Siguiendo sustancialmente uno de los procedimientos según se han descrito en el EJEMPLO SINTÉTICO 1 y haciendo variaciones no críticas en los parámetros experimentales y usando los materiales de partida y reactivos adecuadamente sustituidos, se obtuvo 4-(6-(*N,N*-dimetilamino)piridin-3-il)-5-trifluorometil-*N*-(3-metil-4-((1*S*,4*S*)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina, compuesto n.º 3;

¹H NMR (DMSO-*d*₆): δ 9.91 (s, 1 H), 8.68 (s, 1 H), 8.34 (s, 1 H), 7.74 (app d, 1 H, *J* = 8.8 Hz), 7.40-7.37 (m, 2H), 6.73 (d, 1 H, *J* = 8.8 Hz), 6.71 (d, 1 H, *J* = 8.8 Hz), 3.90 (s, 1 H), 3.18 (s, 2H), 3.08 (s, 6H), 2.72 (d, 1 H, *J* = 9.0 Hz), 2.65 (d, 1 H, *J* = 9.0 Hz), 2.25 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 1.77 (d, 1 H, *J* = 9.0 Hz), 1.67 (d, 1 H, *J* = 9.0 Hz); LCMS: purity: 99%; MS (*m/e*): 484 (MH⁺).

EJEMPLO SINTÉTICO 4

30 4-(6-(*N,N*-dimetilamino)piridin-3-il)-5-fluoro-*N*-(3-metil-4-((1*S*,4*S*)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina



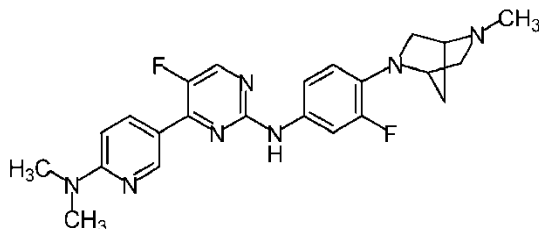
35 Siguiendo sustancialmente uno de los procedimientos según se han descrito en el EJEMPLO SINTÉTICO 1 y haciendo variaciones no críticas en los parámetros experimentales y usando los materiales de partida y reactivos adecuadamente sustituidos, se obtuvo 4-(6-(*N,N*-dimetilamino)piridin-3-il)-5-fluoro-*N*-(3-metil-4-((1*S*,4*S*)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina, compuesto n.º 4;

40 ¹H NMR (DMSO-*d*₆): δ 9.23 (s, 1 H), 8.80 (s, 1 H), 8.40 (d, 1 H, *J* = 4.1 Hz), 8.15 (app d, 1 H, *J* = 9.1 Hz), 7.43-7.38 (m, 2H), 6.79 (d, 1 H, *J* = 9.1 Hz), 6.73 (d, 1 H, *J* = 8.8 Hz), 3.87 (s, 1H), 3.21 (d, 1 H, *J* = 9.0 Hz), 3.17 (d, 1 H, *J* = 9.0 Hz), 3.10 (s, 6H), 2.72 (d, 1 H, *J* = 9.0 Hz), 2.66 (d, 1 H, *J* = 9.0 Hz), 2.26 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.76 (d, 1 H, *J* = 9.0 Hz), 1.67 (d, 1 H, *J* = 9.0 Hz); LCMS: purity: 99%; MS (*m/e*): 434 (MH⁺).

EJEMPLO SINTÉTICO 5

4-(6-(*N,N*-dimetilamino)piridin-3-il)-5-fluoro-*N*-(3-fluoro-4-((1*S*,4*S*)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina

5



Siguiendo sustancialmente uno de los procedimientos según se han descrito en el EJEMPLO SINTÉTICO 1 y haciendo variaciones no críticas en los parámetros experimentales y usando los materiales de partida y reactivos adecuadamente sustituidos, se obtuvo 4-(6-(*N,N*-dimetilamino)piridin-3-il)-5-fluoro-*N*-(3-fluoro-4-((1*S*,4*S*)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina, compuesto n.º 5;

10

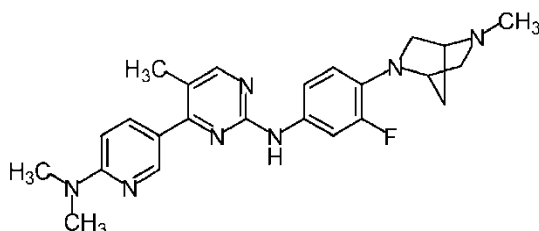
¹H NMR (DMSO-*d*₆): δ 9.45 (s, 1 H), 8.80 (s, 1 H), 8.44 (d, 1 H, *J* = 1.4 and 9.0 Hz), 7.58 (dd, 1 H, *J* = 9.1 and 16 Hz), 7.29 (d, 1 H, *J* = 8.8 Hz), 6.80 (d, 1H, *J* = 9.1 Hz), 6.68 (app t, 1 H, *J* = 9.3 Hz), 4.15 (s, 1 H), 3.39 (d, 1 H, *J* = 9.0 Hz), 3.16 (d, 1 H, *J* = 9.0 Hz), 3.11 (s, 6H), 2.72 (d, 1 H, *J* = 9.1 Hz), 2.59 (d, 1 H, *J* = 9.0 Hz), 2.23 (s, 3H), 1.80 (d, 1 H, *J* = 9.0 Hz), 1.69 (d, 1 H, *J* = 9.0 Hz); LCMS: purity: 98%; MS (*m/e*): 438 (MH⁺).

15

EJEMPLO SINTÉTICO 6

4-(6-(*N,N*-dimetilamino)piridin-3-il)-5-metil-*N*-(3-fluoro-4-((1*S*,4*S*)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina

20



Siguiendo sustancialmente uno de los procedimientos según se han descrito en el EJEMPLO SINTÉTICO 1 y haciendo variaciones no críticas en los parámetros experimentales y usando los materiales de partida y reactivos adecuadamente sustituidos, se obtuvo 4-(6-(*N,N*-dimetilamino)piridin-3-il)-5-metil-*N*-(3-fluoro-4-((1*S*,4*S*)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina, compuesto n.º 6;

25

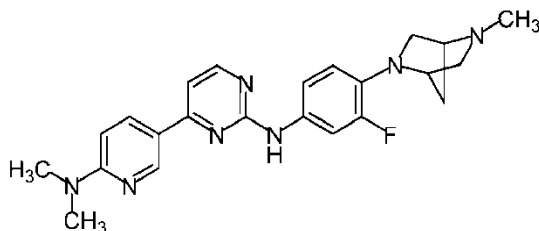
¹H NMR (DMSO-*d*₆): δ 9.27 (s, 1 H), 8.49 (d, 1 H, *J* = 2.3 Hz), 8.26 (s, H), 7.88 (d, 1 H, *J* = 2.3 and 8.8 Hz), 7.66 (d, 1 H, *J* = 2.3 and 16.8 Hz), 7.31 (d, 1 H, *J* = 8.8 Hz), 6.73 (d, 1 H, *J* = 8.8 Hz), 6.65 (app t, 1 H, *J* = 10.0 Hz), 4.13 (s, 1 H), 3.37 (app d, 1 H, *J* = 9.0 Hz), 3.15 (dd, 1 H, *J* = 2.6 and 9.0 Hz), 3.08 (s, 6H), 2.70 (d, 1 H, *J* = 9.0 Hz), 2.59 (d, 1 H, *J* = 9.0 Hz), 2.24 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 1.79 (d, 1 H, *J* = 9.0 Hz), 1.69 (d, 1 H, *J* = 9.0 Hz); LCMS: purity: 98%; MS (*m/e*): 434 (MH⁺).

30

EJEMPLO SINTÉTICO 7

4-(6-(*N,N*-dimetilamino)piridin-3-il)-*N*-(3-fluoro-4-((1*S*,4*S*)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina

35



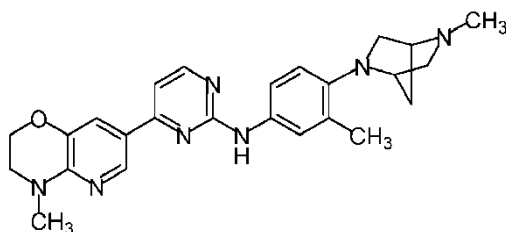
40

Siguiendo sustancialmente uno de los procedimientos según se han descrito en el EJEMPLO SINTÉTICO 1 y haciendo variaciones no críticas en los parámetros experimentales y usando los materiales de partida y reactivos adecuadamente sustituidos, se obtuvo 4-(6-(*N,N*-dimetilamino)piridin-3-il)-*N*-(3-fluoro-4-((1*S*,4*S*)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina, compuesto n.º 7;

¹H NMR (DMSO-*d*₆): δ 9.36 (s, 1 H), 8.88 (s, 1 H), 8.35 (d, 1 H, *J* = 5.3 Hz), 8.19 (dd, 1 H, *J* = 2.3 and 8.8 Hz), 7.64 (d, 1 H, *J* = 2.3 and 16.8 Hz), 7.35 (d, 1 H, *J* = 8.2 Hz), 7.22 (d, 1 H, *J* = 5.3 Hz), 6.75 (d, 1 H, *J* = 9.1 Hz), 6.65 (app t, 1 H, *J* = 9.0 Hz), 4.16 (s, 1 H), 3.39 (app d, 1 H, *J* = 9.0 Hz), 3.18 (app d, 1 H, *J* = 9.0 Hz), 3.10 (s, 6H), 2.72 (d, 1 H, *J* = 9.1 Hz), 2.59 (d, 1 H, *J* = 9.0 Hz), 2.23 (s, 3H), 1.79 (d, 1 H, *J* = 9.0 Hz), 1.69 (d, 1 H, *J* = 9.0 Hz); LCMS: purity: 98%; MS (m/e): 420 (MH⁺).

EJEMPLO SINTÉTICO 8

4-(4-metil-3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-7-il)-*N*-(3-metil-4-((1*S*,4*S*)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina

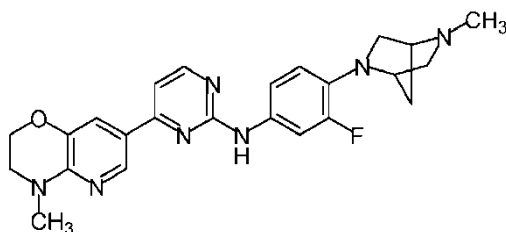


Siguiendo sustancialmente uno de los procedimientos según se han descrito en el EJEMPLO SINTÉTICO 1 y haciendo variaciones no críticas en los parámetros experimentales y usando los materiales de partida y reactivos adecuadamente sustituidos, se obtuvo 4-(4-metil-3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-7-il)-*N*-(3-metil-4-((1*S*,4*S*)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina, compuesto n.º 8;

¹H NMR (DMSO-*d*₆): δ 9.13 (s, 1H), 8.49 (app s, 1H), 8.31 (d, 1H, *J* = 5.3 Hz), 7.70 (app s, 1 H), 7.45 (app s, 2H), 7.16 (d, 1H, *J* = 5.3 Hz), 6.73 (d, 1H, *J* = 8.4 Hz), 4.22 (m, 2H), 3.88 (s, 1H), 3.51 (s, 2H), 3.19 (d, 1H, *J* = 9.5 Hz), 3.14 (app d, 1H, *J* = 9.5 Hz), 3.10 (s, 6H), 2.72 (d, 1H, *J* = 9.5 Hz), 2.65 (d, 1H, *J* = 9.5 Hz), 2.26 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.76 (d, 1 H, *J* = 9.0 Hz), 1.69 (d, 1 H, *J* = 9.0 Hz); LCMS: purity: 98%; MS (m/e): 444 (MH⁺).

EJEMPLO SINTÉTICO 9

4-(4-metil-3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-7-il)-*N*-(3-fluoro-4-((1*S*,4*S*)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina

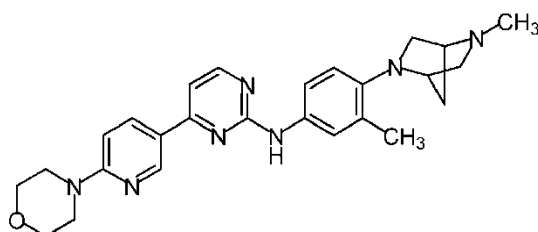


Siguiendo sustancialmente uno de los procedimientos según se han descrito en el EJEMPLO SINTÉTICO 1 y haciendo variaciones no críticas en los parámetros experimentales y usando los materiales de partida y reactivos adecuadamente sustituidos, se obtuvo 4-(4-metil-3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-7-il)-*N*-(3-fluoro-4-((1*S*,4*S*)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina, compuesto n.º 9;

¹H NMR (DMSO-*d*₆): δ 9.34 (s, 1 H), 8.51 (d, 1 H, *J* = 0.9 Hz), 8.35 (d, 1 H, *J* = 5.3 Hz), 7.67 (d, 1 H, *J* = 17.4 Hz), 7.60 (d, 1H, *J* = 0.9 Hz), 7.31 (d, 1 H, *J* = 8.2 Hz), 7.20 (d, 1 H, *J* = 5.3 Hz), 6.68 (app t, 1 H, *J* = 9.5 Hz), 4.23-4.21 (m, 2H), 4.16 (s, 1 H), 3.53-3.50 (m, 2H), 3.39 (d, 1 H, *J* = 9.6 Hz), 3.17 (d, 1 H, *J* = 9.6 Hz), 3.11 (s, 3H), 2.72 (d, 1 H, *J* = 9.6 Hz), 2.59 (d, 1 H, *J* = 9.6 Hz), 2.23 (s, 3H), 1.77 (d, 1 H, *J* = 9.4 Hz), 1.69 (d, 1 H, *J* = 9.4 Hz); LCMS: purity: 98%; MS (m/e): 448 (MH⁺).

EJEMPLO SINTÉTICO 10

4-(6-(morfolin-4-il)piridin-3-il)-*N*-(3-metil-4-((1*S*,4*S*)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina

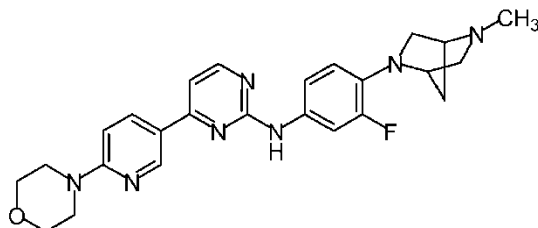


A. Siguiendo sustancialmente uno de los procedimientos según se han descrito en el EJEMPLO SINTÉTICO 1 y haciendo variaciones no críticas en los parámetros experimentales y usando los materiales de partida y reactivos adecuadamente sustituidos, se obtuvo 4-(6-(morfolin-4-il)piridin-3-il)-*N*-(3-metil-4-((1*S*,4*S*)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina, compuesto n.º 10; ¹H NMR (DMSO-*d*₆): δ 9.19 (s, 1 H), 8.91 (d, 1 H, *J* = 0.9 Hz), 8.35 (d, 1 H, *J* = 5.3 Hz), 8.26 (d, 1 H, *J* = 9.1 Hz), 7.48-7.44 (m, 2H), 7.20 (d, 1 H, *J* = 5.3 Hz), 6.95 (d, 1 H, *J* = 9.1 Hz), 3.66-3.63 (m, 4H), 3.55-3.53 (m, 4H), 3.19 (d, 1 H, *J* = 8.8 Hz), 3.17 (d, 1 H, *J* = 8.8 Hz), 2.70 (d, 1H, *J* = 9.1 Hz), 2.68 (d, 1H, *J* = 9.1 Hz), 2.27 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.77 (d, 1 H, *J* = 9.1 Hz), 1.69 (d, 1 H, *J* = 9.1 Hz); LCMS: purity: 98%; MS (m/e): 459 (MH⁺).

B. Como alternativa, Se disolvió sal de TFA de [3-metil-4-((1*S*,4*S*)-2-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)fenil]guanidina (45,4 g) en 2-propanol (200 ml) y se basificó con 40 g de K₂CO₃ sólido en porciones. El pH se midió diluyendo las alícuotas respectivas con agua retirada tras la adición de la base [20 g (pH 5), 25 g (pH 7), 33 g (pH 9) y 40 g (pH 10)]. Se transfirieron 3-[3-(dimetilamino-2-propen-1-ona)-6-(morfolin-4-il)piridina (10,5 g, 40,1 mmol) y 2-propanol adicional (100 ml) a la mezcla heterogénea de guanidina basificada blanquecina anterior y se calentaron a reflujo a 120 °C. El progreso de la reacción se controló por CL/EM. El análisis de la reacción después de 96 h proporcionó 23 %, 6 % y 67 % de la guanidina, la enamina y el producto deseado, respectivamente. La mezcla heterogénea de color amarillo pálido resultante se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua (200 ml). El sólido de color amarillo pálido formado tras la agitación se filtró para proporcionar 10,2 g de producto en bruto. El sólido recogido se suspendió en agua y se filtró para proporcionar 8,8 g (47 %) de 4-(6-(morfolin-4-il)piridin-3-il)-*N*-(3-metil-4-((1*S*,4*S*)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina en forma de un polvo amarillo pálido tras el secado, compuesto n.º 10, ¹H NMR (DMSO-*d*₆): δ 9.19 (s, 1 H), 8.91 (d, 1 H, *J* = 0.9 Hz), 8.35 (d, 1 H, *J* = 5.3 Hz), 8.26 (d, 1 H, *J* = 9.1 Hz), 7.48-7.44 (m, 2H), 7.20 (d, 1 H, *J* = 5.3 Hz), 6.95 (d, 1 H, *J* = 9.1 Hz), 3.66-3.63 (m, 4H), 3.55-3.53 (m, 4H), 3.19 (d, 1 H, *J* = 8.8 Hz), 3.17 (d, 1 H, *J* = 8.8 Hz), 2.70 (d, 1H, *J* = 9.1 Hz), 2.68 (d, 1 H, *J* = 9.1 Hz), 2.27 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.77 (d, 1 H, *J* = 9.1 Hz), 1.69 (d, 1 H, *J* = 9.1 Hz); LCMS: purity: 98%; MS (m/e): 458 (MH⁺).

EJEMPLO SINTÉTICO 11

4-(6-(morfolin-4-il)piridin-3-il)-*N*-(3-fluoro-4-((1*S*,4*S*)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina



Siguiendo sustancialmente uno de los procedimientos según se han descrito en el EJEMPLO SINTÉTICO 1 y haciendo variaciones no críticas en los parámetros experimentales y usando los materiales de partida y reactivos adecuadamente sustituidos, se obtuvo 4-(6-(morfolin-4-il)piridin-3-il)-*N*-(3-fluoro-4-((1*S*,4*S*)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina, compuesto n.º 11; ¹H NMR (DMSO-*d*₆): δ 9.40 (s, 1 H), 8.91 (s, 1 H), 8.38 (d, 1 H, *J* = 5.3 Hz), 8.24 (d, 1 H, *J* = 8.8 Hz), 7.67 (d, 1 H, *J* = 16.4 Hz), 7.34 (d, 1 H, *J* = 8.2 Hz), 7.25 (d, 1 H, *J* = 5.3 Hz), 6.96 (d, 1 H, *J* = 9.1 Hz), 6.68 (app t, 1 H, *J* = 9.9 Hz), 4.16 (s, 1 H), 3.69-3.67 (m, 4H), 3.58-3.57 (m, 4H), 3.41 (d, 1 H, *J* = 9.1 Hz), 3.17 (d, 1H, *J* = 9.1 Hz), 2.72 (d, 1H, *J* = 9.1 Hz), 2.59 (d, 1H, *J* = 9.1 Hz), 2.23 (s, 3H), 1.79 (d, 1 H, *J* = 8.8 Hz), 1.69 (d, 1 H, *J* = 8.8 Hz); LCMS: purity: 99%; MS (m/e): 462 (MH⁺).

EJEMPLO SINTÉTICO 12

De una manera similar a como se ha descrito anteriormente, utilizando los materiales de partida y reactivos adecuadamente sustituidos, se prepararon los siguientes compuestos de fórmula (Ia):

4-(4-(*N,N*-dimetilamino)fenil)-*N*-(3-metil-4-((1*S*,4*S*)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina, compuesto n.º 14, ¹H NMR (DMSO-*d*₆): δ 9.09 (s, 1 H), 8.28 (d, 1 H, *J* = 5.4 Hz), 8.00 (d, 2H, *J* = 8.4 Hz), 7.48 (bs, 2H), 7.13 (d, 1 H, *J* = 5.4 Hz), 6.78 (d, 2H, *J* = 8.7 Hz), 6.73 (d, 1 H, *J* = 9.6 Hz), 3.87 (s, 1 H), 3.17 (m, 2H), 2.98 (s, 6H), 2.69 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 1.76 (d, 1 H, *J* = 9.3 Hz), 1.68 (d, 1 H, *J* = 9.3 Hz); LCMS: purity: 99%; MS (m/e): 415 (MH⁺);

4-(4-(*N,N*-dimetilamino)fenil)-*N*-(3-fluoro-4-((1*S*,4*S*)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina, compuesto n.º 15, ¹H NMR (DMSO-*d*₆): δ 9.33 (s, 1 H), 8.32 (d, 1 H, *J* = 5.1 Hz), 7.99 (d, 2H, *J* = 9.0 Hz), 7.72 (d, 1H, *J* = 16.5 Hz), 7.36 (d, 1 H, *J* = 8.7 Hz), 7.18 (d, 1 H, *J* = 5.1 Hz), 6.74 (m, 3H), 4.21 (s, 1 H), 3.47 (m, 2H), 3.21 (m, 1 H), 2.99 (s, 6H), 2.80 (bs, 2H), 2.34 (s, 3H), 1.87 (d, 1 H, *J* = 8.7 Hz), 1.77 (d, 1 H, *J* = 8.7 Hz); LCMS: purity: 99%; MS (m/e): 419 (MH⁺);

4-(6-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-3-il)-*N*-(3-fluoro-4-((1*S*,4*S*)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina, compuesto n.º 16, ¹H NMR (DMSO-*d*₆): δ 9.40 (s, 1 H), 8.91 (s, 1 H), 8.37 (d, 1 H, *J* = 5.4 Hz), 8.24 (d, 1 H, *J* = 8.7 Hz), 7.66 (d, 1 H, *J* = 16.2 Hz), 7.34 (d, 1 H, *J* = 9.3 Hz), 7.25 (d, 1 H, *J* = 5.1 Hz), 6.97 (d, 1 H, *J* = 9.0 Hz), 6.68 (t, 1 H, *J* = 9.6 Hz, *J* = 9.8 Hz), 4.16 (s, 1 H), 3.59 (m, 8H), 3.40 (m, 1H), 3.16 (m,

1H), 2.72 (d, 1 H, $J = 9.6$ Hz), 2.58 (d, 1 H, $J = 9.6$ Hz), 2.23 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 1.79 (d, 1 H, $J = 9.3$ Hz), 1.69 (d, 1 H, $J = 9.3$ Hz); LCMS: purity: 99%; MS (m/e): 503 (MH⁺);

4-(2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-7-il)-N-(3-fluoro-4-((1S,4S)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina, compuesto n.º 19, ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) 8.68 (m, 1 H), 8.41 (m, 2H), 7.99 (m, 1 H), 7.68 (m, 1 H), 7.25 (m, 2H), 6.80 (m, 1 H), 4.57 (s, 1 H), 4.27 (s, 1 H), 3.80 (m, 2H), 4.46 (m, 1 H), 3.24 (s, 1 H), 2.93 (s, 3H), 2.66 (m, 3H), 2.30 (m, 2H), 1.55 (s, 6H); MS (ES) 476.19 (M+H);

4-(2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-7-il)-N-(3-metil-4-((1S,4S)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina, compuesto n.º 20, ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) 8.68 (m, 1 H), 8.48 (s, 1 H), 8.38 (m, 1 H), 8.00 (m, 1 H), 7.49 (m, 2H), 7.21 (m, 1 H), 6.96 (m, 1 H), 4.23 (m, 2H), 3.74 (m, 1 H), 3.50 (m, 2H), 3.24 (d, 1 H), 2.94 (s, 3H), 2.65 (m, 1 H), 2.32 (s, 3H), 2.89 (m, 2H), 1.54 (s, 6H); MS (ES) 472.22 (M+H);

4-(1H-indol-6-il)-N-(3-metil-4-((1S,4S)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina, compuesto n.º 21, ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 10.26 (b, 1 H), 8.36-8.34 (m, 1 H), 8.20 (b, 1 H), 7.79-7.76 (d, $J = 8.8$ Hz, 1 H), 7.67-7.64 (d, $J = 8.8$ Hz, 1 H), 7.79-7.41 (m, 3H), 7.31 (b, 1 H), 7.13-7.12 (m, 1 H), 6.81-6.79 (d, $J = 9$ Hz, 1 H), 6.51 (b, 1 H), 3.93 (s, 1 H), 3.42-3.39 (m, 1 H), 3.20-3.17 (d, $J = 9.9$ Hz, 1 H), 2.91-2.82 (m, 1 H), 2.69 (s, 4H), 2.41 (s, 3H), 2.31 (s, 3H); LCMS: purity: 99%; MS (m/z): 411 (M+H)⁺;

4-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-il)-N-(3-metil-4-((1S,4S)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina, compuesto n.º 22, ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 9.10-9.0 (m, 2H), 8.61 (s, 1 H), 8.41-8.40 (d, $J = 5.2$ Hz, 1 H), 7.45-7.35 (m, 3H), 7.14-7.13 (d, $J = 4.1$ Hz, 1H), 7.01 (s, 1 H), 6.83-6.81 (d, $J = 8.8$ Hz, 1 H), 6.60 (b, 1 H), 3.95 (b, 1 H), 3.46-3.43 (m, 2H), 3.22-3.19 (d, $J = 9.6$ Hz, 1 H), 2.96-2.84 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 1.96-1.86 (m, 2H); LCMS: purity: 100%; MS (m/z): 412 (M+H)⁺;

4-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-il)-N-(3-fluoro-4-((1S,4S)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina, compuesto n.º 23, ¹H NMR (300 MHz, d₆-DMSO): δ 11.86 (b, 1 H), 9.55-9.46 (b, 2H), 8.97 (s, 1 H), 8.64 (s, 1 H), 8.44-8.42 (d, $J = 5.2$ Hz, 1 H), 7.52-7.39 (m, 3H), 6.85 (t, $J = 18.7$ Hz, 1 H), 6.52 (s, 1 H), 4.5 (b, 1 H), 4.23 (b, 1 H), 3.70-3.58 (m, 2H), 3.33-3.29 (b, 1 H), 3.06-3.03 (b, 1 H), 2.82 (b, 3H), 2.33-2.29 (m, 1 H), 2.09-2.05 (m, 1 H); LCMS: purity: 100%; MS (m/z): 416 (M+H)⁺;

4-(6-(dimetilamino)piridin-3-il)-N-(3-metil-4-((1S,4S)-5-etil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina, compuesto n.º 24, ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.86 (s, 1 H), 8.30 (dd, $J = 1.3$ and 1.6 Hz, 1 H), 8.16-8.13 (d, $J = 9.0$ Hz, 1 H), 7.47-7.44 (d, $J = 9.0$ Hz, 1 H), 6.96-6.94 (m, 1 H), 6.87 (s, 1 H), 6.80-6.78 (d, $J = 7.9$ Hz, 1 H), 6.58-6.55 (d, $J = 8.8$ Hz, 1 H), 3.95 (s, 1 H), 3.53 (s, 1 H), 3.42-3.39 (m, 1 H), 3.17 (s, 6H), 3.00-2.97 (d, $J = 9.6$ Hz, 1 H), 2.79-2.76 (d, $J = 9.4$ Hz, 1 H), 2.63-2.51 (m, 1 H), 2.30 (s, 3H), 1.93-1.85 (m, 2H), 1.59 (b, 2H), 1.11-1.06 (m, 3H); LCMS: purity: 100%; MS (m/z): 430 (M+H)⁺;

4-(6-(morfolin-4-il)piridin-3-il)-N-(3-metil-4-((1S,4S)-5-etil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina, compuesto n.º 25, ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.86 (s, 1 H), 8.33-8.31 (d, $J = 5.2$ Hz, 1 H), 8.19-8.17 (d, $J = 8.8$ Hz, 1 H), 7.44-7.41 (d, $J = 8.8$ Hz, 1 H), 7.23 (s, 1 H), 6.97-6.90 (m, 2H), 6.80-6.77 (d, $J = 8.5$ Hz, 1 H), 6.69-6.66 (d, $J = 8.5$ Hz, 1 H), 3.95 (s, 1 H), 3.82-3.81 (m, 4H), 3.64-3.61 (m, 5H), 3.43-3.40 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 3.21-3.17 (d, $J = 9.1$ Hz, 1 H), 3.01-2.98 (d, $J = 8.8$ Hz, 1 H), 2.80-2.78 (d, $J = 8.5$ Hz, 1 H), 2.64-2.57 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 1.91-1.89 (m, 2H), 1.12-1.07 (m, 3H); LCMS: purity: 98%; MS (m/z): 472 (M+H)⁺;

4-(6-(morfolin-4-il)piridin-3-il)-N-(3-metil-4-((1S,4S)-5-((etilamino)carbonil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina, compuesto n.º 26, ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.86 (s, 1 H), 8.33 (dd, $J = 1.3$ and 1.3 Hz, 1 H), 8.19 (d, $J = 9.4$ Hz, 1 H), 7.47 (d, $J = 8.5$ Hz, 1 H), 7.29 (s, 1 H), 6.98 (d, $J = 6.6$ Hz, 1 H), 6.91-6.79 (m, 2H), 6.69 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 4.64 (s, 1H), 4.15 (s, 1 H), 4.04 (s, 1 H), 3.82 (d, $J = 3.5$ Hz, 4H), 3.64-3.61 (m, 4H), 3.52 (d, $J = 7.9$ Hz, 1 H), 3.44-3.24 (m, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.03 (d, $J = 9.9$ Hz, 1 H), 1.88 (d, $J = 8.8$ Hz, 1 H), 1.56 (b, 2H), 1.16-1.11 (m, 3H); LCMS: purity: 96%; MS (m/z): 515 (M+H)⁺;

4-(2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-7-il)-N-(3-metil-4-((1S,4S)-5-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina, compuesto n.º 27, ¹H NMR (300 MHz, d₆-DMSO): δ 9.22 (s, 1 H), 8.64-8.62 (m, 1 H), 8.36 (d, $J = 5.2$ Hz, 1 H), 7.77 (s, 1 H), 7.48-7.41 (m, 3H), 7.23 (d, $J = 4.9$ Hz, 1 H), 6.82-6.77 (m, 1H), 4.52 (s, 1H), 4.12 (s, 1 H), 3.90-3.87 (d, $J = 7.1$ Hz, 1 H), 3.71 (d, $J = 5.7$ Hz, 1 H), 3.07-3.02 (m, 1 H), 2.18 (s, 3H), 1.88-1.73 (m, 1 H), 1.38-1.35 (m, 8H); LCMS: purity: 99%; MS (m/z): 459 (M+H)⁺;

4-(2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-7-il)-N-(3-metil-4-((1S,4S)-5-(etilcarbonil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina, compuesto n.º 28, ¹H NMR (300 MHz, d₆-DMSO): δ 9.31 (s, 1H), 8.68 (s, 1 H), 8.41-8.39 (m, 1 H), 7.92 (s, 1 H), 7.49-7.40 (m, 2H), 7.30 (d, $J = 5.2$ Hz, 1 H), 6.83 (t, $J = 15.9$ Hz, 1H), 4.68 (b, 1H), 4.18 (d, $J = 19.5$ Hz, 1 H), 3.51-3.38 (m, 2H), 3.14-3.05 (m, 1 H), 2.19 (s, 6H), 1.93-1.77 (m, 2H), 1.42 (s, 6H), 0.99-0.92 (m, 3H); LCMS: purity: 99%; MS (m/z): 514 (M+H)⁺;

4-(2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-7-il)-N-(3-metil-4-((1S,4S)-5-(metilsulfonil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina, compuesto n.º 29, ¹H NMR (300 MHz, d₆-DMSO): δ 11.47 (s, 1 H), 9.36 (s, 1 H), 8.73 (t, $J = 3.3$ Hz, 1 H), 8.45 (m, 1 H), 8.01 (s, 1 H), 7.51 (s, 1 H), 7.45 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.34-7.32 (m, 1 H), 6.88 (d, $J = 6.8$ Hz, 1 H), 4.33 (s, 1 H), 4.15 (s, 1 H), 3.41-3.22 (m, 4H), 2.96 (d, $J = 1.6$ Hz, 3H), 2.21 (d, $J = 1.9$ Hz, 3H), 1.92-1.80 (m, 2H), 1.45 (s, 6H); LCMS: purity: 99%; MS (m/z): 536 (M+H)⁺;

4-(2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-7-il)-N-(3-metil-4-((1S,4S)-5-etil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina, compuesto n.º 30, ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.64 (s, 1 H), 8.39 (d, $J = 3.8$ Hz, 1 H), 8.06 (s, 1 H), 7.87 (s, 1 H), 7.46-7.38 (m, 2H), 7.00 (d, $J = 4.1$ Hz, 1 H), 6.79 (d, $J = 8.26$ Hz, 1 H), 3.94 (b, 1 H), 3.53 (b, 1 H), 3.39 (d, $J = 9.3$ Hz, 1 H), 3.22 (d, $J = 9.0$ Hz, 1 H), 2.94 (b, 4H), 2.29 (s, 3H), 1.89 (d, $J = 6.6$ Hz, 2H), 1.54 (s, 6H), 1.09 (m, 3H); LCMS: purity: 98%; MS (m/z): 486 (M+H)⁺;

4-(3'-oxo-3',4'-dihidroespiro[ciclobutano-1,2'-pirido[3,2-b][1,4]oxazina]-7'-il)-N-(3-metil-4-((1S,4S)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina, compuesto n.º 31, ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.63 (s, 1

- H), 8.39 (d, $J = 5.2$ Hz, 1 H), 7.92 (s, 1 H), 7.72 (s, 1 H), 7.45-7.36 (m, 3H), 7.00 (d, $J = 4.9$ Hz, 1 H), 6.81 (d, $J = 8.2$ Hz, 1 H), 3.94 (s, 1 H), 3.41 (d, $J = 4.9$ Hz, 2H), 3.22 (d, $J = 8.5$ Hz, 1 H), 2.93-2.82 (m, 3H), 2.67 (b, 4H), 2.41-2.26 (m, 6H), 2.01-1.84 (m, 3H); LCMS: purity; 95%; MS (m/z); 484 (M+H)⁺;
- 5 4-(3'-oxo-3',4'-dihidroespiro[ciclobutano-1,2'-pirido[3,2-b]]1,4]oxazina]-7'-il)-N-(3-metil-4-((1S,4S)-5-etil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina, compuesto n.º 32, ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.63 (s, 1 H), 8.39 (d, $J = 4.9$ Hz, 1 H), 7.96 (d, $J = 13.7$ Hz, 2H), 7.49-7.37 (m, 2H), 7.00 (d, $J = 5.2$ Hz, 1 H), 6.79 (d, $J = 8.2$ Hz, 1 H), 3.94 (s, 1 H), 3.53 (s, 1 H), 3.39 (d, $J = 9.0$ Hz, 1 H), 3.22 (d, $J = 9.0$ Hz, 1 H), 2.98 (d, $J = 9.3$ Hz, 2H), 2.80 (d, $J = 9.3$ Hz, 1 H), 2.66-2.51 (m, 5H), 2.37-2.25 (m, 5H), 2.03-1.84 (m, 3H), 1.09 (t, $J = 13.7$ Hz, 3H); LCMS; purity; 97%; MS (m/z); 498 (M+H)⁺;
- 10 4-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-N-(3-metil-4-((1S,4S)-5-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina, compuesto n.º 33, ¹H NMR (300 MHz, d₆-DMSO): δ 9.30 (s, 1 H), 9.01 (d, $J = 1.6$ Hz, 1 H), 8.67 (s, 1 H), 8.43 (d, $J = 5.2$ Hz, 1 H), 7.55-7.50 (m, 2H), 6.84 (d, $J = 8.5$ Hz, 1 H), 6.56 (d, $J = 3.3$ Hz, 1 H), 4.52 (s, 1 H), 4.14 (s, 1 H), 3.92 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.73 (d, $J = 5.7$ Hz, 2H), 3.08 (d, $J = 9.3$ Hz, 1 H), 2.21 (s, 3H), 1.90-1.78 (m, 2H); LCMS: purity 95%; MS (m/z); 399 (M+H)⁺;
- 15 4-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-N-(3-metil-4-((1S,4S)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina, compuesto n.º 34, ¹H NMR (300 MHz, d₆-DMSO): δ 9.30 (s, 1 H), 9.02 (t, $J = 9.6$ Hz, 1 H), 8.68 (t, $J = 9.9$ Hz, 1 H), 8.43 (t, $J = 5.2$ Hz, 1 H), 7.55 (m, 4H), 7.38 (m, 1 H), 6.80 (d, $J = 8.8$ Hz, 1 H), 6.57-6.52 (m, 1 H), 3.96-2.85 (m, 7H), 2.22-2.19 (m, 4H), 1.77 (b, 2H); LCMS: purity; 96%; MS (m/z); 480 (M+H)⁺;
- 20 4-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-N-(3-metil-4-((1S,4S)-5-(ciclopropil)metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina, compuesto n.º 35, ¹H NMR (300 MHz, d₆-DMSO): δ 9.18 (b, 1 H), 8.95 (t, $J = 8.2$ Hz, 1 H), 8.59 (d, $J = 1.9$ Hz, 1 H), 8.33 (d, $J = 5.2$ Hz, 1 H), 7.46-7.37 (m, 4H), 7.28 (d, $J = 5.5$ Hz, 1 H), 6.68 (d, $J = 8.5$ Hz, 1 H), 6.47 (d, $J = 3.5$ Hz, 1 H), 3.82 (b, 1 H), 2.81 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 2.62 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 2.41 (b, 2H), 2.27 (d, $J = 6.3$ Hz, 2H), 2.13 (s, 3H), 1.65-1.63 (m, 3H), 0.71 (b, 1 H), 0.33-0.30 (m, 2H), 0.00-0.1 (m, 2H); LCMS: purity; 95%; MS (m/z); 452 (M+H)⁺;
- 25 4-(6-(morfolin-4-il)piridin-3-il)-N-(3-metil-4-((1S,4S)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina, compuesto n.º 36, ¹H NMR (300 MHz, d₆-DMSO): δ 9.21 (b, 1 H), 8.90 (b, 1 H), 8.37-8.34 (m, 1 H), 8.25 (d, $J = 6.6$ Hz, 1 H), 7.46 (b, 2H), 7.24-7.20 (m, 1 H), 6.98-6.93 (m, 1 H), 6.79-6.74 (m, 1 H), 3.95 (b, 1 H), 3.70 (b, 4H), 3.57 (b, 4H), 2.97 (b, 2H), 2.87-2.84 (m, 2H), 2.21-2.20 (m, 5H), 1.77 (b, 3H); LCMS: purity; 99%; MS (m/z); 526 (M+H)⁺;
- 30 4-(6-(morfolin-4-il)piridin-3-il)-N-(3-metil-4-((1S,4S)-5-(ciclopropil)metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina, compuesto n.º 37, ¹H NMR (300 MHz, d₆-DMSO): δ 9.18 (b, 1 H), 8.89 (b, 1 H), 8.35-8.22 (m, 2H), 7.46-7.42 (d, $J = 12.1$ Hz, 2H), 7.21-7.19 (m, 1 H), 6.95 (d, $J = 9.0$ Hz, 1 H), 6.72 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 3.88 (b, 1 H), 3.68 (b, 4H), 3.57 (b, 4H), 3.15 (s, 2H), 2.87 (d, $J = 8.8$ Hz, 1 H), 2.69 (d, $J = 9.3$ Hz, 1 H), 2.48 (b, 1 H), 2.34 (d, $J = 5.7$ Hz, 2H), 2.18 (s, 3H), 1.71 (d, $J = 6.3$ Hz, 2H), 0.78 (b, 1 H), 0.40 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H), 0.06 (b, 2H); LCMS: purity; 98%; MS (m/z); 498 (M+H)⁺;
- 35 4-(2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b]]1,4]oxazin-7-il)-N-(3-metil-4-((1S,4S)-5-(aminosulfonil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina, compuesto n.º 38, ¹H NMR (300 MHz, d₆-DMSO): δ 11.50 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 9.47 (b, 1 H), 8.73 (d, $J = 6.33$ Hz, 1 H), 8.46 (t, $J = 13.2$ Hz, 1 H), 8.02 (d, $J = 7.1$ Hz, 1 H), 7.53-7.33 (m, 4H), 6.94 (b, 3H), 4.23 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H), 3.37 (m, 4H), 1.92-1.85 (m, 2H), 1.47-1.38 (m, 8H); LCMS; purity; 100%; MS (m/z); 537 (M+H)⁺;
- 40 4-(3-fluoro-2-(morfolin-4-il)piridin-4-il)-N-(3-fluoro-4-((1S,4S)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina, compuesto n.º 39, ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 9.68 (s, 1H), 8.55 (dd, 1H, $J = 1.4$ and 4.9 Hz), 8.15 (d, 1H, $J = 4.9$ Hz), 7.62 (d, 1H, $J = 15.4$ Hz), 7.31-7.28 (m, 2H), 7.15-7.14 (m, 1H), 6.67 (t, 1H, $J = 9.1$ Hz), 4.15 (s, 1H), 3.73-3.71 (m, 4H), 3.39-3.37 (m, 5H), 3.15 (app d, 1H, $J = 6.1$ Hz), 2.70 (d, 1H, $J = 9.0$ Hz), 2.57 (d, 1H, $J = 9.0$ Hz), 2.22 (s, 3H), 1.79 (d, 1H, $J = 9.0$ Hz), 1.68 (d, 1H, $J = 9.0$ Hz); LCMS: purity; 99%; MS (m/e): 480 (MH⁺);
- 45 4-(2-(morfolin-4-il)pirimidin-5-il)-N-(4-((1S,4S)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina, compuesto n.º 40, ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz): δ 9.02 (s, 2H), 8.26 (d, 1 H), 7.45 (d, 2H), 7.08 (d, 1 H), 6.63 (d, 2H), 4.31 (s, 1 H), 3.89 (m, 4H), 3.75 (m, 4H), 3.45 (m, 2H), 2.81 (m, 2H), 2.65 (m, 2H), 2.39 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 1.98 (m, 2H); LCMS (m/z): 445.54 (MH⁺);
- 50 4-(2-(morfolin-4-il)pirimidin-5-il)-N-(3-metil-4-((1S,4S)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina, compuesto n.º 41, ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz): δ 9.02 (s, 2H), 8.54 (s, 1H), 8.29 (d, 1 H), 7.38 (m, 1H), 7.08 (d, 1H), 6.87 (d, 1 H), 4.00 (s, 1H), 3.89 (m, 4H), 3.75 (m, 4H), 3.56 (m, 1H), 3.42 (m, 1H), 3.25 (m, 1 H), 3.04 (m, 1H), 2.86 (m, 1 H), 2.65 (m, 1 H), 2.49 (s, 3H), 2.29 (m, 3H), 1.96 (m, 2H); LCMS (m/z): 459.57 (MH⁺);
- 55 4-(2-(morfolin-4-il)pirimidin-5-il)-N-(3-metil-4-((1S,4S)-5-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina, compuesto n.º 42, ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz): δ 9.02 (s, 2H), 8.32 (m, 1 H), 7.96 (m, 1 H), 7.38 (m, 1 H), 7.12 (m, 1 H), 6.80 (m, 1 H), 4.58 (s, 1 H), 4.07 (m, 1 H), 3.85 (m, 2H), 3.81 (m, 1 H), 3.76 (m, 2H), 3.36 (m, 1 H), 3.34 (s, 3H), 3.00 (m, 1 H), 2.86 (m, 1 H), 2.66 (m, 1 H), 2.29 (m, 2H), 2.20 (m, 2H), 2.01 (m, 1 H), 1.89 (m, 1 H); LCMS (m/z): 446.39 (MH⁺);
- 60 4-(2-(morfolin-4-il)pirimidin-5-il)-N-(3-fluoro-4-((1S,4S)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina, compuesto n.º 43, ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz): δ 9.03 (s, 2H), 8.53 (s, 1 H), 8.33 (d, 1 H), 7.57 (m, 1 H), 7.23 (d, 1H), 7.13 (d, 1H), 6.74 (m, 1H), 4.46 (s, 1H), 3.90 (m, 4H), 3.76 (m, 4H), 3.66 (m, 1 H), 3.40 (m, 1 H), 3.36 (m, 1 H), 3.14 (m, 1 H), 2.96 (m, 1 H), 2.57 (m, 1 H), 2.52 (s, 3H), 2.04 (m, 2H); LCMS (m/z): 463 (MH⁺);
- 65 4-(2-(ciclopropil)carbonilamino)-pirimidin-5-il)-N-(3-metil-4-((1S,4S)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina, compuesto n.º 44, ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz): δ 9.17 (s, 2H), 8.36 (s, 1H), 7.41 (d, 1H), 7.18 (m, 1H), 7.08 (d, 1 H), 6.80 (d, 1 H), 4.30 (s, 1 H), 4.16 (m, 1 H), 4.05 (m, 1 H), 3.78 (m, 1 H), 3.58 (m, 1

- H), 3.32 (m, 1 H), 2.89 (s, 3H), 2.47 (m, 1 H), 2.65 (m, 1 H), 2.26 (m, 3H), 2.21 (m, 1 H), 1.13 (m, 2H), 0.92 (m, 2H); LCMS (m/z): 457 (MH⁺);
 4-(4-(4,5-dihidrotiazol-2-ilcarbamoil)fenil)-N-(3-metil-4-((1S,4S)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina, compuesto n.º 45, LCMS (m/z): 500 (MH⁺);
 5 4-(4-(1,1-dimetiletil)fenil)-N-(3-metil-4-((1S,4S)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina, compuesto n.º 46, ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz): δ 8.34 (m, 2H), 8.04 (m, 2H), 7.56 (m, 1 H), 7.53 (m, 2H), 7.20 (m, 1 H), 6.97 (m, 1 H), 4.25 (d, 2H), 3.80 (m, 1 H), 3.5 (m, 2H), 2.97 (m, 3H), 2.30 (m, 6H), 1.36 (m, 9H); LCMS (m/z): 428 (MH⁺);
 10 4-(4-(morfolin-4-il)fenil)-N-(3-fluoro-4-((1S,4S)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina. Sal de TFA, compuesto n.º 47, ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 9.54-9.42 (2H, m), 8.39 (1 H, d, J = 5.5 Hz), 8.04 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.80 (1 H, dd, J = 16.4, 2.3 Hz), 7.41 (1 H, dd, J = 8.7, 2.1 Hz), 7.27 (1 H, d, J = 5.2 Hz), 7.05 (2H, d, J = 9.1 Hz), 6.84 (1 H, t, J = 9.6 Hz), 4.48 (1 H, s), 4.27 (1 H, s), 3.79-3.67 (6H, m), 3.34 (1 H, d, J = 10.7 Hz), 3.26 (4H, app. t, J = 4.7 Hz), 3.09 (1 H, d, J = 11.6 Hz), 2.87 (2H, d, J = 5.0 Hz), 2.82 (1 H, d, J = 5.0 Hz), 2.35 (1 H, d, J = 11.0 Hz), 2.11 (1 H, d, J = 11.0 Hz); MS: 461 (M+H)⁺;
 15 4-(4-((metil)aminocarbonilmetil)fenil)-N-(3-metil-4-((1S,4S)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina. Sal de TFA, compuesto n.º 48, ¹H NMR (CD₃OD): δ 8.32 (1 H, d, J = 6.1 Hz), 8.15 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.46 (3H, d, J = 8.5 Hz), 7.42 (2H, d, J = 6.1 Hz), 7.02 (1 H, d, J = 8.3 Hz), 4.32 (2H, br s), 3.98 (1 H, d, J = 11.3 Hz), 3.60 (2H, s), 3.52 (2H, d, J = 9.4 Hz), 3.18 (1 H, d, J = 11.6 Hz), 3.00 (3H, s), 2.75 (3H, s), 2.40-2.28 (5H, m); MS: 443 (M+H)-TFA⁺;
 20 4-(4-((ciclopropil)aminocarbonil-metil)fenil)-N-(3-metil-4-((1S,4S)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina, compuesto n.º 49, ¹H NMR (CD₃OD): δ 8.31 (1H, d, J = 6.1 Hz), 8.15 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.47-7.43 (5H, m), 7.03 (1 H, d, J = 8.3 Hz), 4.33 (2H, d, J = 7.2 Hz), 3.99 (1 H, d, J = 11.0 Hz), 3.60-3.47 (4H, m), 3.18 (1H, d, J = 11.8 Hz), 3.00 (3H, s), 2.71-2.66 (1H, m), 2.40-2.28 (5H, m), 0.77-0.71 (2H, m), 0.53-0.48 (2H, m); MS: 469 (M+H)⁺;
 25 4-(6-(metilaminocarbonil)piridin-3-il)-N-(3-metil-4-((1S,4S)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina, compuesto n.º 50, ¹H NMR (CD₃OD): δ 9.31-9.3 (1 H, m), 8.60 (1 H, dd, J = 8.3, 2.2 Hz), 8.51-8.44 (2H, m), 8.16 (1 H, d, J = 8.3 Hz), 7.54 (1 H, dd, J = 8.7, 2.6 Hz), 7.49 (1 H, d, J = 2.2 Hz), 7.33 (1 H, d, J = 5.0 Hz), 6.96 (1 H, d, J = 8.5 Hz), 4.26 (2H, d, J = 11.6 Hz), 3.77 (1 H, d, J = 11.3 Hz), 3.54 (1 H, d, J = 11.3 Hz), 3.45 (1 H, dd, J = 11.4, 2.6 Hz), 3.26 (1 H, dd, J = 11.3, 2.2 Hz), 3.00 (3H, s), 2.97 (3H, s), 2.32 (3H, s), 2.30 (2H, d, J = 2.8 Hz); MS: 430 (M+H)⁺;
 30 4-(7-oxo-5,6,7,8-tetahidro-1,8-naftiridin-3-il)-N-(3-metil-4-((1S,4S)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina. Sal de TFA, compuesto n.º 51x, ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 10.75 (1 H, s), 9.44 (1 H, s), 8.90 (1 H, d, J = 1.9 Hz), 8.46 (1 H, d, J = 5.2 Hz), 8.29 (1 H, s), 7.59-7.51 (2H, m), 7.34 (1 H, d, J = 5.2 Hz), 6.93 (1 H, d, J = 8.8 Hz), 4.28-4.22 (2H, m), 3.43-3.38 (2H, m), 3.06-2.87 (7H, m), 2.61-2.53 (4H, m), 2.34-2.08 (3H, m); MS: 442 (M+H)-TFA⁺;
 35 4-(5-((morfolin-4-il)carbonil)piridin-3-il)-N-(3-metil-4-((1S,4S)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina. Sal de Bis TFA, compuesto n.º 52, ¹H NMR (CD₃OD): δ 9.36 (1 H, d, J = 2.2 Hz), 8.74 (1 H, d, J = 1.9 Hz), 8.59 (1 H, dd, J = 2.2, 1.9 Hz), 8.49 (1 H, d, J = 5.2 Hz), 8.47 (1 H, s), 7.53-7.50 (2H, m), 7.37 (1 H, d, J = 5.2 Hz), 6.97 (1 H, d, J = 9.4 Hz), 4.27 (2H, d, J = 11.0 Hz), 3.80-3.66 (8H, m), 3.54 (2H, d, J = 11.6 Hz), 3.47 (2H, dd, J = 11.6, 2.5 Hz), 2.97 (3H, s), 2.33 (3H, s), 2.30 (2H, br s); MS: 486 (M+H)⁺;
 40 4-(2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-7-il)-N-(3-ciano-4-((1S,4S)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina, compuesto n.º 53, ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 11.50 (1 H, s), 9.69 (1 H, s), 8.73 (1 H, s), 8.52 (1 H, d, J = 5.2 Hz), 8.13 (1 H, d, J = 1.9 Hz), 8.03 (1 H, s), 7.78 (1 H, d, J = 9.4 Hz), 7.43 (1 H, d, J = 5.0 Hz), 7.01 (1 H, d, J = 9.1 Hz), 4.71 (1 H, s), 4.36 (1 H, s), 3.98 (1H, d, J = 9.1 Hz), 3.72 (2H, d, J = 10.7 Hz), 3.12 (1H, d, J = 10.7 Hz), 2.86 (2H, d, J = 4.4 Hz), 2.80 (1 H, br s), 2.41 (1 H, d, J = 11.8 Hz), 2.18 (1 H, d, J = 10.7 Hz), 1.47 (6H, s); MS: 483 (M+H)⁺;
 45 4-(5-metil-6-(morfolin-4-il)piridin-3-il)-N-(3-fluoro-4-((1S,4S)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina, compuesto n.º 59, LCMS: purity: 99%; MS (m/e): 476 (MH⁺);
 50 4-(5-metil-6-(morfolin-4-il)piridin-3-il)-N-(3-metil-4-((1S,4S)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina, compuesto n.º 60, LCMS: purity: 99%; MS (m/e): 472 (MH⁺);
 5-metil-4-(6-(morfolin-4-il)piridin-3-il)-N-(3-metil-4-((1S,4S)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina, compuesto n.º 67, LCMS: purity: 99%; MS (m/e): 472 (MH⁺);
 5-metil-4-(6-(morfolin-4-il)piridin-3-il)-N-(3-fluoro-4-((1S,4S)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina, compuesto n.º 68, LCMS: purity: 99%; MS (m/e): 476 (MH⁺);
 55 4-(6-(2-(morfolin-4-il)etil)aminopiridin-3-il)-N-(4-((1S,4S)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina, compuesto n.º 69, LCMS: purity: 99%; MS (m/e): 487 (MH⁺);
 4-(6-(2-(morfolin-4-il)etil)aminopiridin-3-il)-N-(3-fluoro-4-((1S,4S)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina, compuesto n.º 70, LCMS: purity: 99%; MS (m/e): 505 (MH⁺);
 60 4-(2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-7-il)-N-(3-metil-4-((1R,4R)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina, compuesto n.º 71, ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 9.81 (s, 1H), 9.23 (s, 1H), 8.95 (m, 1 H), 8.52 (s, 1 H), 7.88 (m, 3H), 7.24 (d, 1 H, J = 3.6 Hz), 4.29 (s, 1 H), 3.82 (s, 2H), 3.69 (s, 2H), 3.20 (m, 2H), 2.98 (s, 4H), 2.77 (s, 2H), 2.70 (s, 2H), 1.95 (s, 6H); LCMS: purity: 99%; MS (m/e): 476 (MH⁺);
 65 4-(6-(morfolin-4-il)piridin-3-il)-N-(3-metil-4-((1R,4R)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina, compuesto n.º 72, ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 9.29 (s, 1 H), 8.92 (d, 1 H, J = 2.4 Hz), 8.37 (d, 1 H, J = 5.4 Hz), 8.25 (m, 1 H), 7.54 (m, 2H), 7.24 (d, 1 H, J = 5.4 Hz), 6.95 (d, 1 H, J = 9.3 Hz), 6.85 (d, 1 H, J = 9.3 Hz), 4.07 (s, 1 H), 3.69 (m, 4H), 3.58 (m, 4H), 3.32 (m, 4H), 2.65 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 1.95 (m, 2H); LCMS: purity: 99%; MS

(m/e): 458 (MH⁺);

4-(2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-7-il)-N-(3-fluoro-4-((1R,4R)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina, compuesto n.º 73, CLEM: pureza: 99 %; EM (m/e): 476 (MH⁺);

4-(6-(morfolin-4-il)piridin-3-il)-N-(3-fluoro-4-((1R,4R)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina, compuesto n.º 74, CLEM: pureza: 99 %; EM (m/e): 462 (MH⁺);

4-(6-(morfolin-4-il)piridin-3-il)-N-(3-metil-4-(1,5,7-trimetil-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-3-il)fenil)pirimidin-2-amina, compuesto n.º 75, ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 8.92 (d, 1 H, J = 2.1 Hz), 8.38 (d, 1 H, J = 5.1 Hz), 8.25 (m, 1 H), 7.56 (m, 3H), 7.25 (d, 1 H, J = 4.8 Hz), 6.95 (d, 1 H, J = 9.3 Hz), 3.68 (m, 4H), 3.58 (m, 4H), 3.31 (m, 8H), 2.91 (s, 2H), 2.31 (s, 3H), 0.87 (s, 6H); LCMS: purity: 99%; MS (m/e): 514 (MH⁺);

4-(6-(dimetilamino)piridin-3-il)-N-(3-metil-4-(1,5,7-trimetil-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-3-il)fenil)pirimidin-2-amina, compuesto n.º 76, LCMS: purity: 99%; MS (m/e): 472 (MH⁺);

4-(6-(ciclohexilamino)piridin-3-il)-N-(3-metil-4-(1,5,7-trimetil-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-3-il)fenil)pirimidin-2-amina, compuesto n.º 77, LCMS: purity: 99%; MS (m/e): 526 (MH⁺);

4-(6-(ciclohexilamino)piridin-3-il)-N-(3-metil-4-((1S,4S)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina, compuesto n.º 78, LCMS: purity: 99%; MS (m/e): 470 (MH⁺);

4-(6-(ciclohexilamino)piridin-3-il)-N-(3-fluoro-4-((1S,4S)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina, compuesto n.º 79, LCMS: purity: 99%; MS (m/e): 474 (MH⁺);

4-(6-(bencilamino)piridin-3-il)-N-(3-metil-4-((1S,4S)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina, compuesto n.º 80, LCMS: purity: 99%; MS (m/e): 478 (MH⁺);

4-(6-(bencilamino)piridin-3-il)-N-(3-fluoro-4-((1S,4S)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina, compuesto n.º 81, LCMS: purity: 99%; MS (m/e): 482 (MH⁺);

4-(5-metil-6-(morfolin-4-il)piridin-3-il)-N-(3-fluoro-4-(1,5,7-trimetil-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-3-il)fenil)pirimidin-2-amina, compuesto n.º 82, LCMS: purity: 99%; MS (m/e): 532 (MH⁺);

4-(6-(dimetilamino)piridin-3-il)-N-(3-fluoro-4-(1,5,7-trimetil-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-3-il)fenil)pirimidin-2-amina, compuesto n.º 83, LCMS: purity: 99%; MS (m/e): 476 (MH⁺);

4-(4-(dimetilamino)fenil)-N-(3-fluoro-4-(1,5,7-trimetil-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-3-il)fenil)pirimidin-2-amina, compuesto n.º 84, LCMS: purity: 99%; MS (m/e): 475 (MH⁺);

4-(6-(morfolin-4-il)piridin-3-il)-N-(3-fluoro-4-(1,5,7-trimetil-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-3-il)fenil)pirimidin-2-amina, compuesto n.º 85, LCMS: purity: 99%; MS (m/e): 518 (MH⁺);

4-(3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-7-il)-N-(3-metil-4-((1S,4S)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina, compuesto n.º 86, LCMS: purity: 99%; MS (m/e): 430 (MH⁺);

4-(3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-7-il)-N-(3-fluoro-4-((1S,4S)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina, compuesto n.º 87, LCMS: purity: 99%; MS (m/e): 434 (MH⁺);

4-(3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-7-il)-N-(3-metil-4-(1,5,7-trimetil-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-3-il)fenil)pirimidin-2-amina, compuesto n.º 88, LCMS: purity: 99%; MS (m/e): 486 (MH⁺);

4-(3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-7-il)-N-(3-fluoro-4-(1,5,7-trimetil-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-3-il)fenil)pirimidin-2-amina, compuesto n.º 89, LCMS: purity: 99%; MS (m/e): 490 (MH⁺);

4-(6-(bencil)piridin-3-il)-N-(3-metil-4-(1,5,7-trimetil-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-3-il)fenil)pirimidin-2-amina, compuesto n.º 90, LCMS: purity: 99%; MS (m/e): 534 (MH⁺);

4-(6-(bencil)piridin-3-il)-N-(3-fluoro-4-(1,5,7-trimetil-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-3-il)fenil)pirimidin-2-amina, compuesto n.º 91, CLEM: pureza: 99 %; EM (m/e): 538 (MH⁺);

4-(2-(propil)aminopirimidin-5-il)-N-(3-metil-4-((1S,4S)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina, compuesto n.º 92, LCMS: purity: 99%; MS (m/e): 431 (MH⁺);

4-(2-(propil)aminopirimidin-5-il)-N-(3-fluoro-4-((1S,4S)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina, compuesto n.º 93, LCMS: purity: 99%; MS (m/e): 435 (MH⁺);

4-(6-(ciclohexilamino)piridin-3-il)-N-(3-tifluorometil-4-((1S,4S)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina, compuesto n.º 94, LCMS: purity: 99%; MS (m/e): 524 (MH⁺);

4-(5-(metil)sulfonilpiridin-3-il)-N-(3-metil-4-((1S,4S)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina, compuesto n.º 95, LCMS: purity: 99%; MS (m/e): 451 (MH⁺);

4-(6-(dimetilamino)piridin-3-il)-N-(3-tifluorometil-4-((1S,4S)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina, compuesto n.º 96, LCMS: purity: 99%; MS (m/e): 470 (MH⁺);

4-(6-(morfolin-4-il)piridin-3-il)-N-(3-tifluorometil-4-((1S,4S)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina, compuesto n.º 97, LCMS: purity: 99%; MS (m/e): 512 (MH⁺);

4-(3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-7-il)-N-(3-tifluorometil-4-((1S,4S)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina, compuesto n.º 98, LCMS: purity: 99%; MS (m/e): 484 (MH⁺);

4-(6-((2-(ciclopropilsulfonil)aminoetil)-amino)piridin-3-il)-N-(3-metil-4-((1S,4S)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina, compuesto n.º 99, LCMS: purity: 99%; MS (m/e): 535 (MH⁺);

4-(6-((2-(ciclopropilsulfonil)aminoetil)-amino)piridin-3-il)-N-(3-metil-4-((1S,4S)-5-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina, compuesto n.º 100, LCMS: purity: 99%; MS (m/e): 522 (MH⁺);

4-(5-(metil)sulfonilpiridin-3-il)-N-(3-fluoro-4-((1S,4S)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina, compuesto n.º 101, LCMS: purity: 99%; MS (m/e): 455 (MH⁺);

4-(5-(metil)sulfonilpiridin-3-il)-N-(3-tifluorometil-4-((1S,4S)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina, compuesto n.º 102, LCMS: purity: 99%; MS (m/e): 505 (MH⁺);

4-(imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-N-(3-metil-4-((1S,4S)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina, compuesto n.º 103, ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz): δ 9.29 (s, 1 H), 8.42 (m, 1 H), 8.06 (m, 1 H), 7.96 (s, 1 H), 7.64

- (m, 2H), 7.55 (m, 1 H), 7.49 (m, 1 H), 7.27 (m, 1 H), 6.99 (m, 1 H), 4.29 (m, 2H), 3.79 (m, 1 H), 3.52 (m, 3H), 2.99 (s, 3H), 2.32 (m, 5H); MS (ES) 412.0 (M+H);
- 4-(4-(5-(4-dimetilaminofenil)oxazol-2-il)fenil)-N-(3-metil-4-((1S,4S)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina, compuesto n.º 104, ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz): δ 8.32 (m, 1 H), 8.22 (m, 2H), 8.06 (m, 2H), 7.61 (m, 2H), 7.43 (m, 4H), 6.98 (m, 3H), 4.31 (m, 2H), 3.98 (m, 1 H), 3.52 (m, 2H), 3.17 (m, 1 H), 3.05 (m, 9H), 2.33 (m, 5H); MS (ES) 558.1 (M+H);
- 4-(6-metoxi-1H-indol-2-il)-N-(3-metil-4-((1S,4S)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina, compuesto n.º 105, ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz): δ 7.98 (m, 1 H), 7.51 (m, 1 H), 7.44 (s, 1 H), 7.37 (m, 1 H), 7.28 (m, 2H), 7.03 (m, 1 H), 6.93 (m, 1 H), 6.76 (m, 1 H), 4.34 (m, 2H), 3.98 (m, 1 H), 3.85 (s, 3H), 3.54 (m, 3H), 2.99 (s, 3H), 2.32 (m, 5H); MS (ES) 441.1 (M+H);
- 4-(1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-4-il)-N-(3-metil-4-((1S,4S)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina, compuesto n.º 106, ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz): δ 9.10 (m, 1 H), 8.35 (m, 1 H), 8.20 (m, 1 H), 7.92 (m, 1 H), 7.79 (m, 1 H), 7.50 (m, 1 H), 7.40 (m, 3H), 7.27 (m, 1 H), 7.03 (m, 1 H), 4.34 (m, 2H), 3.98 (m, 1 H), 3.54 (m, 2H), 3.18 (m, 1 H), 2.99 (s, 3H), 2.32 (m, 5H); MS (ES) 472.0 (M+H);
- 4-(1-metilbenzimidazol-6-il)-N-(3-metil-4-((1S,4S)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina, compuesto n.º 107, ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz): δ 9.41 (s, 1 H), 8.73 (s, 1 H), 8.47 (m, 2H), 7.96 (m, 1 H), 7.53 (m, 3H), 7.02 (m, 1 H), 4.31 (m, 2H), 4.21 (s, 3H), 3.97 (m, 1 H), 3.51 (m, 2H), 3.19 (m, 1 H), 2.99 (s, 3H), 2.34 (m, 5H); MS (ES) 426.1 (M+H);
- 4-(5-ciano-1H-indol-2-il)-N-(3-metil-4-((1S,4S)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina, compuesto n.º 108, ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz): δ 8.17 (m, 1 H), 8.01 (m, 1 H), 7.56 (m, 1 H), 7.39 (m, 5H), 7.01 (m, 1H), 4.32 (m, 2H), 3.97 (m, 1H), 3.53 (m, 2H), 3.16 (m, 1H), 2.99 (s, 3H), 2.31 (m, 5H); MS (ES) 436.1 (M+H);
- 4-(1-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il)-N-(3-metil-4-((1S,4S)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina, compuesto n.º 109, ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz): δ 8.75 (s, 1 H), 8.26 (m, 2H), 7.79 (m, 2H), 7.46 (m, 2H), 7.23 (m, 2H), 7.00 (m, 1 H), 6.93 (m, 1 H), 4.22 (m, 2H), 3.73 (m, 1 H), 3.53 (m, 1 H), 3.33 (m, 1 H), 3.22 (m, 1 H), 2.94 (s, 3H), 2.28 (m, 5H); MS (ES) 456.0 (M+H);
- 4-(6-(morfolin-4-il)piridin-3-il)-N-(3-metil-4-(7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il)fenil)pirimidin-2-amina, compuesto n.º 110, ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz): δ 8.87 (m, 1 H), 8.58 (m, 1 H), 8.50 (m, 1 H), 7.81 (m, 2H), 7.60 (m, 1 H), 7.36 (m, 2H), 4.80 (m, 2H), 3.85 (m, 4H), 3.76 (m, 4H), 2.57 (s, 3H), 2.22 (m, 4H), 1.98 (m, 4H); MS (ES) 443.1 (M+H);
- 4-(6-cianopiridin-3-il)-N-(3-metil-4-((1S,4S)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina, compuesto n.º 111, ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz): δ 9.48 (m, 1 H), 8.64 (m, 2H), 8.05 (m, 1 H), 7.90 (m, 2H), 7.64 (m, 1 H), 7.46 (m, 1 H), 4.31 (m, 2H), 3.97 (m, 1 H), 3.50 (m, 2H), 3.18 (m, 1 H), 2.99 (s, 3H), 2.30 (m, 5H); MS (ES) 398.1 (M+H);
- 4-(6-cianopiridin-3-il)-N-(3-metil-4-(7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il)fenil)pirimidin-2-amina, compuesto n.º 112, ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz): δ 9.47 (m, 1 H), 8.66 (m, 2H), 8.03 (m, 1 H), 7.87 (m, 2H), 7.60 (m, 1 H), 7.51 (m, 1 H), 4.81 (m, 2H), 2.57 (s, 3H), 2.22 (m, 4H), 1.98 (m, 4H); MS (ES) 383.0 (M+H);
- 4-(2-oxindol-5-il)-N-(3-metil-4-((1S,4S)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina, compuesto n.º 113, ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz): δ 8.25 (m, 3H), 7.41 (m, 3H), 7.02 (m, 2H), 4.32 (m, 2H), 3.98 (m, 1 H), 3.54 (m, 2H), 3.18 (m, 1 H), 2.99 (m, 5H), 2.33 (m, 5H); MS (ES) 427.0 (M+H);
- 4-(5-cianopiridin-3-il)-N-(3-metil-4-((1S,4S)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina, compuesto n.º 114, ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz): δ 8.82 (m, 2H), 7.42 (m, 4H), 6.97 (m, 2H), 4.30 (m, 2H), 3.97 (m, 1 H), 3.49 (m, 2H), 3.17 (m, 1 H), 2.98 (s, 3H), 2.30 (m, 5H); MS (ES) 398.1 (M+H);
- 4-(6-(1H-tetrazol-5-il)piridin-3-il)-N-(3-metil-4-((1S,4S)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina, compuesto n.º 115, ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz): δ 9.49 (m, 1 H), 8.72 (m, 1 H), 8.51 (m, 1 H), 8.36 (m, 1 H), 7.53 (m, 2H), 7.40 (m, 1 H), 6.98 (m, 1 H), 4.29 (m, 2H), 3.96 (m, 1 H), 3.49 (m, 2H), 3.16 (m, 1 H), 2.65 (s, 3H), 2.32 (m, 5H); MS (ES) 441.1 (M+H);
- 4-(6-(morfolin-4-il)piridin-3-il)-N-(3-ciano-4-((1S,4S)-5-acetil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina, compuesto n.º 116, ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz): δ 8.79 (m, 1 H), 8.39 (m, 1 H), 8.31 (m, 1 H), 7.86 (m, 1 H), 7.59 (m, 1 H), 7.29 (m, 1 H), 7.12 (m, 1 H), 6.87 (m, 1 H), 4.04 (m, 2H), 3.80 (m, 4H), 3.58 (m, 8H), 2.07 (m, 5H); MS (ES) 497.1 (M+H);
- 4-(6-(morfolin-4-il)piridin-3-il)-N-(3-ciano-4-((1S,4S)-5-metilsulfonil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina, compuesto n.º 117, ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz): δ 8.83 (m, 1 H), 8.41 (m, 1 H), 8.32 (m, 1 H), 7.88 (m, 1H), 7.60 (m, 1H), 7.34 (m, 1H), 7.17 (m, 1H), 6.93 (m, 1H), 4.55 (m, 2H), 4.04 (m, 3H), 3.82 (m, 5H), 3.73 (m, 4H), 2.96 (s, 3H), 2.01 (m, 2H); MS (ES) 533.1 (M+H);
- 4-(6-(morfolin-4-il)piridin-3-il)-N-(3-ciano-4-((1S,4S)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina, compuesto n.º 118, ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz): δ 8.83 (m, 1 H), 8.49 (m, 1 H), 8.39 (m, 1 H), 8.00 (m, 1H), 7.74 (m, 1H), 7.33 (m, 1H), 7.22 (m, 1H), 6.98 (m, 1H), 4.83 (m, 1H), 4.41 (m, 1 H), 4.05 (m, 3H), 3.85 (m, 4H), 3.74 (m, 4H), 3.65 (m, 1 H), 3.00 (s, 3H), 2.39 (m, 2H); MS (ES) 469.1 (M+H);
- 4-(6-(morfolin-4-il)piridin-3-il)-N-(3-ciano-4-((1S,4S)-5-ciclopentil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina, compuesto n.º 119, ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz): δ 8.83 (m, 1 H), 8.49 (m, 1 H), 8.40 (m, 1 H), 8.01 (m, 1 H), 7.75 (m, 1 H), 7.34 (m, 1 H), 7.23 (m, 1 H), 6.99 (m, 1 H), 4.57 (m, 1 H), 4.08 (m, 1 H), 3.81 (m, 11 H), 3.46 (m, 1 H), 2.33 (m, 2H), 1.76 (m, 8H); MS (ES) 523.1 (M+H);
- 4-(6-(morfolin-4-il)piridin-3-il)-N-(3-metil-4-(1,4-diazabicyclo[3.2.1]octan-4-il)fenil)pirimidin-2-amina, compuesto n.º 120, ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz): δ 8.93 (m, 1 H), 8.40 (m, 1 H), 8.29 (m, 1 H), 7.74 (m, 1 H), 7.52 (m, 2H), 7.29 (m, 1H), 7.19 (m, 1H), 7.05 (m, 1H), 3.97 (m, 1H), 3.82 (m, 4H), 3.69 (m, 9H), 3.37 (m, 1 H), 3.14 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.16 (m, 2H); MS (ES) 458.1 (M+H);
- 4-(2-oxindol-5-il)-N-(3-metil-4-(1,4-diazabicyclo[3.2.1]octan-4-il)fenil)pirimidin-2-amina, compuesto n.º 121, ¹H

NMR (CD₃OD, 300 MHz): δ 8.20 (m, 3H), 7.44 (m, 3H), 7.12 (m, 2H), 3.95 (m, 1H), 3.60 (m, 5H), 3.36 (m, 1H), 3.10 (m, 4H), 2.37 (s, 3H), 2.16 (m, 2H); MS (ES) 427.0 (M+H);

(1-metilbenzoimidazol-6-il)-*N*-(3-metil-4-(1,4-diazabicyclo[3.2.1]octan-4-il)fenil)pirimidin-2-amina, compuesto n.º 122, ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz): δ 8.40 (m, 2H), 8.24 (m, 1H), 8.14 (m, 1H), 7.76 (m, 1H), 7.67 (m, 1H), 7.60 (m, 1H), 7.39 (m, 1H), 7.14 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.94 (m, 1H), 3.60 (m, 5H), 3.36 (m, 1H), 3.14 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.16 (m, 2H); MS (ES) 426.1 (M+H);

4-(imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)-*N*-(3-metil-4-(1,4-diazabicyclo[3.2.1]octan-4-il)fenil)pirimidin-2-amina, compuesto n.º 123, ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz): δ 9.30 (m, 1H), 8.45 (m, 1H), 8.39 (m, 1H), 8.07 (m, 1H), 7.96 (m, 1H), 7.60 (m, 3H), 7.30 (m, 1H), 7.15 (m, 1H), 3.95 (m, 1H), 3.60 (m, 5H), 3.36 (m, 1H), 3.14 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.16 (m, 2H); MS (ES) 412.1 (M+H);

4-(2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-on-6-il)-*N*-(3-fluoro-4-((1*S*,4*S*)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina, compuesto n.º 124, ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz): δ 8.36 (m, 1H), 7.75 (m, 3H), 7.33-6.77 (m, 4H), 4.63 (s, 2H), 4.59 (s, 1H), 4.31 (s, 1H), 3.92 (m, 2H), 3.41 (m, 1H), 3.15 (m, 1H), 2.97 (s, 3H), 2.33 (m, 2H); MS (ES) 447.09 (M+H);

4-(2,2,4-trimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-7-il)-*N*-(3-metil-4-((1*S*,4*S*)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina, compuesto n.º 125, ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz): δ 8.80 (m, 1H), 8.39 (m, 1H), 8.01 (m, 2H), 7.55 (m, 2H), 7.26 (m, 1H), 6.98 (m, 1H), 4.63 (s, 1H), 4.31 (s, 1H), 4.25 (s, 1H), 3.50 (m, 4H), 3.28 (m, 2H), 2.99 (s, 3H), 2.32 (m, 5H), 1.54 (m, 6H); MS (ES) 486.21 (M+H);

4-(2,2,4-trimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-7-il)-*N*-(3-fluoro-4-((1*S*,4*S*)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina, compuesto n.º 126, ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz): δ 8.75 (m, 1H), 8.39 (m, 2H), 7.96 (m, 1H), 7.65 (m, 1H), 7.25 (m, 2H), 6.79 (m, 1H), 4.57 (s, 1H), 4.29 (s, 1H), 3.84 (m, 2H), 3.48 (m, 5H), 3.30 (m, 6H), 2.94 (m, 3H), 2.30 (m, 2H); MS (ES) 490.19 (M+H);

4-(5-(3-metilpiperidin-1-il)pirazin-2-il)-*N*-(3-fluoro-4-((1*S*,4*S*)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina, compuesto n.º 127, ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz): δ 9.00 (m, 1H), 8.31 (m, 2H), 7.57 (m, 2H), 7.31 (m, 1H), 6.85 (m, 1H), 4.64 (s, 1H), 4.45 (m, 2H), 4.33 (s, 1H), 4.29 (s, 1H), 3.96 (m, 2H), 3.45 (m, 1H), 3.19 (m, 1H), 3.07 (m, 1H), 2.98 (s, 3H), 2.74 (m, 2H), 2.35 (m, 2H), 1.19-1.26 (m, 4H), 1.00 (d, *J* = 5.4 Hz, 3H); MS (ES) 475.48 (M+H);

4-(4-(*t*-butilcarbonilamino)fenil)-*N*-(3-fluoro-4-((1*S*,4*S*)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina, compuesto n.º 128, ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz): δ 8.42 (m, 2H), 8.10 (m, 2H), 7.75 (m, 3H), 7.25 (m, 2H), 4.57 (s, 1H), 4.26 (s, 1H), 3.81 (m, 2H), 3.46 (m, 2H), 2.93 (s, 3H), 2.29 (m, 2H), 1.34 (s, 9H); MS (ES) 475.12 (M+H);

4-(4-(*t*-butilcarbonilamino)fenil)-*N*-(3-metil-4-((1*S*,4*S*)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina, compuesto n.º 129, ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz): δ 8.34 (m, 2H), 8.10 (m, 2H), 7.72 (m, 2H), 7.51 (m, 2H), 7.22 (m, 1H), 6.95 (m, 1H), 4.29 (s, 1H), 4.22 (s, 1H), 3.76 (m, 2H), 3.47 (m, 2H), 2.97 (m, 3H), 2.31 (m, 5H), 1.32 (s, 9H); MS (ES) 471.15 (M+H);

4-(2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-7-il)-*N*-(3-metil-4-((1*S*,4*S*)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina, compuesto n.º 130, ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz): δ 8.68 (m, 1H), 8.48 (m, 1H), 8.39 (m, 1H), 7.49 (m, 2H), 7.27 (m, 1H), 6.96 (m, 1H), 4.23 (m, 2H), 3.72 (m, 1H), 3.50 (m, 2H), 3.26 (m, 1H), 2.95 (s, 3H), 2.66 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.30 (m, 2H), 1.54 (s, 6H); MS (ES) 472.22 (M+H);

4-(6-(acetamido)piridin-3-il)-*N*-(3-metil-4-((1*S*,4*S*)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina, compuesto n.º 132, ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz): δ 9.02 (m, 1H), 8.42 (m, 2H), 8.21 (m, 2H), 7.52 (m, 2H), 7.23 (m, 1H), 6.97 (m, 1H), 4.29 (s, 1H), 4.30 (s, 1H), 4.24 (s, 1H), 3.77 (m, 1H), 3.52 (m, 2H), 2.97 (s, 3H), 2.31 (m, 5H), 2.21 (s, 3H); MS (ES) 430.07 (M+H);

4-(4-((piridin-2-il)aminocarbonil)fenil)-*N*-(3-fluoro-4-((1*S*,4*S*)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina, compuesto n.º 133, ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz): δ 8.50-8.15 (m, 6H), 8.00 (m, 1H), 7.73 (m, 1H), 7.39 (m, 4H), 6.83 (m, 1H), 4.61 (s, 1H), 4.32 (s, 1H), 3.92 (m, 3H), 3.44 (m, 1H), 3.18 (m, 1H), 2.97 (s, 3H), 2.37 (m, 2H); MS (ES) 496.05 (M+H);

4-(4-((piridin-2-il)aminocarbonil)fenil)-*N*-(3-metil-4-((1*S*,4*S*)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina, compuesto n.º 134, ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz): δ 8.45-7.96 (m, 8H), 7.50 (m, 4H), 6.99 (m, 1H), 4.61 (s, 1H), 4.30 (m, 2H), 3.98 (m, 1H), 3.50 (m, 2H), 3.15 (m, 1H), 2.99 (s, 3H), 2.33 (m, 5H); MS (ES) 492.08 (M+H);

4-(4-(metilsulfonilamino)fenil)-*N*-(3-fluoro-4-((1*S*,4*S*)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina, compuesto n.º 135, ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz): δ 8.36 (m, 1H), 8.13 (m, 2H), 7.65 (m, 2H), 7.32 (m, 3H), 6.83 (m, 1H), 4.62 (s, 1H), 4.32 (s, 1H), 3.92 (m, 2H), 3.39 (m, 1H), 3.20 (m, 1H), 3.05 (s, 3H), 2.97 (s, 3H), 2.34 (m, 2H); MS (ES) 469.03 (M+H);

4-(4-(metilsulfonilamino)fenil)-*N*-(3-metil-4-((1*S*,4*S*)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina, compuesto n.º 136, ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz): δ 8.21 (m, 3H), 7.39 (m, 5H), 7.01 (m, 1H), 4.34 (m, 2H), 3.99 (m, 1H), 3.77 (m, 1H), 3.53 (m, 2H), 3.20 (m, 1H), 3.07 (s, 3H), 2.99 (s, 3H), 2.66 (m, 1H), 2.33 (m, 5H); MS (ES) 465.05 (M+H);

4-(2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-7-il)-*N*-(4-((1*S*,4*S*)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina, compuesto n.º 137, ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz): δ 8.67 (m, 1H), 8.48 (m, 1H), 8.39 (m, 2H), 7.98 (m, 1H), 7.54 (m, 2H), 7.20 (m, 1H), 6.69 (m, 2H), 4.63 (s, 1H), 4.33 (s, 1H), 3.72 (m, 2H), 3.37 (m, 1H), 3.24 (m, 1H), 2.93 (s, 3H), 2.34 (s, 2H), 1.54 (s, 6H); MS (ES) 458.21 (M+H);

4-(4-(3-ciclopropilureido)fenil)-*N*-(4-((1*S*,4*S*)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina, compuesto n.º 139, ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz): δ 8.28 (m, 1H), 8.18 (m, 1H), 8.03 (m, 2H), 7.55 (m, 3H), 7.13 (m, 2H), 6.69 (m, 2H), 4.64 (s, 1H), 4.35 (s, 1H), 3.77 (m, 2H), 3.36 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 2.61 (m, 1H), 2.35 (m,

- 3H), 0.76 (m, 1 H), 0.53 (m, 3H); MS (ES) 456.52 (M+H);
 4-(6-(2-(morfolin-4-il)acetamido)piridin-3-il)-*N*-(3-metil-4-((1*S*,4*S*)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina, compuesto n.º 141, ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz): δ 9.10 (m, 1 H), 8.51 (m, 2H), 8.39 (m, 1 H), 7.49 (m, 2H), 7.31 (m, 1 H), 6.99 (m, 1 H), 4.28 (m, 4H), 3.97 (m, 6H), 3.48 (m, 4H), 3.34 (m, 1H), 3.21 (m, 1 H), 2.99 (s, 3H), 2.32 (m, 6H); MS (ES) 515.72 (M+H);
 4-(6-(2-(morfolin-4-il)acetamido)piridin-3-il)-*N*-(4-((1*S*,4*S*)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina, compuesto n.º 142, ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz): δ 9.10 (m, 1 H), 8.51 (m, 1 H), 8.36 (m, 2H), 7.52 (m, 2H), 7.32 (m, 1 H), 6.73 (m, 1 H), 4.66 (s, 1 H), 4.36 (s, 1 H), 4.26 (s, 1 H), 4.12-3.78 (m, 6H), 3.46 (m, 4H), 3.21 (m, 2H), 2.97 (s, 3H), 2.33 (m, 3H); MS (ES) 501.06 (M+H);
 4-(6-(2-(morfolin-4-il)acetamido)piridin-3-il)-*N*-(3-fluoro-4-((1*S*,4*S*)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina, compuesto n.º 143, ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz): δ 9.05 (m, 1 H), 8.51 (m, 1 H), 8.24 (m, 2H), 7.66 (m, 1 H), 7.29 (m, 2H), 6.80 (m, 1 H), 4.66 (s, 1 H), 4.59 (m, 1 H), 4.31 (s, 1 H), 3.80 (m, 6H), 3.50 (m, 1 H), 3.26 (m, 2H), 2.96 (s, 3H), 2.64 (m, 4H), 2.32 (m, 3H); MS (ES) 519.06 (M+H);
 4-(6-(acetamido)piridin-3-il)-*N*-(3-metil-4-((1*S*,4*S*)-5-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina, compuesto n.º 147, ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz): δ 9.03 (m, 1 H), 8.42 (m, 2H), 8.22 (m, 2H), 7.41 (m, 1 H), 7.20 (m, 1 H), 6.88 (m, 1 H), 4.58 (s, 1 H), 4.17 (s, 1 H), 4.05 (m, 1 H), 3.82 (m, 1 H), 3.23 (m, 2H), 2.28 (m, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.03 (m, 1 H), 1.91 (m, 1 H); MS (ES) 416.97 (M+H);
 4-(6-(aminopiridin-3-il)-*N*-(3-metil-4-((1*S*,4*S*)-5-etilcarbonil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina, compuesto n.º 148, ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz): δ 8.65 (m, 1 H), 8.38 (m, 2H), 8.06 (m, 1 H), 7.40 (m, 2H), 7.14 (m, 1H), 6.89 (m, 1H), 4.65 (s, 1H), 4.23 (s, 1H), 4.19 (m, 1H), 3.70-3.36 (m, 3H), 2.65 (s, 3H), 2.44 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.14-1.89 (m, 2H), 1.14 (m, 2H); MS (ES) 430.02 (M+H);
 4-(6-(acetamido)piridin-3-il)-*N*-(3-metil-4-((1*S*,4*S*)-5-etilcarbonil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina, compuesto n.º 149, ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz): δ 9.03 (m, 1 H), 8.39 (m, 2H), 8.22 (m, 2H), 7.42 (m, 2H), 7.21 (m, 1 H), 6.91 (m, 1 H), 4.65 (s, 1 H), 4.25 (s, 1 H), 3.68-3.32 (m, 5H), 2.66-2.32 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.08-1.82 (m, 2H), 1.14 (m, 2H); MS (ES) 472.06 (M+H);
 4-(6-(aminopiridin-3-il)-*N*-(3-metil-4-((1*S*,4*S*)-5-metilsulfonil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina, compuesto n.º 150, ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz): δ 8.68 (m, 1 H), 8.28 (m, 2H), 8.09 (m, 1 H), 7.41 (m, 2H), 7.09 (m, 1 H), 6.75 (m, 1 H), 4.65 (s, 1 H), 4.20 (m, 1 H), 4.19 (m, 1 H), 3.71-3.39 (m, 3H), 2.66-2.39 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.13-1.88 (m, 2H), 1.14 (m, 2H); MS (ES) 451.99 (M+H);
 4-(6-(metilsulfonilamino)piridin-3-il)-*N*-(3-metil-4-((1*S*,4*S*)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina, compuesto n.º 151, ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz): δ 8.96 (m, 1 H), 8.43 (m, 1 H), 8.30 (m, 1 H), 7.54 (m, 2H), 7.23 (m, 1H), 7.15 (m, 1H), 6.97 (m, 1H), 4.30 (s, 1H), 4.25 (s, 1H), 3.80-3.37 (m, 3H), 3.23 (m, 2H), 2.98 (s, 3H), 2.66 (m, 2H), 2.32 (brs, 6H); MS (ES) 466.03 (M+H);
 4-(6-(2-(dimetilamino)acetamido)piridin-3-il)-*N*-(3-metil-4-((1*S*,4*S*)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina, compuesto n.º 152, ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz): δ 8.52 (m, 1 H), 8.31 (m, 1 H), 8.20 (m, 1 H), 7.52 (m, 2H), 7.21 (m, 2H), 6.96 (m, 1 H), 4.31 (s, 1 H), 4.24 (s, 1 H), 3.91-3.48 (m, 5H), 2.99 (s, 3H), 2.83 (s, 3H), 2.65 (s, 3H), 2.32 (m, 6H); MS (ES) 473.04 (M+H);
 4-(6-(metilsulfonilamino)piridin-3-il)-*N*-(3-fluoro-4-((1*S*,4*S*)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina, compuesto n.º 153, ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz): δ 8.94 (m, 1 H), 8.39 (m, 3H), 7.62 (m, 1 H), 7.22 (m, 3H), 6.78 (m, 1 H), 4.56 (s, 1 H), 4.29 (s, 1 H), 3.79-3.43 (m, 5H), 2.93 (m, 2H), 2.66 (m, 1 H), 2.30 (m, 3H); MS (ES) 469.99 (M+H);
 4-(6-(morfolin-4-il)piridin-3-il)-*N*-(4-(8-metil-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-3-il)fenil)pirimidin-2-amina, compuesto n.º 155, ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz): δ 8.90 (m, 1 H), 8.49 (m, 1 H), 8.25 (m, 2H), 7.59 (m, 2H), 7.13 (m, 1 H), 6.94 (m, 1 H), 6.87 (m, 1 H), 3.93 (m, 2H), 3.78 (m, 4H), 3.61 (m, 6H), 3.13 (m, 2H), 2.81 (s, 3H), 2.19 (m, 4H); MS (ES) 458.03 (M+H);
 4-(6-(metilsulfonilamino)piridin-3-il)-*N*-(4-(8-metil-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-3-il)fenil)pirimidin-2-amina, compuesto n.º 156, ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz): δ 8.90 (m, 1 H), 8.36 (m, 3H), 7.75 (m, 1 H), 7.56 (m, 2H), 7.13 (m, 2H), 6.91 (m, 2H), 3.97 (m, 2H), 3.72 (m, 2H), 3.19 (m, 2H), 2.83 (s, 3H), 2.25 (m, 5H); MS (ES) 466.03 (M+H);
 4-(2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-7-il)-*N*-(4-(8-metil-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-3-il)fenil)pirimidin-2-amina, compuesto n.º 157, ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz): δ 8.67 (m, 1 H), 8.38 (m, 1 H), 7.99 (m, 1 H), 7.59 (m, 2H), 7.21 (m, 1 H), 6.95 (m, 2H), 3.97 (m, 2H), 3.68 (m, 2H), 3.17 (m, 3H), 2.85 (s, 3H), 2.65 (m, 1 H), 2.22 (m, 4H), 1.55 (s, 6H); MS (ES) 472.09 (M+H);
 4-(6-(aminopiridin-3-il)-*N*-(4-(8-metil-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-3-il)fenil)pirimidin-2-amina, compuesto n.º 158, ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz): δ 8.87 (m, 1 H), 8.28 (m, 2H), 8.15 (m, 1 H), 7.58 (m, 2H), 7.09 (m, 1 H), 6.93 (m, 2H), 6.65 (m, 1 H), 4.03 (m, 2H), 3.68 (m, 2H), 3.25 (m, 3H), 2.89 (s, 3H), 2.64 (m, 1 H), 2.23 (m, 4H); MS (ES) 388.04 (M+H);
 4-(6-(morfolin-4-il)piridin-3-il)-*N*-(3-metil-4-(1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonan-4-il)fenil)pirimidin-2-amina, compuesto n.º 159, ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz): δ 8.27 (m, 3H), 7.51 (m, 2H), 7.15 (m, 2H), 6.86 (m, 1 H), 3.80 (m, 4H), 3.60 (m, 7H), 3.46 (m, 4H), 3.30 (m, 2H), 2.41 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.07 (m, 2H); MS (ES) 472.12 (M+H);
 4-(2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-7-il)-*N*-(3-metil-4-(1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonan-4-il)fenil)pirimidin-2-amina, compuesto n.º 160, ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz): δ 8.64 (m, 1 H), 8.47 (m, 1 H), 8.38 (m, 1 H), 7.95 (m, 1H), 7.51 (m, 2H), 7.14 (m, 2H), 3.51-3.43 (m, 9H), 2.40 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.34 (m, 2H), 1.54 (s, 6H); MS (ES) 486.11 (M+H);
 4-(4-(piridin-2-il)aminocarbonil)fenil)-*N*-(3-metil-4-(1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonan-4-il)fenil)pirimidin-2-amina, compuesto n.º 161, ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz): δ 8.47-8.22 (m, 4H), 8.10 (m, 3H), 7.84 (m, 1H), 7.60 (m, 2H),

- 7.35-7.15 (m, 3H), 3.61-3.48 (m, 9H), 2.44 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.12 (m, 2H); MS (ES) 506.06 (M+H);
 4-(4-(acetamido)fenil)-*N*-(4-(8-metil-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-3-il)fenil)pirimidin-2-amina, compuesto n.º 162, ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz): δ 8.34 (m, 1H), 8.10 (m, 2H), 7.66 (m, 4H), 7.19 (m, 1H), 6.95 (m, 2H), 3.99 (m, 2H), 3.68 (m, 2H), 3.13 (m, 2H), 2.86 (s, 3H), 2.23 (m, 4H), 2.16 (s, 3H); MS (ES) 429.32 (M+H);
- 5 4-(2-(dietilamino)tiazol-4-il)-*N*-(3-metil-4-((1*S*,4*S*)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina, compuesto n.º 163, ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz): δ 8.37 (m, 1H), 7.53 (m, 1H), 7.46 (m, 2H), 7.29 (m, 1H), 6.95 (m, 1H), 4.31 (s, 1H), 4.23 (s, 1H), 3.56 (m, 6H), 2.99 (s, 3H), 2.31 (brs, 5H), 1.27 (m, 8H); MS (ES) 450.30 (M+H);
- 10 4-(2-(dietilamino)tiazol-4-il)-*N*-(3-fluoro-4-((1*S*,4*S*)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina, compuesto n.º 164, ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz): δ 8.47 (m, 1H), 8.38 (m, 1H), 7.70 (m, 1H), 7.45 (m, 1H), 7.29 (m, 2H), 6.77 (m, 1H), 4.54 (s, 1H), 4.23 (s, 1H), 3.60 (m, 5H), 3.03 (m, 1H), 2.91 (s, 3H), 2.29 (m, 2H), 1.27 (m, 8H); MS (ES) 454.00 (M+H);
- 15 4-(2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-7-il)-*N*-(3-metil-4-(8-metil-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-3-il)fenil)pirimidin-2-amina, compuesto n.º 165, ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz): δ 8.70 (m, 1H), 8.42 (m, 1H), 8.01 (m, 1H), 7.56 (m, 2H), 7.27 (m, 3H), 4.01 (brs, 2H), 3.25-3.10 (m, 3H), 2.89 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.31 (m, 5H), 1.55 (s, 6H); MS (ES) 486.08 (M+H);
- 20 4-(6-(morfolin-4-il)piridin-3-il)-*N*-(3-metil-4-(8-metil-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-3-il)fenil)pirimidin-2-amina, compuesto n.º 166, ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz): δ 8.88 (m, 1H), 8.42 (m, 1H), 8.31 (m, 1H), 7.48 (m, 2H), 7.35 (m, 1H), 7.21 (m, 2H), 4.03 (brs, 2H), 3.85-3.74 (m, 7H), 3.34 (m, 1H), 3.12 (m, 2H), 2.89 (s, 3H), 2.67 (s, 3H), 2.40 (m, 6H); MS (ES) 472.13 (M+H);
- 25 4-(6-(metilsulfonilamino)piridin-3-il)-*N*-(3-metil-4-(8-metil-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-3-il)fenil)pirimidin-2-amina, compuesto n.º 167, ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz): δ 8.39 (m, 1H), 8.15 (m, 2H), 7.56 (m, 2H), 7.34 (m, 2H), 7.26 (m, 2H), 7.16 (m, 2H), 4.01 (brs, 2H), 3.44-3.10 (m, 3H), 3.24 (m, 1H), 3.05 (s, 3H), 2.89 (s, 3H), 2.28 (m, 6H); MS (ES) 479.08 (M+H);
- 30 4-(4-(*t*-butilcarbonilamino)fenil)-*N*-(3-metil-4-(8-metil-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-3-il)fenil)pirimidin-2-amina, compuesto n.º 168, ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz): δ 8.33 (m, 1H), 8.15 (m, 2H), 7.78 (m, 2H), 7.54 (m, 2H), 7.41 (m, 1H), 7.20 (m, 1H), 4.02 (brs, 2H), 3.30-3.08 (m, 3H), 3.08 (s, 3H), 2.66 (s, 3H), 2.40 (m, 5H), 1.32 (s, 9H); MS (ES) 485.62 (M+H);
- 35 4-(1*H*-pirrol-3-il)-*N*-(3-metil-4-((1*S*,4*S*)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina, compuesto n.º 169, ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz): δ 8.27 (m, 1H), 8.17 (m, 1H), 7.51 (m, 3H), 6.94 (m, 2H), 4.30 (s, 1H), 4.22 (s, 1H), 3.76 (m, 1H), 3.46 (m, 2H), 3.29 (s, 3H), 2.97 (s, 3H), 2.31 (m, 4H); MS (ES) 361.07 (M+H);
- 40 4-(1*H*-pirrol-3-il)-*N*-(4-((1*S*,4*S*)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina, compuesto n.º 170, ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz): δ 8.10 (m, 1H), 7.52 (m, 3H), 6.93 (m, 2H), 6.80 (m, 1H), 6.70 (m, 2H), 4.63 (s, 1H), 4.35 (s, 1H), 3.75 (m, 2H), 3.34 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 2.34 (m, 2H); MS (ES) 347.04 (M+H);
- 45 4-(1*H*-pirrol-3-il)-*N*-(3-trifluorometil-4-((1*S*,4*S*)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina, compuesto n.º 171, ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz): δ 8.41 (m, 2H), 8.23 (m, 1H), 7.82 (m, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.38 (m, 1H), 6.99 (m, 1H), 6.81 (m, 1H), 6.73 (m, 1H), 4.33 (s, 1H), 4.03 (s, 1H), 3.70 (m, 3H), 3.24 (m, 2H), 2.97 (s, 3H), 2.34 (m, 2H); MS (ES) 415.04 (M+H);
- 50 4-(2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-7-il)-*N*-(3-trifluorometil-4-((1*S*,4*S*)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina, compuesto n.º 172, ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz): δ 8.69 (m, 1H), 8.48 (m, 2H), 8.31 (m, 1H), 8.03 (m, 1H), 7.86 (m, 1H), 7.33 (m, 2H), 4.33 (s, 1H), 4.08 (s, 1H), 3.65-3.55 (m, 3H), 3.22 (m, 1H), 2.97 (s, 3H), 2.34 (m, 2H), 1.55 (s, 6H); MS (ES) 526.11 (M+H);
- 55 4-(6-etoxipiridin-3-il)-*N*-(3-metil-4-((1*S*,4*S*)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina, compuesto n.º 173, ¹H NMR (DMSO-*d*₆): δ 9.30 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.42 (d, 1H, *J* = 4.3 Hz), 8.37 (dd, 1H, *J* = 2.3 and 8.8 Hz), 7.47 (d, 1H, *J* = 8.8 Hz), 7.42 (s, 1H), 7.28 (d, 1H, *J* = 4.9 Hz), 6.93 (d, 1H, *J* = 8.5 Hz), 6.74 (d, 1H, *J* = 8.5 Hz), 4.36 (qt, 2H, *J* = 7.0 Hz), 3.88 (s, 1H), 3.17 (app qt, 2H, *J* = 9.1 Hz), 2.73 (d, 1H, *J* = 9.0 Hz), 2.66 (d, 1H, *J* = 9.0 Hz), 2.25 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.77 (d, 1H, *J* = 9.0 Hz), 1.68 (d, 1H, *J* = 9.0 Hz), 1.32 (t, 3H, *J* = 7.0 Hz); LCMS: purity: 99%; MS (m/e): 417 (MH⁺);
- 60 4-(6-etoxipiridin-3-il)-*N*-(3-fluoro-4-((1*S*,4*S*)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina, compuesto n.º 174, CLEM: pureza: 99 %; EM (m/e): 421 (MH⁺);
- 65 4-(2-(dimetilamino)tiazol-4-il)-*N*-(3-metil-4-((1*S*,4*S*)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina, compuesto n.º 175, ¹H NMR (DMSO-*d*₆): δ 9.24 (s, 1H), 8.43 (d, 1H, *J* = 4.9 Hz), 7.53 (d, 1H, *J* = 16.7 Hz), 7.51 (m, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.19 (d, 1H, *J* = 4.9 Hz), 6.76 (d, 1H, *J* = 8.5 Hz), 3.90 (s, 1H), 3.42 (s, 1H), 3.19 (app qt, 2H, *J* = 9.1 Hz), 3.08 (s, 6H), 2.78 (s, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.83 (d, 1H, *J* = 9.0 Hz), 1.73 (d, 1H, *J* = 9.0 Hz); LCMS: purity: 99%; MS (m/e): 422 (MH⁺);
- 4-(2-(dimetilamino)tiazol-4-il)-*N*-(3-fluoro-4-((1*S*,4*S*)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina, compuesto n.º 176, ¹H NMR (DMSO-*d*₆): δ 9.43 (s, 1H), 8.45 (d, 1H, *J* = 4.9 Hz), 7.53 (d, 1H, *J* = 16.7 Hz), 7.51 (m, 1H), 7.38 (d, 1H, *J* = 7.3 Hz), 7.21 (d, 1H, *J* = 4.9 Hz), 6.68 (t, 1H, *J* = 9.1 Hz), 4.14 (s, 1H), 3.39 (d, 1H, *J* = 9.3 Hz), 3.16 (d, 1H, *J* = 9.3 Hz), 3.08 (s, 6H), 2.72 (d, 1H, *J* = 9.0 Hz), 2.59 (d, 1H, *J* = 9.0 Hz), 2.23 (s, 3H), 1.79 (d, 1H, *J* = 9.0 Hz), 1.69 (d, 1H, *J* = 9.0 Hz); LCMS: purity: 99%; MS (m/e): 426 (MH⁺);
- 4-(5-(morfolin-4-il)pirazin-2-il)-*N*-(3-metil-4-((1*S*,4*S*)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina, compuesto n.º 178, ¹H NMR (DMSO-*d*₆): δ 9.27 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.43 (d, 1H, *J* = 4.9 Hz), 8.40 (s, 1H), 7.49 (d, 1H, *J* = 8.8 Hz), 7.42 (s, 1H), 7.36 (d, 1H, *J* = 4.9 Hz), 6.75 (d, 1H, *J* = 8.8 Hz), 3.88 (s, 1H), 3.69-3.67 (m, 8H), 3.17 (app qt, 2H, *J* = 9.1 Hz), 2.73 (d, 1H, *J* = 9.1 Hz), 2.66 (d, 1H, *J* = 9.1 Hz), 2.25 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 1.76 (d, 1H, *J* = 8.8 Hz), 1.69 (d, 1H, *J* = 8.8 Hz); LCMS: purity: 90%; MS (m/e): 459 (MH⁺);

- 4-(5-(morfolin-4-il)pirazin-2-il)-*N*-(3-fluoro-4-((1*S*,4*S*)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina, compuesto n.º 179, ¹H NMR (DMSO-*d*₆): δ 9.48 (s, 1 H), 8.98 (s, 1 H), 8.47 (d, 1 H, *J* = 4.9 Hz), 8.42 (s, 1 H), 7.64 (d, 1 H, *J* = 16.7 Hz), 7.40-7.34 (m, 2H), 6.71 (d, 1H, *J* = 9.1 Hz), 4.16 (s, 1 H), 3.69-3.68 (m, 8H), 3.39 (d, 1 H, *J* = 9.6 Hz), 3.17 (d, 1 H, *J* = 9.6 Hz), 2.72 (d, 1 H, *J* = 9.1 Hz), 2.59 (d, 1 H, *J* = 9.1 Hz), 2.22 (s, 3H), 1.79 (d, 1 H, *J* = 8.8 Hz), 1.69 (d, 1 H, *J* = 8.8 Hz); LCMS: purity: 99%; MS (m/e): 463 (MH⁺);
- 4-(4-(1-etoxietil)fenil)-*N*-(3-metil-4-((1*S*,4*S*)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina, compuesto n.º 181, LCMS: purity: 99%; MS (m/e): 444 (MH⁺);
- 4-(4-(1-etoxietil)fenil)-*N*-(3-fluoro-4-((1*S*,4*S*)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina, compuesto n.º 182, LCMS: purity: 99%; MS (m/e): 447 (MH⁺);
- 4-(6-(dimetilamino)piridin-3-il)-*N*-(4-((1*S*,4*S*)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina, compuesto n.º 183, ¹H NMR (DMSO-*d*₆): δ 9.09 (s, 1 H), 8.87 (s, 1 H), 8.29 (d, 1 H, *J* = 4.9 Hz), 8.19 (d, 1 H, *J* = 8.8 Hz), 7.53 (d, 2H, *J* = 8.5 Hz), 7.14 (d, 1 H, *J* = 5.3 Hz), 6.73 (d, 1 H, *J* = 9.1 Hz), 6.53 (d, 2H, *J* = 8.5 Hz), 4.21 (s, 1 H), 3.35 (s, 1 H), 3.26 (s, 1 H), 3.09-3.04 (m, 7H), 2.73 (d, 1 H, *J* = 9.6 Hz), 2.21 (s, 3H), 1.82 (d, 1 H, *J* = 8.8 Hz), 1.73 (d, 1 H, *J* = 8.8 Hz); LCMS: purity: 99%; MS (m/e): 402 (MH⁺);
- 4-(6-(morfolin-4-il)piridin-3-il)-*N*-(4-((1*S*,4*S*)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina, compuesto n.º 184, ¹H NMR (DMSO-*d*₆): δ 9.13 (s, 1 H), 8.90 (d, 1 H, *J* = 2.0 Hz), 8.33 (d, 1 H, *J* = 4.7 Hz), 8.24 (dd, 1 H, *J* = 2.0 and 8.8 Hz), 7.52 (d, 2H, *J* = 8.8 Hz), 7.18 (d, 1 H, *J* = 4.7 Hz), 6.94 (d, 1 H, *J* = 8.8 Hz), 6.53 (d, 2H, *J* = 8.8 Hz), 4.20 (s, 1 H), 3.69-3.67 (m, 4H), 3.56 (br s, 4H), 3.35 (s, 1 H), 3.27 (s, 1 H), 3.09 (d, 1 H, *J* = 8.8 Hz), 2.73 (d, 1 H, *J* = 8.8 Hz), 2.21 (s, 3H), 1.82 (d, 1 H, *J* = 8.8 Hz), 1.73 (d, 1 H, *J* = 8.8 Hz); LCMS: purity: 99%; MS (m/e): 444 (MH⁺);
- 4-(4-metil-3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-7-il)-*N*-(4-((1*S*,4*S*)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina, compuesto n.º 185, ¹H NMR (DMSO-*d*₆): δ 9.08 (s, 1 H), 8.49 (d, 1 H, *J* = 1.8 Hz), 8.28 (d, 1 H, *J* = 4.9 Hz), 7.58 (d, 1 H, *J* = 1.8 Hz), 7.49 (d, 2H, *J* = 8.8 Hz), 7.14 (d, 1 H, *J* = 4.9 Hz), 6.53 (d, 2H, *J* = 8.8 Hz), 4.21 (s, 3H), 3.51-3.50 (m, 2H), 3.35 (s, 1 H), 3.26 (s, 1 H), 3.10 (s, 3H), 3.06 (d, 1 H, *J* = 8.8 Hz), 2.73 (d, 1 H, *J* = 8.8 Hz), 2.21 (s, 3H), 1.82 (d, 1 H, *J* = 9.1 Hz), 1.72 (d, 1 H, *J* = 9.1 Hz); LCMS: purity: 99%; MS (m/e): 430 (MH⁺);
- 4-(6-(3-etoxipropil)aminopiridin-3-il)-*N*-(3-metil-4-((1*S*,4*S*)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina, compuesto n.º 186, LCMS: purity: 99%; MS (m/e): 474 (MH⁺);
- 4-(6-(*cis*-2,6-dimetilmorfolin-4-il)piridin-3-il)-*N*-(3-metil-4-((1*S*,4*S*)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina, compuesto n.º 187, ¹H NMR (DMSO-*d*₆): δ 9.20 (s, 1 H), 8.89 (d, 1 H, *J* = 2.3 Hz), 8.34 (d, 1 H, *J* = 5.3 Hz), 8.24 (dd, 1 H, *J* = 2.3 and 9.1 Hz), 7.48 (d, 1 H, *J* = 9.1 Hz), 7.44 (s, 1 H), 7.21 (d, 1 H, *J* = 5.3 Hz), 6.97 (d, 1 H, *J* = 9.1 Hz), 6.74 (d, 1 H, *J* = 9.1 Hz), 4.30-4.26 (m, 2H), 3.88 (s, 1H), 3.61-3.56 (m, 2H), 3.21-3.13 (m, 2H), 2.73 (app qt, 2H, *J* = 9.1 Hz), 2.27 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.77 (d, 1 H, *J* = 9.0 Hz), 1.68 (d, 1 H, *J* = 9.0 Hz), 1.15 (d, 6H, *J* = 6.2 Hz); LCMS: purity: 99%; MS (m/e): 486 (MH⁺);
- 4-(6-(propilamino)piridin-3-il)-*N*-(3-metil-4-((1*S*,4*S*)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina, compuesto n.º 188, ¹H NMR (DMSO-*d*₆): δ 9.14 (s, 1 H), 8.78 (s, 1 H), 8.30 (d, 1 H, *J* = 5.3 Hz), 8.06 (d, 1 H, *J* = 8.8 Hz), 7.49 (d, 1H, *J* = 8.5 Hz), 7.43 (s, 1H), 7.13-7.12 (m, 2H), , 6.75 (d, 1 H, *J* = 8.8 Hz), 6.54 (d, 1 H, *J* = 8.8 Hz), 3.89 (s, 1 H), 3.28-3.14 (m, 5H), 2.76-2.79 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.79 (d, 1H, *J* = 9.1 Hz), 1.69 (d, 1 H, *J* = 9.1 Hz), 1.60-1.48 (m, 2H), 0.90 (t, 3H, *J* = 7.3 Hz); LCMS: purity: 99%; MS (m/e): 430 (MH⁺);
- 4-(6-(2-(dimetilamino)metilmorfolin-4-il)piridin-3-il)-*N*-(3-metil-4-((1*S*,4*S*)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina, compuesto n.º 189, ¹H NMR (DMSO-*d*₆): δ 9.20 (s, 1 H), 8.90 (s, 1 H), 8.35 (d, 1 H, *J* = 4.9 Hz), 8.25 (app d, 1 H, *J* = 8.8 Hz), 7.48 (d, 1 H, *J* = 8.5 Hz), 7.43 (s, 1 H), 7.21 (d, 1 H, *J* = 4.9 Hz), 6.94 (d, 1 H, *J* = 8.5 Hz), 6.74 (d, 1 H, *J* = 8.8 Hz), 4.34 (d, 1 H, *J* = 12.4 Hz), 4.14 (d, 1H, *J* = 12.4 Hz), 3.94-2.88 (m, 2H), 3.57-3.49 (m, 2H), 3.21-3.10 (m, 3H), 2.96-2.92 (m, 1 H), 2.74-2.58 (m, 3H), 2.41-2.30 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.18 (overlap s, 9H), 1.77 (d, 1H, *J* = 9.1 Hz), 1.68 (d, 1 H, *J* = 9.1 Hz); LCMS: purity: 99%; MS (m/e): 515 (MH⁺);
- 4-(6-(piperidin-1-il)piridin-3-il)-*N*-(3-metil-4-((1*S*,4*S*)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina, compuesto n.º 190, ¹H NMR (DMSO-*d*₆): δ 9.17 (s, 1 H), 8.86 (s, 1 H), 8.33 (d, 1 H, *J* = 5.3 Hz), 8.20-8.17 (d, 1H, *J* = 9.1 Hz), 7.49 (d, 1 H, *J* = 8.8 Hz), 7.43 (s, 1 H), 7.17 (d, 1 H, *J* = 5.3 Hz), 6.91 (d, 1 H, *J* = 8.8 Hz), 6.73 (d, 1 H, *J* = 8.8 Hz), 3.87 (s, 1 H), 3.62 (br s, 4H), 3.29 (s, 1 H), 3.21-3.12 (m, 2H), 2.72 (d, 1 H, *J* = 9.1 Hz), 2.66 (d, 1 H, *J* = 9.1 Hz), 2.26 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.77-1.52 (m, 8H); LCMS: purity: 99%; MS (m/e): 456 (MH⁺);
- 4-(6-(3-(aminocarbonil)piperidin-1-il)piridin-3-il)-*N*-(3-metil-4-((1*S*,4*S*)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina, compuesto n.º 191, LCMS: purity: 99%; MS (m/e): 499 (MH⁺);
- 4-(6-(morfolin-4-il)piridin-3-il)-*N*-(3-metil-4-((1*S*,4*S*)-5-metilsulfonil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina, compuesto n.º 192, ¹H NMR (DMSO-*d*₆): δ 9.48 (s, 1 H), 8.92 (s, 1 H), 8.35 (s, 1 H), 8.29 (d, 1 H, *J* = 8.8 Hz), 7.47 (app s, 2H), 7.28 (s, 1 H), 7.01 (d, 1 H, *J* = 9.1 Hz), 6.91 (d, 1 H, *J* = 8.8 Hz), 4.35 (s, 1 H), 4.18 (s, 1 H), 3.68 (br s, 4H), 3.60 (br s, 4H), 3.40-3.37 (m, 4H), 2.96 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 1.90-1.85 (m, 2H); LCMS: purity: 99%; MS (m/e): 522 (MH⁺);
- 4-(4-metil-3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-7-il)-*N*-(3-metil-4-((1*S*,4*S*)-5-metilsulfonil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina, compuesto n.º 193, ¹H NMR (DMSO-*d*₆): δ 9.37 (s, 1 H), 8.51 (s, 1 H), 8.32 (d, 1 H, *J* = 4.3 Hz), 7.64 (s, 1 H), 7.48 (s, 2H), 7.23 (d, 1 H, *J* = 4.3 Hz), 6.89 (d, 1 H, *J* = 8.8 Hz), 4.34 (s, 1 H), 4.23-4.17 (m, 3H), 3.53 (s, 2H), 3.42-3.23 (m, 4H), 3.12 (s, 3H), 2.95 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 1.91 (d, 1 H, *J* = 9.1 Hz), 1.82 (d, 1 H, *J* = 9.1 Hz); LCMS: purity: 99%; MS (m/e): 508 (MH⁺);
- 4-(6-(morfolin-4-il)piridin-3-il)-*N*-(3-metil-4-((1*S*,4*S*)-5-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina, compuesto n.º 194, ¹H NMR (DMSO-*d*₆): δ 9.24 (s, 1 H), 8.91 (s, 1 H), 8.36 (d, 1 H, *J* = 5.3 Hz), 8.25 (d, 1 H, *J* = 9.1 Hz), 7.52-7.47 (m, 2H), 7.22 (d, 1 H, *J* = 5.2 Hz), 6.95 (d, 1 H, *J* = 9.1 Hz), 6.80 (d, 1 H, *J* = 8.5 Hz), 4.50 (s, 1 H), 4.12 (s, 1 H), 3.89 (d, 1 H, *J* = 7.3 Hz), 3.69-3.67 (br m, 5H), 3.57 (br m, 5H), 3.04 (d, 1 H, *J* = 9.6 Hz), 2.18 (s,

- 3H), 1.87 (d, 1 H, $J = 8.5$ Hz), 1.75 (d, 1 H, $J = 8.5$ Hz); LCMS: purity: 99%; MS (m/e): 445 (MH⁺);
 4-(4-metil-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-7-il)-N-(3-metil-4-((1S,4S)-5-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina, compuesto n.º 195, ¹H NMR (DMSO-*d*₆): δ 9.23 (s, 1 H), 8.51 (d, 1 H, $J = 1.8$ Hz), 8.32 (d, 1 H, $J = 5.3$ Hz), 7.62 (d, 1 H, $J = 1.8$ Hz), 7.47 (s, 2H), 7.19 (d, 1 H, $J = 5.3$ Hz), 6.81 (d, 1 H, $J = 9.1$ Hz), 4.51 (s, 1 H), 4.24-4.21 (m, 2H), 4.14 (s, 1 H), 3.89 (d, 1 H, $J = 7.3$ Hz), 3.70 (d, 1 H, $J = 7.3$ Hz), 3.53-3.50 (m, 2H), 3.33 (d, 1 H, $J = 9.1$ Hz), 3.11 (s, 3H), 3.06 (d, 1 H, $J = 8.2$ Hz), 2.18 (s, 3H), 1.87 (d, 1 H, $J = 9.1$ Hz), 1.76 (d, 1 H, $J = 9.1$ Hz); LCMS: purity: 99%; MS (m/e): 431 (MH⁺);
 4-(6-(morfolin-4-il)piridin-3-il)-N-(3-metil-4-((1S,4S)-5-etilcarbonil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina, compuesto n.º 196, ¹H NMR (DMSO-*d*₆): δ 9.24 (s, 1 H), 8.92 (d, 1 H, $J = 2.0$ Hz), 8.36 (d, 1 H, $J = 5.3$ Hz), 8.25 (dd, 1 H, $J = 2.3$ and 9.1 Hz), 7.52-7.47 (m, 2H), 7.22 (d, 1 H, $J = 5.3$ Hz), 6.95 (d, 1 H, $J = 8.8$ Hz), 6.81 (app t, 1 H, $J = 8.8$ Hz), 4.68 (s, 0.5 H), 4.55 (s, 0.5 H), 4.17 (s, 0.5 H), 4.11 (s, 0.5 H), 3.69-3.59 (m, 4H), 3.56-3.55 (m, 4H), 3.51-3.43 (m, 3H), 3.37-3.30 (m, 1 H), 3.13-3.03 (m, 1 H), 2.36-2.25 (m, 1 H), 2.18 (s, 3H), 2.13-2.10 (m, 1 H), 1.96-1.73 (m, 2H), 0.97 (t, 3H, $J = 7.6$ Hz); LCMS: purity: 99%; MS (m/e): 500 (MH⁺);
 4-(6-(2-(morfolin-4-il)etil)aminopiridin-3-il)-N-(3-metil-4-((1S,4S)-5-etilcarbonil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina, compuesto n.º 197, CLEM: pureza: 99 %; EM (m/e): 543 (MH⁺);
 4-(6-(3-dimetilamino)propilaminopiridin-3-il)-N-(3-metil-4-((1S,4S)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina, compuesto n.º 198, ¹H NMR (DMSO-*d*₆): δ 9.11 (s, 1 H), 8.79 (d, 1 H, $J = 2.0$ Hz), 8.30 (d, 1 H, $J = 5.3$ Hz), 8.06 (dd, 1 H, $J = 2.3$ and 9.1 Hz), 7.48-7.45 (m, 2H), 7.13-7.09 (m, 2H), 6.75 (d, 1 H, $J = 8.8$ Hz), 6.54 (d, 1 H, $J = 8.8$ Hz), 3.88 (s, 1 H), 3.30 (m, 3H), 3.22-3.14 (m, 2H), 2.75-2.66 (m, 2H), 2.27-2.24 (m, 5H), 2.18 (s, 3H), 2.12 (s, 6H), 1.79-1.62 (m, 4H); LCMS: purity: 99%; MS (m/e): 473 (MH⁺);
 4-(6-(morfolin-4-il)piridin-3-il)-N-(3-metil-4-((1S,4S)-5-amidino-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina, compuesto n.º 199, ¹H NMR (DMSO-*d*₆): δ 9.32 (s, 1 H), 8.92 (s, 1 H), 8.37 (d, 1 H, $J = 5.3$ Hz), 8.25 (d, 1 H, $J = 9.1$ Hz), 7.55 (d, 1 H, $J = 9.1$ Hz), 7.51 (s, 1 H), 7.31 (s, 2H), 7.24 (d, 1 H, $J = 5.3$ Hz), 7.17 (br s, 1H), 6.96 (d, 1 H, $J = 8.8$ Hz), 6.83 (d, 1 H, $J = 8.8$ Hz), 4.70 (s, 1 H), 4.28 (s, 1 H), 3.69-3.68 (br m, 4H), 3.57-3.56 (br m, 4H), 3.51-3.40 (m, 3H), 3.17 (d, 1 H, $J = 9.3$ Hz), 2.20 (s, 3H), 2.06-1.93 (m, 2H); LCMS: purity: 92%; MS (m/e): 486 (MH⁺-TFA);
 4-(6-(3-etoxipropil)aminopiridin-3-il)-N-(3-metil-4-((1S,4S)-5-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina, compuesto n.º 200, ¹H NMR (DMSO-*d*₆): δ 9.17 (s, 1 H), 8.80 (d, 1 H, $J = 2.3$ Hz), 8.31 (d, 1 H, $J = 5.3$ Hz), 8.07 (dd, 1 H, $J = 2.3$ and 8.8 Hz), 7.51 (d, 1 H, $J = 8.8$ Hz), 7.46 (d, 1 H, $J = 2.0$ Hz), 7.14-7.09 (m, 2H), 6.80 (d, 1 H, $J = 8.8$ Hz), 6.54 (d, 1 H, $J = 8.8$ Hz), 4.50 (s, 1 H), 4.11 (s, 1 H), 3.89 (d, 1 H, $J = 7.3$ Hz), 3.70 (d, 1 H, $J = 7.3$ Hz), 3.41-3.29 (m, 7H), 3.04 (d, 1 H, $J = 9.3$ Hz), 2.17 (s, 3H), 1.86 (d, 1 H, $J = 7.3$ Hz), 1.78-1.73 (m, 3H), 1.09 (t, 3H, $J = 7.3$ Hz); LCMS: purity: 99%; MS (m/e): 461 (MH⁺);
 4-(6-*cis*-2,6-dimetilmorfolin-4-il)piridin-3-il)-N-(3-metil-4-((1S,4S)-5-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina, compuesto n.º 201, CLEM: pureza: 99 %; EM (m/e): 473 (MH⁺);
 4-(6-(propilaminopiridin-3-il)-N-(3-metil-4-((1S,4S)-5-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina, compuesto n.º 202, ¹H NMR (DMSO-*d*₆): δ 9.20 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.32 (d, 1H, $J = 4.7$ Hz), 8.11 (d, 1 H, $J = 8.8$ Hz), 7.51-7.49 (m, 1 H), 7.45 (s, 1 H), 7.32 (m, 1 H), 7.15 (s, 1 H), 6.80 (d, 1 H, $J = 8.8$ Hz), 6.60 (d, 1 H, $J = 8.8$ Hz), 4.50 (s, 1H), 4.12 (s, 1H), 3.89 (d, 1 H, $J = 7.3$ Hz), 3.70 (d, 1 H, $J = 7.3$ Hz), 3.32-3.24 (m, 3H), 3.04 (d, 1 H, $J = 8.8$ Hz), 2.17 (s, 3H), 1.86 (d, 1 H, $J = 7.3$ Hz), 1.76 (d, 1 H, $J = 8.8$ Hz), 1.55-1.49 (m, 2H), 0.91 (t, 3H, $J = 7.3$ Hz); LCMS: purity: 99%; MS (m/e): 417 (MH⁺);
 4-(6-(3-dimetilamino)propilaminopiridin-3-il)-N-(3-metil-4-((1S,4S)-5-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina, compuesto n.º 203, ¹H NMR (DMSO-*d*₆): δ 9.17 (s, 1 H), 8.80 (s, 1 H), 8.31 (d, 1 H, $J = 5.3$ Hz), 8.07 (dd, 1 H, $J = 2.3$ and 9.1 Hz), 7.51 (d, 1 H, $J = 8.8$ Hz), 7.46 (s, 1H), 7.14-7.13 (m, 2H), 6.80 (d, 1 H, $J = 8.5$ Hz), 6.53 (d, 1 H, $J = 8.8$ Hz), 4.50 (s, 1 H), 4.12 (s, 1 H), 3.89 (d, 1 H, $J = 7.3$ Hz), 3.70 (d, 1 H, $J = 7.3$ Hz), 3.30-3.26 (m, 4H), 3.03 (d, 1 H, $J = 8.8$ Hz), 2.27 (t, 2H, $J = 7.0$ Hz), 2.17 (s, 3H), 2.11 (s, 6H), 1.87 (d, 1 H, $J = 7.3$ Hz), 1.76 (d, 1 H, $J = 8.5$ Hz), 1.65 (q, 2H, $J = 7.0$ Hz); LCMS: purity: 99%; MS (m/e): 460 (MH⁺);
 4-(6-(1,4-oxazepan-4-il)piridin-3-il)-N-(3-metil-4-((1S,4S)-5-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina, compuesto n.º 204, ¹H NMR (DMSO-*d*₆): δ 9.20 (s, 1 H), 8.87 (d, 1 H, $J = 2.0$ Hz), 8.33 (d, 1 H, $J = 5.3$ Hz), 8.21 (d, 1 H, $J = 2.0$ and 8.8 Hz), 7.53 (app d, 1 H, $J = 8.8$ Hz), 7.45 (d, 1 H, $J = 2.0$ Hz), 7.19 (d, 1 H, $J = 5.3$ Hz), 6.82 (d, 1 H, $J = 8.8$ Hz), 6.80 (d, 1 H, $J = 8.8$ Hz), 4.50 (s, 1 H), 4.12 (s, 1 H), 3.90-3.65 (m, 7H), 3.59 (t, 2H, $J = 5.8$ Hz), 3.05-2.97 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 1.87-1.73 (m, 2H), 1.14 (t, 2H, $J = 7.3$ Hz); LCMS: purity: 99%; MS (m/e): 459 (MH⁺);
 4-(6-(morfolin-4-il)piridin-3-il)-N-(3-metil-4-((1S,4S)-5-isobutil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina, compuesto n.º 205, ¹H NMR (DMSO-*d*₆): δ 9.19 (s, 1 H), 8.91 (s, 1 H), 8.35 (d, 1 H, $J = 5.3$ Hz), 8.25 (dd, 1 H, $J = 2.3$ and 8.8 Hz), 7.47-7.44 (app m, 2H), 7.20 (d, 1 H, $J = 5.3$ Hz), 6.95 (d, 1 H, $J = 8.8$ Hz), 6.72 (d, 1 H, $J = 8.8$ Hz), 3.89 (s, 1 H), 3.70-3.68 (m, 4H), 3.59 - 3.57 (m, 4H), 3.36 (s, 1 H), 3.21-3.14 (m, 2H), 2.80 (d, 1 H, $J = 9.1$ Hz), 2.66 (d, 1 H, $J = 8.5$ Hz), 2.31-2.22 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 1.70 (d, 1 H, $J = 8.5$ Hz), 1.66 (d, 1 H, $J = 9.1$ Hz), 1.56-1.52 (m, 1 H), 0.83 (d, 6H, $J = 6.4$ Hz); LCMS: purity: 99%; MS (m/e): 500 (MH⁺);
 4-(6-(1,4-oxazepan-4-il)piridin-3-il)-N-(3-metil-4-((1S,4S)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina, compuesto n.º 206, ¹H NMR (DMSO-*d*₆): δ 9.16 (s, 1 H), 8.87 (d, 1 H, $J = 2.0$ Hz), 8.33 (d, 1 H, $J = 5.3$ Hz), 8.22 (dd, 1 H, $J = 2.3$ and 9.1 Hz), 7.50 (d, 1 H, $J = 8.8$ Hz), 7.42 (d, 1 H, $J = 2.3$ Hz), 7.18 (d, 1 H, $J = 5.3$ Hz), 6.82 (d, 1 H, $J = 8.8$ Hz), 6.74 (d, 1 H, $J = 8.8$ Hz), 3.87 (s, 1H), 3.82-3.71 (m, 6H), 3.61-3.57 (m, 2H), 3.21-3.12 (m, 2H), 2.73 (d, 1H, $J = 9.1$ Hz), 2.66 (d, 1 H, $J = 9.1$ Hz), 2.62 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.91-1.83 (m, 2H), 1.76 (d, 1 H, $J = 9.1$ Hz), 1.68 (d, 1 H, $J = 9.1$ Hz); LCMS: purity: 99%; MS (m/e): 472 (MH⁺);
 4-(2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-7-il)-N-(3-metil-4-(1,5,7-trimetil-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-3-il)fenil)pirimidin-2-amina, compuesto n.º 207, ¹H NMR (DMSO-*d*₆): δ 11.51 (s, 1 H),

9.57 (s, 1 H), 8.75 (d, 1 H, $J = 2.0$ Hz), 8.50 (d, 1 H, $J = 5.3$ Hz), 8.04 (d, 1 H, $J = 2.0$ Hz), 7.66 (d, 1 H, $J = 2.0$ Hz), 7.59 (dd, 1 H, $J = 2.0$ and 8.8 Hz), 7.41 (d, 1 H, $J = 5.3$ Hz), 7.11 (d, 1 H, $J = 8.8$ Hz), 3.53 (d, 2H, $J = 10.8$ Hz), 3.03 (d, 2H, $J = 10.8$ Hz), 2.94-2.85 (app t, 2H, $J = 9.9$ Hz), 2.75 (s, 3H), 2.67 (d, 2H, $J = 10.8$ Hz), 2.31 (s, 3H), 1.54-1.46 (m, 2H), 1.45 (s, 6H), 0.92 (s, 6H); LCMS: purity: 99%; MS (m/e): 528 (MH⁺);

4-(2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-7-il)-N-(3-fluoro-4-(1,5,7-trimetil-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-3-il)fenil)pirimidin-2-amina, compuesto n.º 208, ¹H NMR (DMSO-*d*₆): δ 11.53 (s, 1 H), 9.79 (s, 1 H), 8.75 (d, 1 H, $J = 2.0$ Hz), 8.53 (d, 1 H, $J = 5.3$ Hz), 8.04 (d, 1 H, $J = 1.7$ Hz), 7.85 (dd, 1 H, $J = 2.3$ and 17.0 Hz), 7.46-7.41 (m, 2H), 7.09 (t, 1 H, $J = 9.1$ Hz), 3.44 (d, 2H, $J = 11.4$ Hz), 3.15 (d, 2H, $J = 10.8$ Hz), 2.94-2.87 (t, 2H, $J = 9.9$ Hz), 2.75 (s, 3H), 2.67 (d, 2H, $J = 10.8$ Hz), 1.54-1.39 (m, 2H), 1.46 (s, 6H), 0.92 (s, 6H); LCMS: purity: 99%; MS (m/e): 532 (MH⁺);

4-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-7-il)-N-(3-metil-4-((1S,4S)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina, compuesto n.º 209, ¹H NMR (DMSO-*d*₆): δ 11.53 (s, 1 H), 9.16 (s, 1 H), 8.55 (d, 1 H, $J = 2.0$ Hz), 8.31 (d, 1 H, $J = 5.3$ Hz), 7.62 (s, 1 H), 7.47-7.42 (m, 2H), 7.18 (d, 1 H, $J = 5.3$ Hz), 6.73 (d, 1 H, $J = 8.5$ Hz), 4.29 (s, 2H), 3.81 (s, 1 H), 3.21-3.14 (m, 3H), 2.72 (d, 1 H, $J = 9.1$ Hz), 2.66 (d, 1H, $J = 9.1$ Hz), 2.26 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 1.76 (d, 1 H, $J = 9.1$ Hz), 1.68 (d, 1 H, $J = 9.1$ Hz); LCMS: purity: 99%; MS (m/e): 444 (MH⁺);

4-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-7-il)-N-(3-metil-4-((1S,4S)-5-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina, compuesto n.º 210, ¹H NMR (DMSO-*d*₆): δ 11.53 (s, 1 H), 9.35 (s, 1 H), 8.70 (d, 1 H, $J = 1.8$ Hz), 8.45 (d, 1 H, $J = 5.3$ Hz), 7.99 (d, 1 H, $J = 1.8$ Hz), 7.49 (s, 1 H), 7.45 (d, 1 H, $J = 8.8$ Hz), 7.33 (d, 1 H, $J = 5.3$ Hz), 6.80 (d, 1 H, $J = 8.8$ Hz), 4.72 (s, 2H), 4.50 (s, 1 H), 4.13 (s, 1 H), 3.89 (d, 1 H, $J = 7.3$ Hz), 3.71 (d, 1 H, $J = 7.3$ Hz), 3.04 (d, 1 H, $J = 9.3$ Hz), 2.18 (s, 3H), 1.86 (d, 1 H, $J = 9.3$ Hz), 1.75 (d, 1 H, $J = 9.3$ Hz); LCMS: purity: 99%; MS (m/e): 431 (MH⁺);

4-(6-(3-etoxipropil)aminopiridin-3-il)-N-(3-metil-4-(1,5,7-trimetil-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-3-il)fenil)pirimidin-2-amina, compuesto n.º 211, ¹H NMR (DMSO-*d*₆): δ 9.19 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.32 (d, 1 H, $J = 4.9$ Hz), 8.08 (d, 1 H, $J = 2.6$ and 9.1 Hz), 7.52 (d, 1 H, $J = 9.1$ Hz), 7.48 (s, 1 H), 7.16-7.11 (m, 2H), 6.86 (d, 1 H, $J = 8.8$ Hz), 6.54 (d, 1 H, $J = 8.8$ Hz), 3.44-3.32 (m, 6H), 3.15-3.13 (m, 2H), 2.85 (d, 2H, $J = 9.6$ Hz), 2.71 (d, 2H, $J = 9.6$ Hz), 2.30 (s, 3H), 2.13-2.11 (m, 1 H), 2.08 (s, 3H), 1.80-1.73 (m, 5H), 1.10 (t, 3H, $J = 7.3$ Hz), 0.82 (s, 6H); LCMS: purity: 99%; MS (m/e): 530 (MH⁺);

4-(6-((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolin-4-il)piridin-3-il)-N-(3-metil-4-(1,5,7-trimetil-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-3-il)fenil)pirimidin-2-amina, compuesto n.º 212, LCMS: purity: 99%; MS (m/e): 542 (MH⁺);

4-(6-(propilamino)piridin-3-il)-N-(3-metil-4-(1,5,7-trimetil-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-3-il)fenil)pirimidin-2-amina, compuesto n.º 213, ¹H NMR (DMSO-*d*₆): δ 9.18 (s, 1 H), 8.78 (s, 1 H), 8.32 (d, 1 H, $J = 5.3$ Hz), 8.07 (dd, 1 H, $J = 2.6$ and 9.1 Hz), 7.54 (d, 1 H, $J = 8.2$ Hz), 7.48 (s, 1 H), 7.16-7.11 (m, 2H), 6.86 (d, 1 H, $J = 8.2$ Hz), 6.54 (d, 1 H, $J = 9.1$ Hz), 3.26-3.24 (m, 2H), 2.85 (d, 2H, $J = 10.2$ Hz), 2.70 (d, 2H, $J = 12.5$ Hz), 2.30 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 1.76 (d, 2H, $J = 9.6$ Hz), 1.54 (q, 2H, $J = 7.3$ Hz), 1.19-1.03 (m, 2H), 0.09 (t, 3H, $J = 7.3$ Hz), 0.82 (s, 6H); LCMS: purity: 99%; MS (m/e): 486 (MH⁺);

4-(6-(3-dimetilamino)propilaminopiridin-3-il)-N-(3-metil-4-(1,5,7-trimetil-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-3-il)fenil)pirimidin-2-amina, compuesto n.º 214, ¹H NMR (DMSO-*d*₆): δ 9.18 (s, 1 H), 8.78 (d, 1 H, $J = 2.3$ Hz), 8.32 (d, 1 H, $J = 5.3$ Hz), 8.07 (dd, 1 H, $J = 2.3$ and 8.8 Hz), 7.52 (d, 1 H, $J = 8.5$ Hz), 7.49 (d, 1 H, $J = 2.3$ Hz), 7.15-7.09 (m, 2H), 6.85 (d, 1 H, $J = 8.5$ Hz), 6.54 (d, 1 H, $J = 8.8$ Hz), 2.86 (d, 2H, $J = 10.8$ Hz), 2.71 (d, 2H, $J = 10.8$ Hz), 2.30 (s, 3H), 2.25-2.23 (m, 3H), 2.11 (s, 6H), 2.08 (s, 3H), 1.78 (d, 2H, $J = 9.5$ Hz), 1.68 (q, 2H, $J = 7.3$ Hz), 1.19 (d, 1 H, $J = 12.0$ Hz), 1.07 (d, 1 H, $J = 12.0$ Hz), 0.82 (s, 6H); LCMS: purity: 99%; MS (m/e): 529 (MH⁺);

4-(6-((1S,4S)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)piridin-3-il)-N-(3-metil-4-((1S,4S)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina, compuesto n.º 215, ¹H NMR (DMSO-*d*₆): δ 9.16 (s, 1H), 8.87 (d, 1 H, $J = 2.3$ Hz), 8.33 (d, 1 H, $J = 5.3$ Hz), 8.21 (dd, 1 H, $J = 2.0$ and 8.8 Hz), 7.49 (d, 1 H, $J = 9.1$ Hz), 7.43 (d, 1 H, $J = 5.3$ Hz), 7.18 (d, 1 H, $J = 5.3$ Hz), 7.74 (d, 1 H, $J = 8.8$ Hz), 6.64 (d, 1 H, $J = 8.8$ Hz), 4.95 (s, 1 H), 4.67 (s, 1 H), 3.88 (s, 1 H), 3.79 (d, 1 H, $J = 6.7$ Hz), 3.65 (d, 1 H, $J = 7.6$ Hz), 3.50 (d, 1 H, $J = 10.3$ Hz), 3.21-3.12 (m, 2H), 2.73 (d, 1 H, $J = 9.4$ Hz), 2.67 (d, 1 H, $J = 9.4$ Hz), 2.27 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 1.93 (d, 1 H, $J = 9.4$ Hz), 1.87 (d, 1 H, $J = 9.4$ Hz), 1.77 (d, 1 H, $J = 9.1$ Hz), 1.68 (d, 1 H, $J = 9.1$ Hz); LCMS: purity: 99%; MS (m/e): 470 (MH⁺);

4-(6-((1S,4S)-5-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)piridin-3-il)-N-(3-metil-4-((1S,4S)-5-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina, compuesto n.º 216, ¹H NMR (DMSO-*d*₆): δ 9.19 (s, 1 H), 8.86 (s, 1 H), 8.33 (d, 1 H, $J = 5.3$ Hz), 8.21 (dd, 1 H, $J = 2.0$ and 8.8 Hz), 7.52 (d, 1 H, $J = 8.5$ Hz), 7.45 (s, 1 H), 7.18 (d, 1 H, $J = 5.3$ Hz), 6.81 (d, 1 H, $J = 8.5$ Hz), 6.62 (d, 1 H, $J = 8.8$ Hz), 4.95 (s, 1 H), 4.68 (s, 1H), 4.50 (s, 1H), 4.12 (s, 1H), 3.89 (d, 1 H, $J = 7.3$ Hz), 3.79 (d, 1 H, $J = 7.3$ Hz), 3.70 (d, 1 H, $J = 7.0$ Hz), 3.49 (d, 1 H, $J = 9.9$ Hz), 3.2 (d, 1 H, $J = 9.9$ Hz), 3.04 (d, 1 H, $J = 9.6$ Hz), 2.18 (s, 3H), 1.94-1.85 (m, 3H), 1.75 (d, 1 H, $J = 9.1$ Hz); LCMS: purity: 99%; MS (m/e): 457 (MH⁺);

4-(6-(3-metilbutil)aminopiridin-3-il)-N-(3-metil-4-((1S,4S)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina, compuesto n.º 217, ¹H NMR (DMSO-*d*₆): δ 9.12 (s, 1 H), 8.79 (d, 1 H, $J = 2.3$ Hz), 8.29 (d, 1 H, $J = 4.7$ Hz), 8.06 (dd, 1 H, $J = 2.3$ and 8.8 Hz), 7.47 (d, 1 H, $J = 8.8$ Hz), 7.43 (d, 1 H, $J = 2.3$ Hz), 7.12 (d, 1 H, $J = 4.7$ Hz), 7.06 (t, 1 H, $J = 5.3$ Hz), 6.74 (d, 1 H, $J = 8.8$ Hz), 6.53 (d, 1 H, $J = 8.8$ Hz), 3.87 (s, 1 H), 3.21-3.12 (m, 2H), 2.72 (d, 1 H, $J = 9.3$ Hz), 2.66 (d, 1 H, $J = 9.3$ Hz), 2.26 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.73 (d, 1 H, $J = 8.5$ Hz), 1.69-1.63 (m, 2H), 1.46-1.39 (app qt, 2H, $J = 7.3$ Hz), 0.89 (d, 6H, $J = 6.7$ Hz); LCMS: Purity: 99%; MS (m/e): 458 (MH⁺);

4-(6-(3,3-dimetilbutil)aminopiridin-3-il)-N-(3-metil-4-((1S,4S)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina, compuesto n.º 218, ¹H NMR (DMSO-*d*₆): δ 9.12 (s, 1 H), 8.79 (d, 1 H, $J = 2.3$ Hz), 8.30 (d, 1 H, $J = 5.3$ Hz), 8.06 (dd, 1 H, $J = 2.3$ and 8.8 Hz), 7.48 (d, 1 H, $J = 8.5$ Hz), 7.43 (d, 1 H, $J = 2.3$ Hz), 7.13 (d, 1 H, $J = 5.3$ Hz), 7.01 (t, 1 H, $J = 5.3$ Hz), 6.74 (d, 1 H, $J = 8.5$ Hz), 6.51 (d, 1H, $J = 9.1$ Hz), 3.88 (s, 1 H), 3.16-3.12 (m, 2H), 2.73 (d, 1 H, $J = 9.3$ Hz), 2.68 (d, 1 H, $J = 9.3$ Hz), 2.27 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.77 (d, 1 H, $J = 9.3$ Hz); LCMS: purity: 99%; MS (m/e): 470 (MH⁺);

- Hz), 1.68 (d, 1 H, $J = 9.3$ Hz), 1.49-1.43 (m, 2H), 0.92 (s, 9H); LCMS: Purity: 99%; MS (m/e): 472 (MH⁺); 4-(6-(2-metoxietil)(metil)aminopiridin-3-il)-N-(3-metil-4-((1S,4S)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina, compuesto n.º 219, ¹H NMR (DMSO-*d*₆): δ 9.16 (s, 1 H), 8.86 (d, 1 H, $J = 2.3$ Hz), 8.32 (d, 1 H, $J = 5.3$ Hz), 8.20 (dd, 1 H, $J = 2.3$ and 9.1 Hz), 7.49 (d, 1 H, $J = 8.5$ Hz), 7.43 (d, 1 H, $J = 2.3$ Hz), 7.18 (d, 1 H, $J = 5.3$ Hz), 6.77 (d, 1 H, $J = 9.1$ Hz), 6.74 (d, 1 H, $J = 8.5$ Hz), 3.88 (s, 1 H), 3.75 (t, 2H, $J = 5.8$ Hz), 3.51 (t, 2H, $J = 5.3$ Hz), 3.23 (app s, 3H), 3.18-3.12 (m, 2H), 3.08 (s, 3H), 2.73 (d, 1H, $J = 9.1$ Hz), 2.66 (d, 1H, $J = 9.1$ Hz), 2.26 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.77 (d, 1 H, $J = 9.4$ Hz), 1.68 (d, 1 H, $J = 9.3$ Hz). LCMS: Purity: 99%; MS (m/e): 460 (MH⁺);
- 4-(6-(2-metoxietil)(metil)aminopiridin-3-il)-N-(3-metil-4-((1S,4S)-5-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina, compuesto n.º 220, ¹H NMR (DMSO-*d*₆): δ 9.19 (s, 1 H), 8.87 (d, 1 H, $J = 2.3$ Hz), 8.33 (d, 1 H, $J = 5.3$ Hz), 8.20 (dd, 1 H, $J = 2.3$ and 9.1 Hz), 7.53 (d, 1 H, $J = 9.1$ Hz), 7.45 (d, 1 H, $J = 2.3$ Hz), 6.81 (d, 1H, $J = 9.1$ Hz), 6.75 (d, 1 H, $J = 9.1$ Hz), 4.50 (s, 1H), 4.12 (s, 1 H), 3.89 (d, 1 H, $J = 7.3$ Hz), 3.78-3.69 (m, 3H), 3.51 (t, 3H, $J = 5.3$ Hz), 3.23 (s, 3H), 3.08 (s, 3H), 3.03 (d, 1 H, $J = 9.6$ Hz), 2.18 (s, 3H), 1.87 (d, 1 H, $J = 9.1$ Hz), 1.75 (d, 1 H, $J = 9.1$ Hz); LCMS: Purity: 99%; MS (m/e): 447 (MH⁺);
- 4-(6-(2-metoxietil)(metil)aminopiridin-3-il)-N-(3-metil-4-(1,5,7-trimetil-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-3-il)fenil)pirimidin-2-amina, compuesto n.º 221, ¹H NMR (DMSO-*d*₆): δ 9.23 (s, 1 H), 8.87 (d, 1 H, $J = 2.3$ Hz), 8.34 (d, 1 H, $J = 5.3$ Hz), 8.20 (dd, 1 H, $J = 2.3$ and 9.1 Hz), 7.55 (d, 1 H, $J = 8.5$ Hz), 7.48 (d, 1 H, $J = 2.3$ Hz), 7.20 (d, 1 H, $J = 5.3$ Hz), 6.86 (d, 1 H, $J = 8.8$ Hz), 6.76 (d, 1 H, $J = 9.1$ Hz), 3.76 (t, 2H, $J = 5.3$ Hz), 3.51 (t, 2H, $J = 5.3$ Hz), 3.23 (s, 3H), 3.08 (s, 3H), 2.85 (d, 2H, $J = 10.8$ Hz), 2.70 (d, 2H, $J = 10.8$ Hz), 2.31 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 1.76 (d, 2H, $J = 11.4$ Hz), 1.19-1.02 (m, 2H), 0.82 (s, 6H); LCMS: Purity: 99%; MS (m/e): 516 (MH⁺);
- 4-(6-(morfolin-4-il)piridin-3-il)-N-(3-metil-4-((1S,4R)-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina, compuesto n.º 222, ¹H NMR (DMSO-*d*₆): δ 9.17 (s, 1 H), 8.91 (d, 1 H, $J = 2.3$ Hz), 8.34 (d, 1 H, $J = 5.3$ Hz), 8.25 (d, 1 H, $J = 2.3$ and 8.8 Hz), 7.45 (d, 1 H, $J = 8.5$ Hz), 7.41 (d, 1 H, $J = 2.0$ Hz), 7.20 (d, 1 H, $J = 5.3$ Hz), 6.95 (d, 1 H, $J = 8.8$ Hz), 6.73 (d, 1 H, $J = 8.8$ Hz), 3.81 (s, 1 H), 3.69-3.67 (m, 4H), 3.57-3.55 (m, 4H), 2.75 (d, 1 H, $J = 8.5$ Hz), 2.18 (s, 3H), 1.81-1.56 (m, 4H), 1.38-1.29 (m, 2H); LCMS: Purity: 99%; MS (m/e): 443 (MH⁺);
- 4-(2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-7-il)-N-(3-metil-4-((1S,4R)-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina, compuesto n.º 223, LCMS: Purity: 99%; MS (m/e): 457 (MH⁺);
- 4-(2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-7-il)-N-(3-metil-4-(2-metilsulfonil-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)fenil)pirimidin-2-amina y 4-(2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-7-il)-N-(3-metil-4-(2-metilsulfonil-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-6-il)fenil)pirimidin-2-amina (68:31), compuesto n.º 224, Mezcla: CLEM: Pureza: 99 % (68:31); EM (m/e): 521 (MH⁺); 4-(2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-7-il)-N-(3-metil-4-(2-metilsulfonil-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)fenil)pirimidin-2-amina ¹H NMR (DMSO-*d*₆): δ 11.50 (s, 1 H), 9.52 (s, 1 H), 8.75 (d, 1 H, $J = 2.3$ Hz), 8.49 (d, 1 H, $J = 5.3$ Hz), 8.04 (d, 1 H, $J = 2.3$ Hz), 7.62 (s, 1 H), 7.55 (dd, 1 H, $J = 2.3$ and 8.5 Hz), 7.39 (d, 1H, $J = 5.3$ Hz), 7.13 (d, 1H, $J = 8.5$ Hz), 4.10 (s, 1H), 3.26-3.25 (m, 1 H), 3.12-3.05 (m, 2H), 2.91 (s, 3H), 2.62 (s, 1 H), 2.27 (s, 3H), 2.20-2.17 (m, 1H), 1.70-1.60 (m, 3H), 1.45 (s, 6H); LCMS: Purity: 95%; MS (m/e): 535 (MH⁺);
- 4-(6-(morfolin-4-il)piridin-3-il)-N-(3-metil-4-(2-metilsulfonil-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)fenil)pirimidin-2-amina y 4-(6-(morfolin-4-il)piridin-3-il)-N-(3-metil-4-(2-metilsulfonil-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-6-il)fenil)pirimidin-2-amina (85:15), compuesto n.º 225, Mezcla: LCMS: Purity: 97% (85:15); MS (m/e): 521 (MH⁺);
- 4-(2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-7-il)-N-(4-(2-metilsulfonil-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)fenil)pirimidin-2-amina, compuesto n.º 226, ¹H NMR (DMSO-*d*₆): δ 11.51 (s, 1H), 9.61 (s, 1H), 8.74 (d, 1H, $J = 1.8$ Hz), 8.50 (d, 1 H, $J = 4.3$ Hz), 8.03 (s, 1 H), 7.70-7.69 (d, 2H, $J = 8.8$ Hz), 7.40 (d, 1 H, $J = 4.3$ Hz), 7.20 (d, 1 H, $J = 8.5$ Hz), 4.10 (s, 1 H), 3.26-3.23 (m, 1 H), 3.09-2.99 (m, 2H), 2.90 (s, 3H), 2.58 (s, 1 H), 2.20-2.13 (m, 1 H), 1.79-1.53 (m, 3H), 1.45 (s, 6H); LCMS: Purity: 96%; MS (m/e): 521 (MH⁺);
- 4-(6-(morfolin-4-il)piridin-3-il)-N-(4-(2-metilsulfonil-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)fenil)pirimidin-2-amina, compuesto n.º 227, ¹H NMR (DMSO-*d*₆): δ 9.62 (s, 1 H), 8.90 (s, 1 H), 8.43 (d, 1 H, $J = 5.5$ Hz), 8.32 (app d, 2H, $J = 9.1$ Hz), 7.72-7.69 (m, 2H), 7.33 (d, 1 H, $J = 5.5$ Hz), 7.20 (d, 1 H, $J = 8.8$ Hz), 7.04 (d, 1 H, $J = 9.1$ Hz), 4.11 (s, 1 H), 3.71-3.69 (m, 4H), 3.62-3.60 (m, 4H), 3.25-3.22 (m, 1 H), 3.10-2.99 (m, 2H), 2.90 (s, 3H), 2.59 (s, 1 H), 2.20-2.13 (m, 1 H), 1.78-1.54 (m, 3H); LCMS: Purity: 96%; MS (m/e): 507 (MH⁺);
- 4-(2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-7-il)-N-(4-(2-metilsulfonil-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-6-il)fenil)pirimidin-2-amina, compuesto n.º 228, ¹H NMR (DMSO-*d*₆): δ 11.51 (s, 1H), 9.64 (s, 1H), 8.74 (d, 1H, $J = 1.8$ Hz), 8.50 (d, 1 H, $J = 5.3$ Hz), 8.03 (d, 1 H, $J = 1.8$ Hz), 7.72 (d, 2H, $J = 8.8$ Hz), 7.41 (d, 1H, $J = 5.3$ Hz), 7.17 (d, 2H, $J = 8.8$ Hz), 4.01 (s, 1H), 3.22-3.17 (m, 2H), 2.98-2.95 (d, 1 H, $J = 8.2$ Hz), 2.91 (s, 3H), 2.67 (s, 1 H), 1.92-1.86 (m, 2H), 1.60-1.50 (m, 2H), 1.45 (s, 6H); LCMS: Purity: 97%; MS (m/e): 521 (MH⁺);
- 4-(6-(morfolin-4-il)piridin-3-il)-N-(4-(2-metilsulfonil-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-6-il)fenil)pirimidin-2-amina, compuesto n.º 229, ¹H NMR (DMSO-*d*₆): δ 9.59 (s, 1 H), 8.92 (s, 1 H), 8.42 (d, 1 H, $J = 5.0$ Hz), 8.31 (d, 1 H, $J = 9.1$ Hz), 7.73 (d, 2H, $J = 8.5$ Hz), 7.32 (d, 1 H, $J = 5.0$ Hz), 7.16 (d, 2H, $J = 8.5$ Hz), 7.02 (d, 1 H, $J = 9.1$ Hz), 4.01 (s, 1 H), 3.70-3.68 (m, 4H), 3.61-3.59 (m, 4H), 3.23-3.16 (m, 2H), 2.98-2.95 (d, 1 H, $J = 8.2$ Hz), 2.91 (s, 3H), 2.67 (s, 1 H), 1.92-1.89 (m, 2H), 1.60-1.47 (m, 2H); LCMS: Purity: 87%; MS (m/e): 507 (MH⁺);
- 4-(6-(tiamorfolin-4-il)piridin-3-il)-N-(3-metil-4-((1S,4S)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina, compuesto n.º 230, ¹H NMR (DMSO-*d*₆): δ 9.19 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.34 (d, 1 H, $J = 5.3$ Hz), 8.22 (d, 1 H, $J = 8.8$ Hz), 7.49 (d, 1 H, $J = 8.8$ Hz), 7.44 (s, 1 H), 7.20 (d, 1 H, $J = 5.3$ Hz), 6.96 (d, 1H, $J = 9.1$ Hz), 6.74 (d, 1H, $J = 9.1$ Hz), 3.99 (s, 4H), 3.88 (s, 1H), 3.19 (d, 1H, $J = 9.1$ Hz), 3.15 (d, 1H, $J = 9.1$ Hz), 2.73 (d, 1H, $J = 9.1$ Hz), 2.67 (d, 1H, $J = 9.1$ Hz), 2.61 (s, 4H), 2.26 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.77 (d, 1 H, $J = 9.1$ Hz), 1.68 (d, 1 H, $J = 9.1$ Hz); LCMS: Purity: 99%; MS (m/e): 474 (MH⁺);
- 4-(6-(morfolin-4-il)piridin-3-il)-N-(3-metil-4-((1S,4S)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-

amina en una de una sal hemi-succinato, compuesto n.º 231;

4-(1-(piridin-4-il)-1*H*-indol-5-il)-*N*-(3-metil-4-((1*S*,4*S*)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina, compuesto n.º 232, ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz): δ 9.27 (s, 1H), 8.72 (m, 2H), 8.50 (s, 1H), 8.43 (d, 1H, *J* = 5.4 Hz), 8.09 (d, 1H, *J* = 8.7 Hz), 7.92 (m, 2H), 7.75 (dd, 2H, *J* = 1.5 & 4.3 Hz), 7.51 (m, 2H), 7.35 (d, 1H, *J* = 5.4 Hz), 6.92 (d, 1H, *J* = 3.3 Hz), 6.76 (d, 1H, *J* = 8.4 Hz), 3.90 (s, 1H), 3.19 (m, 3H), 2.72 (q, 2H, *J* = 8.4 Hz), 2.28 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 1.79 (d, 1H, *J* = 9.3 Hz), 1.70 (d, 1H, *J* = 8.7 Hz); LCMS (*m/z*): 488 (MH⁺);

4-(1-(piridin-4-il)-1*H*-indol-5-il)-*N*-(3-fluoro-4-((1*S*,4*S*)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina, compuesto n.º 233, ¹H NMR ((DMSO-*d*₆, 300 MHz): δ 9.48 (s, 1H), 8.71 (d, 1H, *J* = 5.1 Hz), 8.49 (s, 1H), 8.46 (d, 1H, *J* = 5.4 Hz), 8.25 (s, 1H), 8.09 (d, 1H, *J* = 8.7 Hz), 7.92 (m, 2H), 7.74 (m, 2H), 7.39 (d, 2H, *J* = 4.8 Hz), 6.92 (d, 1H, *J* = 3.3 Hz), 6.71 (t, 1H, *J* = 9.9 Hz), 4.19 (s, 1H), 3.22 (m, 3H), 2.72 (q, 2H, *J* = 8.4 Hz), 2.29 (s, 3H), 1.84 (d, 1H, *J* = 9.6 Hz), 1.74 (d, 1H, *J* = 9.3 Hz); LCMS (*m/z*): 492 (MH⁺);

4-(1-(piridin-4-il)-1*H*-indol-5-il)-*N*-(3-metil-4-((1*S*,4*S*)-5-etil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina, compuesto n.º 234, ¹H NMR ((DMSO-*d*₆, 300 MHz): δ 9.28 (s, 1H), 8.72 (d, 2H, *J* = 6.0 Hz), 8.50 (s, 1H), 8.42 (d, 1H, *J* = 5.4 Hz), 8.09 (d, 1H, *J* = 9.0 Hz), 7.92 (m, 2H), 7.75 (d, 2H, *J* = 6.0 Hz), 7.50 (m, 2H), 7.35 (d, 1H, *J* = 5.4 Hz), 6.92 (d, 1H, *J* = 3.6 Hz), 6.76 (d, 1H, *J* = 8.7 Hz), 3.93 (s, 1H), 3.49 (s, 1H), 3.19 (s, 3H), 2.80 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 1.74 (m, 3H), 0.98 (t, 3H, *J* = 7.2 Hz); LCMS (*m/z*): 502 (MH⁺);

4-(1-(piridin-4-il)-1*H*-indol-5-il)-*N*-(3-metil-4-((1*S*,4*S*)-5-isobutil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina, compuesto n.º 235, ¹H NMR ((DMSO-*d*₆, 300 MHz): δ 9.27 (s, 1H), 8.72 (m, 2H), 8.50 (s, 1H), 8.42 (d, 1H, *J* = 5.4 Hz), 8.09 (d, 1H, *J* = 8.7 Hz), 7.92 (m, 2H), 7.75 (dd, 2H, *J* = 1.5 & 4.3 Hz), 7.51 (m, 2H), 7.35 (d, 1H, *J* = 5.4 Hz), 6.92 (d, 1H, *J* = 3.6 Hz), 6.74 (d, 1H, *J* = 8.7 Hz), 3.91 (s, 1H), 3.39 (m, 1H), 3.20 (s, 2H), 2.81 (s, 1H), 2.69 (s, 1H), 2.25 (s, 2H), 2.20 (s, 3H), 1.73 (m, 2H), 1.56 (s, 1H), 0.85 (d, 6H, *J* = 6.3 Hz); LCMS (*m/z*): 530 (MH⁺);

4-(7-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)-*N*-(3-metil-4-((1*S*,4*S*)-5-metilsulfonil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina, compuesto n.º 237, ¹H NMR (DMSO-*d*₆): δ 10.75 (1H, s), 9.38 (1H, s), 8.89 (1H, d, *J* = 8.5 Hz), 8.45 (1H, d, *J* = 5.2 Hz), 8.34-8.32 (m, 1H), 7.56 (1H, s), 7.48 (1H, d, *J* = 8.5 Hz), 7.32 (1H, d, *J* = 5.2 Hz), 6.89 (1H, d, *J* = 8.8 Hz), 4.35 (1H, s), 4.17 (1H, s), 3.07-2.97 (7H, m), 2.58-2.57 (4H, m), 2.23 (3H, s), 1.88 (2H, dd, *J* = 25.2, 9.2 Hz); MS: 506 (M+H);

4-(6-(propilamino)piridin-3-il)-*N*-(3-metil-4-((1*S*,4*S*)-5-metilsulfonil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina, compuesto n.º 238, ¹H NMR (DMSO-*d*₆): δ 9.23 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.33 (d, 1H, *J* = 5.3 Hz), 8.11 (d, 1H, *J* = 9.1 Hz), 7.53 (d, 1H, *J* = 8.5 Hz), 7.48 (s, 1H), 7.31 (br s, 1H), 7.16 (d, 1H, *J* = 5.3 Hz), 6.88 (d, 1H, *J* = 8.5 Hz), 6.60 (d, 1H, *J* = 9.1 Hz), 4.33 (s, 1H), 4.14 (s, 1H), 3.41-3.22 (m, 6H), 2.95 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 1.90 (d, 1H, *J* = 9.1 Hz), 1.88 (d, 1H, *J* = 9.1 Hz), 1.55 (m, 2H), 0.90 (t, 3H, *J* = 7.4 Hz); LCMS: Purity: 99%; MS (*m/e*): 494 (MH⁺);

4-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]tiazin-7-il)-*N*-(4-((1*S*,4*S*)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina, compuesto n.º 239, ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz): δ 8.33 (m, 2H), 8.12 (s, 1H), 7.91 (m, 1H), 7.56 (m, 3H), 7.08 (m, 2H), 6.69 (m, 1H), 4.62 (s, 1H), 4.33 (s, 1H), 3.81 (m, 1H), 3.70 (m, 3H), 2.93 (s, 3H), 2.34 (m, 2H), 2.31 (m, 2H); MS (ES) 445.03 (M+H);

4-(2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-7-il)-*N*-(3-metil-4-((1*S*,4*S*)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina, compuesto n.º 240, ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz): δ 8.35 (m, 1H), 7.75 (m, 2H), 7.52 (m, 2H), 7.20 (m, 1H), 6.96 (m, 2H), 4.25 (m, 2H), 3.95 (m, 1H), 3.48 (m, 2H), 3.16 (m, 1H), 2.97 (s, 3H), 2.32 (m, 5H), 1.50 (s, 6H); MS (ES) 471.06 (M+H);

4-(2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-7-il)-*N*-(3-metil-4-((1*S*,4*S*)-5-metilsulfonil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina, compuesto n.º 241, ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz): δ 8.31 (m, 1H), 7.71 (m, 2H), 7.46 (m, 2H), 7.10 (m, 2H), 6.95 (m, 2H), 4.44 (s, 1H), 4.19 (s, 1H), 3.63-3.37 (m, 4H), 2.94 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.03 (m, 2H), 1.51 (s, 6H); MS (ES) 535.12 (M+H);

4-(2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*b*]azepin-7-il)-*N*-(3-metil-4-((1*S*,4*S*)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina, compuesto n.º 242, ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz): δ 8.38 (m, 1H), 8.04 (m, 2H), 7.52 (m, 2H), 7.20 (m, 2H), 7.25 (m, 1H), 7.10 (m, 1H), 6.96 (m, 1H), 4.30 (s, 1H), 4.24 (s, 1H), 3.79 (m, 1H), 3.48 (m, 2H), 3.24 (m, 1H), 2.97 (s, 3H), 2.88 (m, 2H), 2.33 (m, 9H); MS (ES) 455.14 (M+H);

4-(2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*b*]azepin-7-il)-*N*-(3-metil-4-((1*S*,4*S*)-5-metilsulfonil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina, compuesto n.º 243, ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz): δ 8.23 (m, 1H), 8.16 (m, 2H), 7.52 (m, 3H), 7.15 (m, 2H), 4.50 (s, 1H), 4.42 (s, 1H), 3.65 (m, 4H), 2.97 (s, 3H), 2.88 (m, 2H), 2.36-2.11 (m, 9H); MS (ES) 519.13 (M+H);

4-(2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-7-il)-*N*-(3-metil-4-((6*R*,9*S*)-6,9-metanooctahidro-1*H*-pirido[1,2-*a*]pirazin-2-il)fenil)pirimidin-2-amina, compuesto n.º 244, ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz): δ 8.42 (s, 1H), 8.36 (m, 1H), 7.76 (m, 2H), 7.55 (m, 2H), 7.21-7.10 (m, 2H), 6.97 (m, 1H), 3.95 (m, 2H), 3.70-3.48 (m, 3H), 2.58 (m, 1H), 2.41 (m, 1H), 1.34 (s, 3H), 1.97-1.66 (m, 6H), 1.51 (s, 6H); MS (ES) 511.13 (M+H);

4-(6-(morfolin-4-il)piridin-3-il)-*N*-(3-metil-4-((6*R*,9*S*)-6,9-metanooctahidro-1*H*-pirido[1,2-*a*]pirazin-2-il)fenil)pirimidin-2-amina, compuesto n.º 245, ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz): δ 8.90 (m, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.32-8.21 (m, 2H), 7.49 (m, 2H), 7.13 (m, 2H), 6.87 (m, 1H), 4.01-3.91 (m, 2H), 3.81-3.48 (m, 11H), 3.13 (m, 2H), 2.56 (m, 1H), 2.39 (m, 1H), 2.39 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 1.91-1.66 (m, 6H), 1.51 (s, 6H); MS (ES) 498.13 (M+H);

4-(6-(dimetilamino)piridin-3-il)-*N*-(6-((1*S*,4*S*)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)piridin-3-il)pirimidin-2-amina, compuesto n.º 54, LCMS: purity: 99%; MS (*m/e*): 403 (MH⁺);

4-(6-(metilcarbonilamino)piridin-3-il)-*N*-(6-((1*S*,4*S*)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)piridin-3-il)pirimidin-2-amina, compuesto n.º 55, LCMS: purity: 99%; MS (*m/e*): 417 (MH⁺);

4-(4-(dimetilamino)fenil)-*N*-(6-((1*S*,4*S*)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)piridin-3-il)pirimidin-2-amina,

- compuesto n.º 56, ¹H NMR (DMSO-*d*₆): δ 9.15 (s, 1 H), 8.44 (s, 1 H), 8.28 (d, 1 H, *J* = 6 Hz), 7.91 (m, 3H), 7.15 (d, 1 H, *J* = 5.6 Hz), 6.78 (d, 2H, *J* = 10 Hz), 6.57 (d, 1 H, *J* = 11.5 Hz), 4.65 (s, 1 H), 3.51 (m, 2H), 2.98 (s, 6H), 2.69 (m, 2H), 2.57 (s, 3H), 2.08 (m, 1 H), 1.93 (m, 1 H); LCMS: purity: 99%; MS (m/e): 402 (MH⁺);
- 5 4-(6-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-3-il)-*N*-(6-((1*S*,4*S*)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)piridin-3-il)pirimidin-2-amina, compuesto n.º 57, ¹H NMR (DMSO-*d*₆): δ 9.21 (s, 1 H), 8.88 (s, 1 H), 8.41 (s, 1 H), 8.34 (d, 1 H, *J* = 6 Hz), 8.20 (m, 1 H), 7.83 (m, 1 H), 7.22 (d, 1 H, *J* = 5.1 Hz), 6.95 (d, 1 H, *J* = 9.3 Hz), 6.53 (d, 1H, *J* = 9.3 Hz), 4.60 (s, 1H), 3.59 (m, 12 H), 2.92 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.01 (m, 4H), 1.79 (m, 1 H); LCMS: purity: 99%; MS (m/e): 486 (MH⁺);
- 10 4-(5-metil-6-(morfolin-4-il)piridin-3-il)-*N*-(6-((1*S*,4*S*)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)piridin-3-il)pirimidin-2-amina, compuesto n.º 58, LCMS: purity: 99%; MS (m/e): 459 (MH⁺);
- 4-(6-(dimetilamino)piridin-3-il)-*N*-(5-metil-6-((1*S*,4*S*)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)piridin-3-il)pirimidin-2-amina, compuesto n.º 61, LCMS: purity: 99%; MS (m/e): 417 (MH⁺);
- 15 4-(4-(dimetilamino)fenil)-*N*-(5-metil-6-((1*S*,4*S*)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)piridin-3-il)pirimidin-2-amina, compuesto n.º 62, LCMS: purity: 99%; MS (m/e): 416 (MH⁺);
- 4-(6-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-3-il)-*N*-(5-metil-6-((1*S*,4*S*)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)piridin-3-il)pirimidin-2-amina, compuesto n.º 63, LCMS: purity: 99%; MS (m/e): 500 (MH⁺);
- 20 4-(5-metil-6-(morfolin-4-il)piridin-3-il)-*N*-(5-metil-6-((1*S*,4*S*)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)piridin-3-il)pirimidin-2-amina, compuesto #64, LCMS: purity: 99%; MS (m/e): 473 (MH⁺);
- 4-(4-metil-3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-7-il)-*N*-(5-metil-6-((1*S*,4*S*)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)piridin-3-il)pirimidin-2-amina, compuesto n.º 65, LCMS: purity: 99%; MS (m/e): 445 (MH⁺);
- 25 4-(6-(morfolin-4-il)piridin-3-il)-*N*-(5-metil-6-((1*S*,4*S*)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)piridin-3-il)pirimidin-2-amina, compuesto n.º 66, LCMS: purity: 99%; MS (m/e): 459 (MH⁺);
- 4-(4-(*t*-butilcarbonilamino)fenil)-*N*-(5-metil-6-((1*S*,4*S*)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)piridin-3-il)pirimidin-2-amina, compuesto n.º 131, ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz): δ 9.26 (m, 1 H), 8.64 (m, 1 H), 8.41 (m, 1 H), 8.11 (m, 2H), 7.90 (m, 1 H), 7.74 (m, 2H), 7.37 (m, 1 H), 4.29 (s, 1 H), 4.40 (m, 2H), 3.99 (m, 2H), 3.36 (m, 1 H), 3.24 (m, 1 H), 3.01 (s, 3H), 2.40 (m, 5H), 1.33 (s, 9H); MS (ES) 472.12 (M+H);
- 30 4-(2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-7-il)-*N*-(5-metil-6-((1*S*,4*S*)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)piridin-3-il)pirimidin-2-amina, compuesto n.º 138, ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz): δ 8.69 (m, 1H), 8.56 (m, 1 H), 8.45 (m, 1 H), 8.00 (m, 2H), 7.90 (m, 1 H), 7.31 (m, 1 H), 4.78 (m, 1 H), 4.38 (s, 1 H), (m, 1 H), 4.08 (m, 1 H), 3.96 (m, 1 H), 3.63 (m, 1 H), 3.23 (m, 1 H), 3.00 (s, 3H), 2.38 (m, 5H), 1.54 (s, 6H); MS (ES) 473.10 (M+H);
- 35 4-(4-(3-ciclopropilureido)fenil)-*N*-(5-metil-6-((1*S*,4*S*)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)piridin-3-il)pirimidin-2-amina, compuesto n.º 140, ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz): δ 8.46 (m, 1 H), 8.33 (m, 1 H), 8.15 (m, 1 H), 8.03 (m, 2H), 7.85 (m, 1 H), 7.53 (m, 2H), 7.20 (m, 1 H), 4.65 (s, 1 H), 4.31 (s, 1 H), 3.92 (m, 2H), 3.58 (m, 1 H), 2.96 (s, 3H), 2.61 (m, 1 H), 2.30 (m, 5H), 0.76 (m, 2H), 0.53 (m, 3H); MS (ES) 471.57 (M+H);
- 40 4-(6-(2-(morfolin-4-il)acetamido)piridin-3-il)-*N*-(5-metil-6-((1*S*,4*S*)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)piridin-3-il)pirimidin-2-amina, compuesto n.º 144, ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz): δ 9.10 (m, 1 H), 8.53 (m, 3H), 8.25 (m, 1 H), 7.87 (m, 1 H), 7.33 (m, 1 H), 4.23 (m, 4H), 3.98 (m, 4H), 3.46 (m, 4H), 3.34 (m, 1 H), 3.23 (m, 1 H), 2.99 (s, 3H), 2.35 (m, 6H); MS (ES) 516.07 (M+H);
- 45 4-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-(5-metil-6-((1*S*,4*S*)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)piridin-3-il)pirimidin-2-amina, compuesto n.º 145, ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz): δ 8.70 (m, 1 H), 8.39 (m, 1 H), 8.33 (m, 1 H), 8.20 (m, 3H), 7.84 (m, 1 H), 7.14 (m, 1 H), 6.66 (m, 1 H), 4.64 (s, 1 H), 4.30 (s, 1 H), 3.99 (m, 1 H), 3.86 (m, 1 H), 3.58 (m, 1 H), 2.96 (s, 3H), 2.65 (m, 1 H), 2.30 (m, 5H); MS (ES) 389.01 (M+H);
- 50 4-(6-(acetamido)piridin-3-il)-*N*-(5-metil-6-((1*S*,4*S*)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)piridin-3-il)pirimidin-2-amina, compuesto n.º 146, ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz): δ 9.02 (m, 1 H), 8.44 (m, 2H), 8.23 (m, 2H), 7.83 (m, 1 H), 7.25 (m, 1 H), 4.65 (s, 1 H), 4.30 (s, 1 H), 4.00 (m, 1 H), 3.85 (m, 1 H), 3.59 (m, 2H), 2.96 (s, 3H), 2.65 (m, 1 H), 2.30 (s, 3H), 2.21 (m, 2H); MS (ES) 431.05 (M+H);
- 55 4-(6-(metilsulfonilamino)piridin-3-il)-*N*-(5-metil-6-((1*S*,4*S*)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)piridin-3-il)pirimidin-2-amina, compuesto n.º 154, ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz): δ 8.96 (m, 1 H), 8.41 (m, 2H), 8.20 (m, 2H), 7.83 (m, 1 H), 7.20 (m, 2H), 4.65 (s, 1 H), 4.30 (s, 1 H), 4.02-3.57 (m, 3H), 2.97 (s, 3H), 2.30 (m, 6H); MS (ES) 467.02 (M+H);
- 60 4-(2-(dimetilamino)tiazol-4-il)-*N*-(6-((1*S*,4*S*)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)piridin-3-il)pirimidin-2-amina, compuesto n.º 177, ¹H NMR (DMSO-*d*₆): δ 9.20 (s, 1 H), 8.41 (d, 1 H, *J* = 4.7 Hz), 8.33 (s, 1 H), 7.86 (d, 1 H, *J* = 8.5 Hz), 7.47 (s, 1H), 7.18 (d, 1 H, *J* = 4.7 Hz), 6.47 (d, 1 H, *J* = 9.1 Hz), 4.48 (s, 1 H), 3.40-3.37 (m, 2H), 3.23 (d, 1 H, *J* = 9.7 Hz), 3.07 (s, 6H), 2.77 (d, 1 H, *J* = 9.1 Hz), 2.42 (d, 1 H, *J* = 9.7 Hz), 2.24 (s, 3H), 1.83 (d, 1 H, *J* = 9.1 Hz), 1.70 (d, 1 H, *J* = 9.1 Hz); LCMS: purity: 99%; MS (m/e): 409 (MH⁺);
- 65 4-(5-(morfolin-4-il)pirazin-2-il)-*N*-(6-((1*S*,4*S*)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)piridin-3-il)pirimidin-2-amina, compuesto n.º 180, ¹H NMR (DMSO-*d*₆): δ 9.25 (s, 1 H), 8.94 (s, 1 H), 8.42-8.36 (m, 3H), 7.83 (dd, 1 H, *J* = 2.0 and 9.1 Hz), 7.35 (d, 1 H, *J* = 4.9 Hz), 6.51 (d, 1 H, *J* = 9.1 Hz), 4.50 (s, 1 H), 3.69-3.67 (m, 8H), 3.41-3.38 (m, 2H), 3.23 (d, 1 H, *J* = 9.4 Hz), 2.77 (d, 1 H, *J* = 9.4 Hz), 2.43 (d, 1 H, *J* = 9.4 Hz), 2.23 (s, 3H), 1.83 (d, 1 H, *J* = 9.7 Hz), 1.71 (d, 1 H, *J* = 9.7 Hz); LCMS: purity: 90%; MS (m/e): 446 (MH⁺);
- 4-(1-(piridin-4-il)-1*H*-indol-5-il)-*N*-(5-metil-6-((1*S*,4*S*)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)piridin-3-il)pirimidin-2-amina, compuesto n.º 236, ¹H NMR ((DMSO-*d*₆, 300 MHz): δ 9.33 (s, 1 H), 8.72 (d, 2H, *J* = 6.3 Hz), 8.50 (s, 1 H), 8.48 (s, 1 H), 8.43 (d, 1 H, *J* = 5.1 Hz), 8.32 (s, 1 H), 8.07 (d, 1 H, *J* = 9.0 Hz), 7.92 (m, 2H), 7.79 (s, 1 H), 7.75 (d, 2H, *J* = 6.3 Hz), 7.38 (d, 1 H, *J* = 5.4 Hz), 6.91 (d, 1 H, *J* = 3.6 Hz), 4.36 (s, 1 H), 3.38 (m, 2H), 2.79 (m, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 1.77 (d, 1 H, *J* = 8.7 Hz), 1.64 (d, 1 H, *J* = 9.0 Hz); LCMS (m/z): 489 (MH⁺);

- 4-(2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-7-il)-*N*-(3-metil-4-((1*S*,4*S*)-5-(1-metiletil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina, compuesto n.º 246, ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz): δ 11.48 (b, 1 H), 9.44 (d, *J* = 4.96 Hz, 1 H), 8.73 (b, 1 H), 8.46 (d, *J* = 4.95 Hz, 1 H), 8.02 (b, 1 H), 7.57 (tr, *J* = 19.53 Hz, 2H), 7.37 (d, *J* = 4.40 Hz, 1 H), 6.94 (m, 1 H), 2.25-2.08 (m, 8H), 1.47 (s, 6H), 1.36-1.23 (m, 9H); LCMS:purity; 95%; [M+H]⁺ = 500;
- 5 4-(2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-7-il)-*N*-(3-metil-4-((1*S*,4*S*)-5-ciclopropil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina, compuesto n.º 247, ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz): δ 11.48 (b, 1 H), 9.44 (d, *J* = 4.96 Hz, 1 H), 8.73 (b, 1 H), 8.46 (d, *J* = 4.95 Hz, 1 H), 8.02 (b, 1 H), 7.57 (tr, *J* = 19.53 Hz, 2H), 7.37 (d, *J* = 4.40 Hz, 1 H), 6.94 (m, 1 H), 2.5 (b, 8H), 2.21 (b, 3H), 1.86 (b, 1 H), 1.47 (s, 6H), 0.91-0.87 (b, 4H); LCMS: purity; 100%;[M+H]⁺ = 498;
- 10 4-(2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-7-il)-*N*-(3-cloro-4-((1*S*,4*S*)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina, compuesto n.º 248, ¹H NMR (CD₃OD, 300MHz): δ 8.68 (s, 1 H), 8.42 (m, 1 H), 8.31 (s, 1 H), 7.98 (m, 2H), 7.53 (m, 1 H), 7.27 (m, 1 H), 7.08 (m, 1 H), 4.40 (m, 2H), 3.81 (m, 2H), 3.61 (m, 1 H), 2.97 (s, 3H), 2.66 (m, 4H), 2.29 (m, 2H), 1.55 (s, 6H); LCMS (m/z): 492.09 (MH⁺);
- 15 4-(2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-7-il)-*N*-(3-cloro-4-((1*S*,4*S*)-5-(metilsulfonil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina, compuesto n.º 249, LCMS (m/z): 556.00 (ELSD);
- 4-(2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-7-il)-*N*-(3-metil-4-((1*S*,4*S*)-5-ciclopentil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina, compuesto n.º 250, ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz): δ 8.44 (m, 2H), 8.09 (m, 1 H), 8.00 (m, 1 H), 7.77 (m, 1 H), 7.27 (m, 1 H), 6.95 (m, 1 H), 4.78 (m, 1 H), 4.50 (m, 1 H), 4.05 (m, 1 H), 3.71 (m, 3H), 3.51 (m, 1 H), 2.31 (s, 3H), 2.27 (m, 4H), 1.74 (m, 4H), 1.54 (s, 6H) ppm; MS (ES) 526.2 (M+H);
- 20 4-(2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-7-il)-*N*-(3-metil-4-((1*S*,4*S*)-5-acetil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina, compuesto n.º 251, ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz): δ 8.67 (m, 1H), 8.42 (m, 1H), 8.00 (m, 2H), 7.71 (m, 1 H), 7.24 (m, 1 H), 6.88 (m, 1 H), 3.63 (m, 3H), 3.38 (m, 3H), 2.15 (s, 3H), 2.01 (m, 2H), 1.54 (s, 6H) ppm; MS (ES) 500.2 (M+H);
- 25 4-(2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-7-il)-*N*-(3-metil-4-(1,4-diazabicyclo[3.2.1]octan-4-il)fenil)pirimidin-2-amina, compuesto n.º 252, ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz): δ 8.71 (m, 1 H), 8.41 (m, 1 H), 7.59 (m, 2H), 7.25 (m, 2H), 7.12 (m, 1 H), 3.91 (m, 1 H), 3.57 (m, 5H), 3.27 (m, 2H), 3.07 (m, 1 H), 2.36 (s, 3H), 2.13 (m, 2H), 1.54 (s, 6H) ppm; MS (ES) 472.1 (M+H);
- 30 4-(5-(1-metiletoxi)carbonilpropil-6-aminopiridin-3-il)-*N*-(3-metil-4-((1*S*,4*S*)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina, compuesto n.º 253, ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz): δ 9.16 (s, 1 H), 8.62 (b, 1 H), 8.30 (d, *J* = 5.23Hz, 1 H), 7.94 (b, 1H), 7.53 (b, 1 H), 7.43 (d, *J* = 8.53Hz, 1 H), 7.16 (d, *J* = 5.22 Hz, 1 H), 6.78(d, *J* = 8.52 Hz, 1 H), 6.37 (b, 2H), 4.88-4.84 (m, 1 H), 2.82 (b, 1 H), 2.49-2.48 (m, 5H), 2.39-2.30 (m, 3H), 2.20 (s, 3H), 1.85-1.76 (m, 5H), 1.16 (d, *J* = 6.5Hz, 9H); LCMS:purity; 96.5%; [M+H]⁺ =516;
- 35 4-(6-(morfolin-4-il)piridin-3-il)-*N*-(3-metil-4-((1*S*,4*S*)-5-ciclopropil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina, compuesto n.º 254, ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz): δ 9.18 (s, 1 H), 8.90 (b, 1 H), 8.35 (d, *J* = 5.22 Hz, 1 H), 8.26 (d, *J* = 9.08Hz, 1 H), 7.48 (b, 2H), 7.21 (d, *J* = 5.23Hz, 1 H), 6.96 (d, *J* = 9.36Hz, 1 H), 6.76 (d, *J* = 8.80 Hz, 1 H), 3.93 (b, 1 H), 3.70 (d, *J* = 4.4Hz, 4H), 3.59 (d, *J* = 4.67 Hz, 4H) 2.87 (b, 2H), 2.49 (b,3H), 2.20 (s, 3H), 1.95 (b, 1 H), 1.74 (d, *J* = 4.68 Hz, 2H), 0.37 (d, *J* = 23.39 Hz, 4H); LCMS: purity; 97%;[M+H]⁺ =484;
- 40 4-(6-(morfolin-4-il)piridin-3-il)-*N*-(3-cloro-4-((1*S*,4*S*)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina, compuesto n.º 255, ¹H NMR (CD₃OD, 300MHz): δ 8.94 (s, 1 H), 8.34 (m, 1 H), 8.32 (s, 1 H), 8.22 (m, 1 H), 7.82 (m, 1 H), 7.53 (M, 1 H), 7.19 (m, 1 H), 7.08 (m, 1 H), 6.82 (m, 1 H), 4.36 (m, 2H), 3.79 (m, 6H), 3.61 (m, 6H), 2.97 (s, 3H), 2.29 (m, 2H); LCMS (m/z): 478.05 (MH⁺);
- 45 4-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-*N*-(3-metil-4-((1*S*,4*S*)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina, compuesto n.º 256, LCMS (m/z): 441.05 (MH⁺);
- 4-(6-(morfolin-4-il)piridin-3-il)-*N*-(3-cloro-4-((1*S*,4*S*)-5-(metilsulfonil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina, compuesto n.º 257, LCMS (m/z): 541.00 (ELSD);
- 4-(6-(tetrahidropiran-4-iloxi)piridin-3-il)-*N*-(3-cloro-4-((1*S*,4*S*)-5-(metilsulfonil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina, compuesto n.º 258, LCMS (m/z): 557.02 (MH⁺);
- 50 4-(6-(morfolin-4-il)piridin-3-il)-*N*-(3-cloro-4-((1*S*,4*S*)-5-acetil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina, compuesto n.º 259, LCMS (m/z): 506.01 (MH⁺);
- 4-(6-(tetrahidropiran-4-iloxi)piridin-3-il)-*N*-(3-cloro-4-((1*S*,4*S*)-5-acetil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina, compuesto n.º 260, LCMS (m/z): 521.08 (MH⁺);
- 4-(6-(tetrahidropiran-4-iloxi)piridin-3-il)-*N*-(3-metil-4-((1*S*,4*S*)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina, compuesto n.º 261, ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz): δ 8.89 (m, 1 H), 8.36 (m, 2H), 7.55 (m, 1 H), 7.45 (m, 1H), 7.18 (m, 1H), 6.99 (m, 1H), 6.88 (m, 1H), 5.28 (m, 1H), 4.25 (m, 2H), 3.94 (m, 2H), 3.76 (m, 1 H), 3.55 (m, 5H), 2.97 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.06 (m, 3H), 1.76 (m, 3H) ppm; MS (ES) 473.2 (M+H);
- 55 4-(6-(tetrahidropiran-4-iloxi)piridin-3-il)-*N*-(3-metil-4-((1*S*,4*S*)-5-ciclopentil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina, compuesto n.º 262, ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz): δ 8.88 (m, 1 H), 8.42 (m, 1 H), 8.34 (m, 1 H), 8.05 (m, 1 H), 7.79 (m, 1 H), 7.23 (m, 1 H), 6.94 (m, 1 H), 6.86 (m, 1 H), 5.29 (m, 1 H), 4.00 (m, 4H), 3.62 (m, 7H), 2.32 (m, 7H), 1.75 (m, 10H) ppm; MS (ES) 527.2 (M+H);
- 60 4-(6-(morfolin-4-il)piridin-3-il)-*N*-(3-cloro-4-((1*S*,4*S*)-5-(1-metiletil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina, compuesto n.º 263, ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz): δ 9.18 (s, 1 H), 8.90 (b, 1 H), 8.35 (d, *J* = 5.22 Hz, 1 H), 8.26 (d, *J* = 9.08 Hz, 1 H), 7.48 (b, 2H), 7.21 (d, *J* = 5.23 Hz, 1 H), 6.96 (d, *J* = 9.36 Hz, 1 H), 6.76 (d, *J* = 8.80 Hz, 1 H), 3.93 (b, 1 H), 3.70 (d, *J* = 4.4 Hz, 4H), 3.59 (d, *J* = 4.67 Hz, 4H), 3.23-2.96 (m, 3H), 2.49 (b, 3H), 2.20 (s, 3H), 1.72 (b, 2H), 0.97 (d, *J* = 4.13 Hz, 6H); LCMS:purity; 99.7%; [M+H]⁺ =486;
- 65

- 4-(6-((1S,4S)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)piridin-3-il)-N-(3-metil-4-((1S,4S)-5-(metilsulfonyl)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina, compuesto n.º 264, ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 9.30 (s, 1 H), 8.84 (s, 1 H), 8.35 (d, 1 H, J = 5.0 Hz), 8.25 (d, 1 H, J = 7.3 Hz), 7.53 (d, 1 H, J = 8.8 Hz), 7.47 (s, 1 H), 7.22 (d, 1 H, J = 5.0 Hz), 6.88 (d, 1 H, J = 8.5 Hz), 6.72 (d, 1 H, J = 7.3 Hz), 4.98 (s, 1 H), 4.69 (s, 1 H), 4.33 (s, 1H), 4.15 (s, 1H), 3.79 (d, 1 H, J = 6.7 Hz), 3.66 (d, 1 H, J = 6.7 Hz), 3.53-3.39 (m, 6H), 2.95 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 1.95-1.80 (m, 4H). LCMS: Purity: 99%; MS (m/e): 534 (MH⁺);
- 4-(6-((1R,4R)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)piridin-3-il)-N-(3-metil-4-((1S,4S)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina, compuesto n.º 265, ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 9.27 (s, 1 H), 8.87 (d, 1 H, J = 2.3 Hz), 8.33 (d, 1 H, J = 5.3 Hz), 8.21 (dd, 1 H, J = 2.0 and 8.8 Hz), 7.56 (d, 1 H, 9.1 Hz), 7.48 (d, 1 H, J = 5.3 Hz), 7.20 (d, 1 H, J = 5.3 Hz), 6.86 (d, 1 H, J = 8.8 Hz), 6.64 (d, 1 H, J = 8.8 Hz), 4.96 (s, 1 H), 4.68 (s, 1 H), 3.79 (d, 1 H, J = 6.7 Hz), 3.65 (d, 1 H, J = 7.6 Hz), 3.5 (d, 1 H, J = 10.2 Hz), 3.16 (m, 2H), 2.75 (d, 1 H, J = 9.3Hz), 2.67 (d, 1 H, J = 9.3 Hz), 2.29 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 1.90 (m, 4H); LCMS: purity: 99%; MS (m/e): 470 (MH⁺);
- 4-(6-((1S,4S)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)piridin-3-il)-N-(5-metil-6-((1S,4S)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)piridin-3-il)pirimidin-2-amina, compuesto n.º 266, ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 9.22 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.34-8.33 (m, 2H), 8.18 (d, 1H, J = 6.7 Hz), 7.70 (s, 1 H), 7.20 (d, 1 H, J = 5.3 Hz), 6.65 (d, 1 H, J = 8.8 Hz), 4.96 (s, 1 H), 4.67 (s, 1 H), 4.34 (s, 1 H), 3.78 (d, 1 H, J = 7.0 Hz), 3.64 (d, 1 H, J = 7.0 Hz), 3.49 (d, 1 H, J = 9.5 Hz), 3.42-3.36 (m, 4H), 2.74 (s, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 1.92 (d, 1 H, J = 9.1 Hz), 1.85 (d, 1 H, J = 9.1 Hz), 1.74 (d, 1 H, J = 9.1 Hz), 1.62 (d, 1 H, J = 9.1 Hz). LCMS: Purity: 99%; MS (m/e): 471 (MH⁺);
- 4-(6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirido[2,3-b]indol-3-il)-N-(3-metil-4-((1S,4S)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina, compuesto n.º 267, ¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz): δ 9.24 (b, 1 H), 8.47 (d, J = 5.50 Hz, 1 H), 8.20 (b, 1 H), 7.88 (d, J = 7.1 6Hz, 1 H), 7.55 (d, J = 5.50 Hz, 1H), 7.38 (b, 1 H), 7.24-7.17 (m, 2H), 6.74 (d, J = 8.52 Hz, 1 H), 3.91 (b, 1 H), 3.20 (b, 4H), 3.05 (b, 3H), 8.30 (m, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.81-1.71 (m, 5H); LCMS:purity: 98.1%;[M+H]⁺ = 466;
- 4-(6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirido[2,3-b]indol-3-il)-N-(3-metil-4-((1S,4S)-5-(metilsulfonyl)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina, compuesto n.º 268, ¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz): δ 9.24 (b, 1H), 8.47 (d, J = 5.50 Hz, 1H), 8.20 (b, 1H), 7.88 (d, J = 7.16 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 5.50 Hz, 1H), 7.38 (b, 1H), 7.29-7.17 (m, 2H), 6.86 (b, 1H), 4.34 (b, 1H), 4.17 (b, 2H), 3.37-3.25 (m, 5H), 3.04 (b, 1 H), 2.96 (s, 3H), 2.67 (b, 2H), 2.20 (b, 3H), 1.89-1.81 (m, 5H); LCMS:purity: 98.7%; [M+H]⁺ = 530;
- 4-(4-(trifluorometil)fenil)-N-(3-metil-4-((1S,4S)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina, compuesto n.º 269, LCMS (m/z): 440.09 (MH⁺);
- 4-(7,8,9,9a-tetrahidro-5H-pirido[2,3-e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazepin-10(11H)-on-3-il)-N-(3-metil-4-((1S,4S)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina, compuesto n.º 270, ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz): δ 9.28 (m, 1H), 8.63 (m, 1H), 8.43 (m, 1H), 7.42 (m, 3H), 7.01 (m, 1H), 4.78 (m, 2H), 4.55 (m, 1H), 4.41 (m, 2H), 4.30 (s, 1 H), 3.99 (m, 3H), 3.50-3.36 (m, 3H), 3.16 (m, 1 H), 2.99 (s, 3H), 2.82 (m, 1H), 2.32 (m, 5H), 2.10 (m, 3H); MS (ES) 497.10 (M+H);
- 4-(2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-7-il)-N-(3-ciano-4-((1S,4S)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina, compuesto n.º 271, ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz): δ 8.39 (m, 2H), 8.16 (m, 1H), 7.72 (m, 3H), 7.20 (m, 1 H), 6.94 (m, 2H), 4.76 (s, 1 H), 4.32 (s, 1 H), 4.04 (m, 1 H), 3.69 (m, 2H), 3.31 (m, 2H), 2.93 (s, 3H), 2.35 (m, 2H), 1.51 (s, 6H); MS (ES) 482.08 (M+H);
- 4-(2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-il)-N-(3-ciano-4-((1S,4S)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina, compuesto n.º 272, ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz): δ 8.41 (m, 3H), 8.08 (s, 1 H), 7.99 (m, 1 H), 7.66 (m, 1 H), 7.28 (m, 1 H), 7.11 (m, 1 H), 6.93 (m, 1 H), 4.77 (s, 1 H), 4.34 (s, 1 H), 4.07 (m, 1 H), 3.69 (m, 2H), 3.35 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 2.89 (m, 2H), 2.32 (m, 6H); MS (ES) 466.08 (M+H);
- 4-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]tiazin-7-il)-N-(3-ciano-4-((1S,4S)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina, compuesto n.º 273, ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz): δ 8.39 (m, 2H), 8.12 (s, 1H), 7.93 (m, 1H), 7.71 (m, 1 H), 7.23 (m, 1 H), 7.05 (m, 1 H), 6.92 (m, 1 H), 4.77 (s, 1 H), 4.30 (s, 1 H), 4.07 (m, 1 H), 3.69 (m, 2H), 3.48 (s, 2H), 3.30 (m, 3H), 2.93 (s, 3H), 2.33 (m, 2H); MS (ES) 470.06 (M+H);
- 4-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]tiazin-7-il)-N-(3-metil-4-((1S,4S)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina, compuesto n.º 274, ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz): δ 8.36 (m, 2H), 8.17 (s, 1 H), 7.91 (m, 1 H), 7.48 (m, 2H), 7.19 (m, 1H), 7.04 (m, 1H), 6.96 (m, 1H), 4.29 (s, 1H), 4.24 (s, 1H), 3.81 (m, 1 H), 3.52 (m, 4H), 2.97 (s, 3H), 2.33(s, 3H), 2.31 (s, 2H); MS (ES) 459.07 (M+H);
- 4-(6-(tetrahidropiran-4-iloxi)piridin-3-il)-N-(3-metil-4-(1,4-diazabicyclo[3.2.1]octan-4-il)fenil)pirimidin-2-amina, compuesto n.º 275, ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz): δ 8.92 (m, 1 H), 8.38 (m, 2H), 7.62 (m, 1 H), 7.53 (m, 1 H), 7.21 (m, 1 H), 7.11 (m, 1 H), 6.88 (m, 1 H), 5.30 (m, 1 H), 3.95 (m, 4H), 3.58 (m, 8H), 3.11 (m, 1 H), 2.35 (s, 3H), 2.12 (m, 4H), 1.78 (m, 3H) ppm; MS (ES) 473.2 (M+H);
- 4-(6-(morfolin-4-il)piridin-3-il)-N-(3-metil-4-((R)-1,4-diazabicyclo[3.2.1]octan-4-il)fenil)pirimidin-2-amina, compuesto n.º 276, ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz): δ 8.92 (m, 1 H), 8.32 (m, 1 H), 8.24 (m, 1 H), 7.59 (m, 1 H), 7.55 (m, 1 H), 7.13 (m, 2H), 6.86 (m, 1 H), 3.92 (m, 1 H), 3.79 (m, 4H), 3.61 (m, 9H), 3.31 (m, 1 H), 3.10 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.13 (m, 2H) ppm; MS (ES) 458.1 (M+H);
- 4-(6-(morfolin-4-il)piridin-3-il)-N-(3-metil-4-((S)-1,4-diazabicyclo[3.2.1]octan-4-il)fenil)pirimidin-2-amina, compuesto n.º 277, ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz): δ 8.92 (m, 1 H), 8.31 (m, 1 H), 8.25 (m, 1 H), 7.58 (m, 2H), 7.14 (m, 2H), 6.88 (m, 1 H), 3.93 (m, 1 H), 3.77 (m, 4H), 3.59 (m, 9H), 3.32 (m, 1 H), 3.11 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.14 (m, 2H) ppm; MS (ES) 458.1 (M+H);
- 4-(2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-il)-N-(3-metil-4-((6R,9S)-6,9-metanooctahidro-1H-pirido[1,2-a]pirazin-2-il)fenil)pirimidin-2-amina, compuesto n.º 278, ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz): δ 8.37 (m, 2H), 8.05 (m,

2H), 7.58 (m, 1H), 7.25 (m, 1H), 7.10 (m, 2H), 4.01 (m, 3H), 3.55 (m, 5H), 3.14 (m, 2H), 2.88 (m, 2H), 2.57 (m, 1H), 2.34 (m, 7H), 1.80 (m, 6H); MS (ES) 495.14 (M+H);

4-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[*b*][1,4]tiazin-7-il)-*N*-(3-metil-4-((6*R*,9*S*)-6,9-metanooctahidro-1*H*-pirido[1,2-*a*]pirazin-2-il)fenil)pirimidin-2-amina, compuesto n.º 279, ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz): δ 8.34 (m, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.98 (m, 1H), 7.53 (m, 2H), 7.32 (m, 1H), 7.08 (m, 2H), 4.03 (s, 1H), 3.96 (m, 2H), 3.63 (m, 5H), 3.12 (m, 3H), 2.59 (s, 2H), 2.37 (s, 3H), 1.92-1.63 (m, 6H); MS (ES) 499.04 (M+H);

4-(6-((1*S*,4*S*)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)piridin-3-il)-*N*-(3-metil-4-(1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonan-4-il)fenil)pirimidin-2-amina, compuesto n.º 280, ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz): δ 8.88 (m, 1H), 8.32 (m, 3H), 7.52 (m, 2H), 7.22 (m, 2H), 6.63 (m, 1H), 4.74 (s, 1H), 3.92-3.81 (m, 2H), 3.58 (m, 4H), 3.43 (m, 4H), 2.65 (m, 2H), 2.43 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.13-2.03 (m, 4H); MS (ES) 484.16 (M+H);

4-(6-(morfolin-4-il)piridin-3-il)-*N*-(3-ciano-4-(3,9-diazabicyclo[3.3.2]decan-10-on-3-il)fenil)pirimidin-2-amina, compuesto n.º 281, ¹H NMR (CD₃OD, 300MHz): δ 8.88 (s, 1H), 8.37 (d, 1H), 8.25 (m, 1H), 8.17 (d, 1H), 7.82 (m, 1H), 7.24 (m, 2H), 6.87 (d, 1H), 3.80 (m, 4H), 3.62 (m, 4H), 3.41 (m, 2H), 3.14 (m, 2H), 2.85 (m, 1H), 2.25 (m, 4H), 2.01 (m, 2H), 1.55 (m, 1H); LCMS (m/z): 510.00 (ELSD);

4-(2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-7-il)-*N*-(3-ciano-4-(3,9-diazabicyclo[3.3.2]decan-10-on-3-il)fenil)pirimidin-2-amina, compuesto n.º 282, ¹H NMR (DMSO, 300MHz): δ 11.5 (s, 1H), 9.87 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.54 (d, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.84 (m, 2H), 7.46 (d, 1H), 7.31 (d, 1H), 3.41 (m, 1H), 3.11 (m, 1H), 3.02 (m, 2H), 2.68 (m, 1H), 2.11 (m, 4H), 1.83 (m, 1H), 1.46 (s, 6H); LCMS (m/z): 525.01 (MH⁺);

4-(6-(tetrahidropiran-4-iloxi)piridin-3-il)-*N*-(3-metil-4-(3-(dimetilamino)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)fenil)pirimidin-2-amina, compuesto n.º 283, ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz): δ 8.90 (m, 1H), 8.36 (m, 2H), 7.46 (m, 2H), 7.17 (m, 1H), 6.86 (m, 2H), 5.28 (m, 1H), 3.94 (m, 4H), 3.60 (m, 3H), 2.86 (s, 6H), 2.37 (s, 3H), 2.02 (m, 9H), 1.79 (m, 3H) ppm; MS (ES) 515.2 (M+H);

4-(6-(morfolin-4-il)piridin-3-il)-*N*-(3-metil-4-(3-(morfolin-4-il)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)fenil)pirimidin-2-amina, compuesto n.º 284, ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz): δ 8.92 (m, 1H), 8.26 (m, 2H), 7.46 (m, 2H), 7.12 (m, 1H), 6.87 (m, 2H), 3.82 (m, 11H), 3.55 (m, 6H), 2.37 (s, 3H), 2.06 (m, 8H), 1.78 (m, 2H) ppm; MS (ES) 542.3 (M+H);

4-(6-(tetrahidropiran-4-iloxi)piridin-3-il)-*N*-(3-metil-4-(3-(morfolin-4-il)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)fenil)pirimidin-2-amina, compuesto n.º 285, ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz): δ 8.93 (m, 1H), 8.25 (m, 2H), 7.47 (m, 2H), 7.13 (m, 1H), 6.88 (m, 2H), 5.28 (m, 1H), 3.84 (m, 11H), 3.54 (m, 6H), 2.37 (s, 3H), 2.08 (m, 8H), 1.79 (m, 2H) ppm; MS (ES) 557.3 (M+H); and

4-(6-(morfolin-4-il)piridin-3-il)-*N*-(3-metil-4-(3-(dimetilamino)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)fenil)pirimidin-2-amina, compuesto n.º 286, ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz): δ 8.89 (m, 1H), 8.27 (m, 1H), 8.21 (m, 1H), 7.45 (m, 2H), 7.08 (m, 1H), 6.84 (m, 2H), 3.87 (m, 2H), 3.77 (m, 2H), 3.54 (m, 3H), 2.84 (s, 6H), 2.37 (s, 3H), 2.02 (m, 9H), 1.77 (m, 3H) ppm; MS (ES) 500.3 (M+H).

ENSAYO DE LOS COMPUESTOS DE LA INVENCION

Los compuestos ilustrativos de la invención se ensayaron en los siguientes ensayos biológicos respecto de su capacidad para inhibir la actividad de JAK.

EJEMPLO BIOLÓGICO 1

Ensayo para línea de células B Ramos estimuladas con IL-4

Las células B estimuladas con la citocina interleucina-4 (IL-4) activan la ruta de JAK/stat mediante la fosforilación de las cinasas de la familia de JAK, JAK-1 y JAK-3, que a su vez fosforilan y activan al factor de transcripción Stat-6. Uno de los genes regulados positivamente por Stat-6 activada es el receptor de IgE de baja afinidad, CD23. Para estudiar el efecto de los inhibidores en las cinasas de la familia JAK, se estimulan células B Ramos humanas con IL-4 humana.

La línea de células B Ramos se adquirió a través de la ATCC (n.º de catálogo de la ATCC CRL-1596). Las células se cultivaron en RPMI 1640 (Cellgro, MediaTech, Inc., Herndon, VA, n.º de cat. 10-040-CM) con suero bovino fetal (FBS) al 10 %, inactivado por calor (JRH Biosciences, Inc, Lenexa, Kansas, n.º de cat. 12106-500M) de acuerdo con el protocolo de propagación de la ATCC. Las células se mantuvieron a una densidad de $3,5 \times 10^5$. El día antes del experimento, las células B Ramos se diluyeron a $3,5 \times 10^5$ células/ml para asegurarse de que se encontraban en la fase de crecimiento logarítmica.

Se centrifugaron las células y se suspendieron en RPMI con suero al 5 %. Se usaron 5×10^4 células por cada punto en una placa de cultivo tisular de 96 pocillos. Se preincubaron las células con compuesto o DMSO (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, n.º de cat. D2650) como control de vehículo durante 1 hora en un incubador a 37 °C.

Después se estimularon las células con IL-4 (Peprotech Inc., Rocky Hill, NJ, n.º de cat. 200-04) hasta una concentración final de 50 unidades/ml durante 20-24 horas. Después se centrifugaron las células y se tiñeron con anti-CD23-PE (BD Pharmingen, San Diego, CA, n.º de cat. 555711) y se analizaron mediante FACS (Clasificación Celular Activada por Fluorescencia). La detección se realizó usando un citómetro de flujo BD LSR I System, adquirido a través de Becton Dickinson Biosciences de San Jose, California.

EJEMPLO BIOLÓGICO 2

Ensayo de proliferación de células T humanas primarias estimuladas con IL-2

- 5 Las células T humanas primarias procedentes de sangre periférica y preactivadas mediante la estimulación del receptor de células T y de CD28, proliferan *in vitro* en respuesta a la citocina interleucina-2 (IL-2). Esta respuesta proliferativa es dependiente de la activación de las tirosina cinasas JAK-1 y JAK-3, que fosforilan y activan el factor de transcripción Stat-5.
- 10 Se prepararon células T humanas primarias del modo siguiente. Se extrajo sangre completa de un voluntario sano, se mezcló a 1:1 con PBS, se dispuso en capas sobre Ficoll Hypaque (Amersham Pharmacia Biotech, Piscataway, NJ, n.º de cat. 17-1440-03) a una proporción de sangre/PBS:ficoll de 2:1 y se centrifugó durante 30 min a 4 °C a 1750 rpm. Se recuperaron los linfocitos en la interfaz de suero:ficoll y se lavaron dos veces con 5 volúmenes de PBS. Las células se resuspendieron en medio Yssel (Gemini Bio-products, Woodland, CA, n.º de cat. 400-103) que
- 15 contenía 40 U/ml de IL-2 recombinante(R and D Systems, Minneapolis, MN, n.º de cat. 202-IL (20 µg)) y se sembraron en un matraz recubierto previamente con 1 µg/ml de anti-CD3 (BD Pharmingen, San Diego, CA, n.º de cat. 555336) y 5 µg/ml de anti-CD28 (Immunotech, Beckman Coulter de Brea California, n.º de cat. IM1376). Las células T primarias se estimularon durante 3-4 días, después se transfirieron a un nuevo matraz y se mantuvieron en RPMI con FBS al 10% y 40 U/ml de IL-2.
- 20 Las células T primarias se lavaron dos veces con PBS para retirar la IL-2 y se resuspendieron en medio de Yssel a 2×10^6 células/ml. La suspensión de células, 50 µl, que contenía 80 U/ml de IL-2 se añadió cada pocillo de una placa negra de fondo plano de 96 pocillos. Para el control no estimulado, se omitió la IL-2 de la última columna de la placa. Los compuestos se diluyeron en serie en dimetilsulfóxido (DMSO, pureza del 99,7 %, ensayado para cultivo celular, Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, n.º de cat. D2650) a partir de 5 mM en diluciones de factor 3, y después se diluyeron a 1:250 en medio de Yssel. El compuesto, 50 µl por pocillo, se añadió (por duplicado, dos filas por factor de dilución) y se dejó que proliferasen las células durante 72 horas a 37 °C.
- 25 La proliferación se midió usando el ensayo de viabilidad celular luminiscente CellTiter-Glo® (Promega), que determina el número de células viables en cultivo basado en la cuantificación del ATP presente, como un indicador de células metabólicamente activas. Se descongeló el sustrato y se dejó que alcanzase la temperatura ambiente. Después de mezclar el reactivo Cell Titer-Glo y el diluyente, se añadieron 100 µl a cada pocillo. Las placas se mezclaron en un agitador orbital durante dos minutos para inducir la lisis y se incubaron a temperatura ambiente durante diez minutos más para dejar que se equilibrase la señal. La detección se llevó a cabo usando un contador
- 30 multimarca Wallac Victor2 1420 adquirido a través de Perkin Elmer, Shelton, CT.
- 35

EJEMPLO BIOLÓGICO 3

Ensayo de Stat5 usando células T humanas primarias o células T CTLL-2 de leucemia de ratón estimuladas con IL-2

- 40 La estimulación de células T humanas primarias pre-activadas o de células CTLL de ratón con interleucina-2 (IL-2) señala para las tirosina cinasas JAK-1 y JAK-2 para que fosforilen su diana aguas abajo inmediata, el factor de transcripción Stat5. Los efectos pueden cuantificarse posteriormente usando FACS.
- 45 Las células T primarias humanas preactivadas se preparan del modo descrito en ejemplo biológico 2. Las células CTLL-2 se cultivan en RPMI que contiene FBS al 10% y T-STIM al 10% con A (Becton Dickinson).
- 50 Las células CTLL-2 o las células T primarias humanas, que se habían lavado dos veces con PBS para retirar cualquier IL-2 residual, se resuspendieron 40 µl de células T en medio RPMI con FBS al 10% a 2×10^6 células/ml y se añadieron 50 µl de compuesto de ensayo 2X a cada pocillo de una placa de fondo redondo de 96 pocillos y se mezcló. Después de 1 hora de incubación con el compuesto de ensayo a 37 °C, las células se estimularon mediante la adición de 10 µl por pocillo de IL-2 10x (400 U/ml) de tal forma que la concentración final era de 40 U/ml. Las células se incubaron adicionalmente a 37 °C durante 15 min. Se detuvo la estimulación y se fijaron las células mediante la adición de 100 µl por pocillo de paraformaldehído al 3,2 % e incubación durante 10 min a temperatura ambiente. Después de un lavado, se permeabilizaron las células mediante la adición de 150 µl por pocillo de metanol
- 55 enfriado en hielo e incubación a 4 °C durante 30 min. Las células sedimentadas se lavaron una vez con 150 µl por pocillo de tampón FACS (PBS + FCS al 2%) y se tiñeron con 50 µl por pocillo de anti-fosfo-Stat5 AlexaFluor488 1:100 en tampón FACS. Después de una incubación durante una noche a temperatura ambiente, las células se analizaron mediante FACS después de un lavado inicial con tampón FACS.
- 60

EJEMPLO BIOLÓGICO 4

Ensayo de Stat5 de células SET2 de eritroleucemia humana no estimuladas y células Ba/F3 pre-B de ratón que expresan V617F JAK2 cinasa humana

- 65 Tanto las células SET2 de eritroleucemia humana como las células Ba/F3 pre-B de ratón expresan de manera

constitutiva la forma activa de JAK2 que contiene la mutación V617F en un dominio de pseudocinasa de la enzima, lo que da lugar a la fosforilación constitutiva del factor de transcripción Stat5 en ausencia de estimulación.

Se mezclaron 40 µl de la suspensión celular correspondiente y 50 µl de compuesto de ensayo 2X en cada pocillo de una placa de fondo redondo de 96 pocillos y se incubaron durante 1 h a 37 °C. La reacción se detuvo mediante la adición de 100 µl por pocillo de paraformaldehído al 3,2 % durante 10 min seguido de una etapa de permeabilización con 150 ml de metanol enfriado en hielo a 4 °C durante 30 min. Después de un lavado, las células se tiñeron con 50 µl por pocillo de anti-fosfo-Stat5 AlexaFluor488 1:100 en tampón FACS. Después de una incubación durante una noche a temperatura ambiente, las muestras se analizaron mediante FACS.

EJEMPLO BIOLÓGICO 5

Línea epitelial A549 estimulada con IFN γ

Las células de epitelio pulmonar A549 regulan positivamente la expresión superficial de ICAM-1 (CD54) en respuesta a una diversidad de diferentes estímulos. Por lo tanto, usando como lectura la expresión de ICAM-1, pueden evaluarse los efectos del compuesto en diferentes rutas de señalización en el mismo tipo celular. El IFN γ regula positivamente a ICAM-1 a través de la activación de la ruta de JAK/Stat. En este ejemplo, se evaluó la regulación positiva de ICAM-1 por IFN γ .

La línea celular de epitelio pulmonar A549 se obtuvo a través de la American Type Culture Collection. El cultivo rutinario se efectuó con medio F12K (Mediatech Inc., Lenexa, KS, n.º de cat. 10-025-CV) con suero bovino fetal al 10%, 100 U.I. de penicilina y 100 ng/ml de estreptomicina (medio F12K completo). Las células se incubaron en una atmósfera humidificada de CO $_2$ al 5 % a 37 °C. Antes de su uso en el ensayo, las células A549 se lavaron con PBS y se tripsinizaron (Mediatech Inc., n.º de cat. 25-052-CI) para desprender las células. La suspensión celular tripsinizada se neutralizó con medio F12K completo y se centrifugó para sedimentar las células. El sedimento celular se resuspendió en medio F12K completo a una concentración de $2,0 \times 10^5$ /ml. Se sembraron 20.000 por pocillo, volumen total de 100 µl, en una placa para cultivo tisular de fondo plano y se dejaron adherir durante una noche.

En el día dos, se preincubaron las células A549 con compuesto de ensayo o DMSO (control) (Sigma-Aldrich, San Louis, MO, n.º de cat. D2650) durante 1 hora. Después, las células se estimularon con IFN γ (75 ng/ml) (Peprotech Inc., Rocky Hill, NJ, n.º de cat. No. 300-02) y se dejaron en incubación durante 24 horas. El intervalo de dosis final de compuesto de ensayo fue de 30 µM a 14 nM en 200 µl de medio F12K que contenía FBS al 5%, DMSO al 0,3 %.

En el día tres, se retiró el medio celular y se lavaron las células con 200 µl de PBS (suero salino tamponado con fosfato). Se tripsinizó cada pocillo para disociar las células, después se neutralizó mediante la adición de 200 µl de medio F12K completo. Las células se sedimentaron y tiñeron con anticuerpo anti-ICAM-1 (CD54) humano de ratón conjugada a APC (BD Pharmingen, San Diego, CA, n.º de cat. 559771) durante 20 minutos a 4 °C. Las células se lavaron con tampón FACS (PBS + FBS al 2%) enfriado en hielo y se analizó la expresión superficial de ICAM-1 mediante citometría de flujo. La detección se realizó usando un citómetro de flujo BD LSR I System, adquirido a través de BD Biosciences de San Jose, California. Los eventos se clasificaron por dispersión de vivos y se calculó la media geométrica (Becton-Dickinson CellQuest software versión 3.3, Franklin Lakes, NJ). Las medias geométricas se representaron frente a la concentración de compuesto para generar una curva de respuesta a la dosis.

EJEMPLO BIOLÓGICO 6

Ensayo FACS de ICAM1 con IFN γ en U937

Las células monocíticas U937 regulan positivamente la expresión superficial de ICAM-1 (CD54) en respuesta a una diversidad de diferentes estímulos. Por lo tanto, usando como lectura la expresión de ICAM-1, pueden evaluarse los efectos del compuesto en diferentes rutas de señalización en el mismo tipo celular. El IFN γ regula positivamente a ICAM-1 a través de la activación de la ruta de JAK/Stat. En este ejemplo, se evaluó la regulación positiva de ICAM-1 por IFN γ .

La línea celular monocítica humana U937 se obtuvo a través de la ATCC de Rockville, Maryland, número de catálogo CRL-1593.2, y se cultivaron en medio RPMI-1640 que contenía un 10% (v/v) de FCS. Las células U937 se cultivaron en RPMI al 10%. Después se emplacaron las células a una concentración de 100.000 por cada 160 µl en placas de fondo plano de 96 pocillos. Después se diluyeron los compuestos de ensayo del modo siguiente: el compuesto de ensayo 10 mM se diluyó 1:5 en DMSO (3 µl de compuesto de ensayo 10 mM en 12 µl de DMSO), seguido de una dilución en serie 1:3 del compuesto de ensayo en DMSO (6 µl de compuesto de ensayo diluido en serie en 12 µl de DMSO para dar diluciones de factor 3). Después, se transfirieron 4 µl de compuesto de ensayo a 76 µl de RPMI al 10% dando como resultado una solución 10X (compuesto de ensayo 100 µM, DMSO al 5 %). Para los pocillos de control, se diluyeron 4 µl de DMSO en 76 µl de RPMI al 10%.

El ensayo se realizó por duplicado con 8 puntos (8 concentraciones de dilución de factor 3 a partir de 10 µl) y 4 pocillos solo de DMSO (pocillos de control) en condiciones estimuladas y 4 pocillos de DMSO solo en condiciones no

estimuladas.

La placa de compuesto diluido se mezcló 2X usando un multimek (Beckman Coulter de Brea, California) y después se transfirieron 20 µl de los compuestos diluidos a la placa de 96 pocillos que contenía 160 µl de células, que después se mezclaron de nuevo dos veces a baja velocidad. Se preincubaron las células y los compuestos durante 30 minutos a 37 °C con CO₂ al 5%.

La mezcla de estimulación 10X se elaboró preparando una solución de 100 ng/ml de IFN γ humano en RPMI al 10%. Después se estimularon las células y el compuesto con 20 µl de mezcla de estimulación de IFN γ para dar una concentración final de 10 ng/ml de IFN γ , 10 µM de compuesto de ensayo, y un 0,5% de DMSO. Las células se mantuvieron en condiciones para estimulación durante 18-24 horas a 37 °C con CO₂ al 5%.

Se transfirieron las células a una placa de fondo redondo de 96 pocillos para su tinción y se mantuvieron sobre hielo durante el procedimiento de tinción. Las células se centrifugaron a 1000 rpm durante 5 minutos a 4 °C, tras lo cual se retiró el sobrenadante. Después de la retirada del sobrenadante, se añadió 1 µl de anticuerpo de ratón anti-ICAM-1 humana conjugado a APC por cada 100 µl de tampón de FACS. Después, se incubaron las células sobre hielo en la oscuridad durante 30 minutos. Tras la incubación, se añadieron 150 µl de tampón FACS y las células se centrifugaron a 1000 rpm durante 5 minutos a 4 °C, tras lo cual se retiró el sobrenadante. Después de la retirada del sobrenadante, se añadieron 200 µl de tampón FACS y se resuspendieron las células. Después de la suspensión, se centrifugaron las células a 1000 rpm durante 5 min a 4 °C. Después, se retiró el sobrenadante antes de resuspender las células en 150 µl de tampón FACS.

La detección se realizó usando un citómetro de flujo BD LSR I System, adquirido a través de BD Biosciences de San Jose, California. Las células vivas se clasificaron respecto de dispersión de vivas y se midió la media geométrica de ICAM-APC (Becton-Dickinson CellQuest software versión 3.3, Franklin Lakes, NJ). Se analizó tanto el % de células vivas como la expresión de ICAM-1. Los ensayos de los compuestos de ensayo se llevaron a cabo en paralelo con un compuesto de control de actividad conocida. La CE₅₀ para el compuesto de control es típicamente de 40-100 nM.

EJEMPLO BIOLÓGICO 7

Ensayo de cinasa de polarización de fluorescencia

Este ensayo puede utilizarse para determinar la potencia de un compuesto de la invención frente a determinadas JAK cinasas y la selectividad de un compuesto de la invención para inhibir la actividad de una JAK cinasa determinada *in vitro*.

Reactivos y tampones

- Kit de tirosina cinasa Green (Invitrogen, n.º de cat. P2837)
- Gamma globulina bovina acetilada (BGG) (Invitrogen, n.º de cat. P2255)
- JAK1 activa (Carna Biosciences)
- JAK2 activa (Carna Biosciences)
- JAK3 activa (Carna Biosciences)
- Péptido TK2 (Biotina-EGPWLEEEEEAYGWMD-CONH₂) (Síntesis personalizada de SynPep)

Métodos

Los compuestos se diluyeron en serie den DMSO partiendo de 500x la concentración final deseada y después se diluyó en DMSO al 1 % en tampón de cinasa (HEPES 20 mM, pH 7,4, MgCl₂ 5 mM, MnCl₂ 2 mM, DTT 1 mM, 0,1 mg/ml de BGG acetilada). Se mezcló el compuesto de ensayo en DMSO al 1 % (DMSO al 0,2 % final) con ATP y sustrato en tampón de cinasa a temperatura ambiente.

Las reacciones de cinasa se llevaron a cabo en un volumen final de 20 µl que contenía sustrato de péptido y ATP y se iniciaron mediante la adición de cinasa en tampón de cinasa. Se dejó que las reacciones progresasen a temperatura ambiente. El sustrato final, el ATP y las concentraciones de enzima y los tiempos de reacción para los diferentes ensayos de cinasa se enumeran en la tabla 1.

TABLA 1: SUSTRATO FINAL, ATP, CONCENTRACIONES DE ENZIMA Y TIEMPOS DE REACCIÓN

Enzima	Cantidad de enzima por reacción	Sustrato	Concentración de sustrato	Concentración de ATP	Tiempo de ensayo
JAK1	20 ng	TK2	10 µM	5 µM	20 min
JAK2	0.3 ng	TK2	10 µM	5 µM	20 min
JAK3	2 ng	TK2	10 µM	5 µM	20 min

Las reacciones se detuvieron añadiendo 20 µl de mezcla de inactivación PTK que contenía EDTA/anticuerpo anti-

fosfotirosina (1X final)/marcador de fosfopéptido fluorescente (0,5X final) diluida en tampón de dilución FP de acuerdo con las instrucciones del fabricante (Invitrogen). Las placas se incubaron durante 30 minutos en la oscuridad a temperatura ambiente y después se leyeron en un lector de placas de polarización de fluorescencia Polarion (Tecan).

Los datos se convirtieron a cantidad de péptido presente usando una curva de calibración generada mediante competición con el competidor de fosfopéptido proporcionado en el kit de ensayo de tirosina cinasa, Green (Invitrogen). Para la determinación de la CI_{50} , los compuestos se ensayaron a once concentraciones en duplicado y se llevó a cabo el ajuste de la curva mediante análisis de regresión no lineal usando Matlab versión 6.5 (MathWorks, Inc., Natick, MA, EE.UU.).

EJEMPLO BIOLÓGICO 8

Ensayo de proliferación

Reactivos y tampones

Dimetilsulfóxido (DMSO) (Sigma-Aldrich, n.º de cat. D2650) (Control)
 DMEM de Iscove, ATCC n.º de cat. 30-2005
 HEPES 1 M, Cellgro n.º de cat. 25-060-CI (100 ml)
 piruvato de sodio 100 mM, Cellgro n.º de cat. 25-000-CI (100 ml)
 Penicilina/estreptomicina 10000 U/ml cada una, Cellgro n.º de cat. 30-002-CI (100 ml)
 RPMI 1640 (Cellgro, n.º de cat. 10-040-CM)
 Suero bovino fetal (JRH, n.º de cat. 12106-500M)
 Suero equino de donante, Hyclone n.º de cat. SH30074.02 (100 ml)
 Solución de hidrocortisona 50 μ M, Sigma n.º de cat. H6909-10 ml (10 ml)

Condiciones de cultivo

Las células Ba/F3 V617F se mantienen y emplacan en RPMI con FBS al 10%. La densidad de emplacado para estas células es de 1×10^5 células/ml.

Las células UKE-1 se mantienen y emplacan en DMEM de Iscove que contiene FBS al 10%, suero equino al 10%, penicilina/estreptomicina al 1% e hidrocortisona 1 μ M. La densidad de emplacado para estas células es de $0,4 \times 10^6$ células/ml.

Las células SET2 se mantienen y emplacan en RPMI con FBS al 20 %. La densidad de emplacado para estas células es de 2×10^5 células/ml.

Las células CTLL-2 se mantienen y emplacan en RPMI que contiene FBS al 10% y T-STIM al 10% con Con A (Becton Dickinson). La densidad de emplacado para estas células es de $0,4 \times 10^5$ células/ml.

Métodos

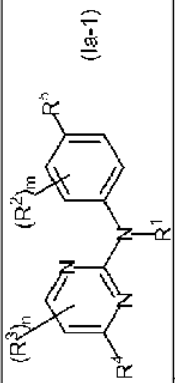
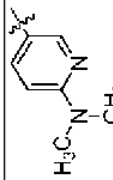
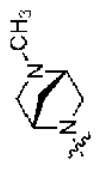
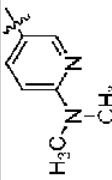
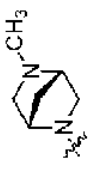
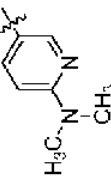
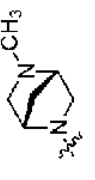
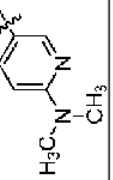
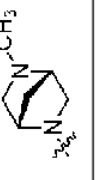
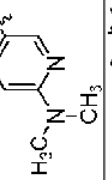
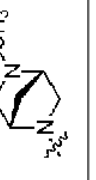
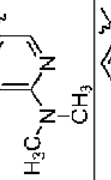
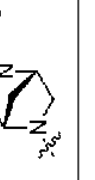
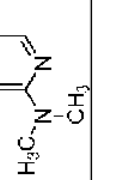
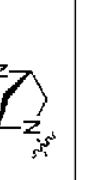
Se resuspendieron las células en un medio correspondiente a una densidad celular requerida (véase más arriba). Se añadieron 100 μ l de suspensión celular a cada pocillo de una placa blanca de fondo plano de 96 pocillos. El compuesto se diluyó en serie en DMSO a partir de 5 mM en diluciones de factor 3, y después se diluyó a 1:250 en el medio RPMI 1640 que contenía FBS al 5% y pen/estrep. Se añadieron 100 μ l de la solución de compuesto 2X resultante por pocillo por duplicado y se dejó que las células proliferaran durante 72 horas a 37 °C.

La proliferación se midió usando Cell Titer-Glo. Se descongeló el sustrato y se dejó que alcanzase la temperatura ambiente. Después de retirar los 100 μ l superiores de medio de cada pocillo, se añadieron 100 μ l del reactivo Cell Titer-Glo premezclado a cada pocillo. Las placas se mezclaron en un agitador orbital durante tres minutos para inducir la lisis y se incubaron a temperatura ambiente durante cinco minutos más para dejar que se equilibrase la señal. La luminiscencia se leyó en el lector de placas Wallac.

Los resultados de la capacidad de los compuestos de la invención para inhibir la actividad de JAK2, cuando se ensayan en el ensayo anterior usando células Ba/F3 V617F, se muestran en las tablas 2-3 siguientes en donde el nivel de actividad (es decir, la CI_{50}) para cada compuesto se indica en las tablas 2-3. Los números de compuesto en las tablas 2-3 se refieren a los compuestos divulgados en el presente documento como preparados mediante los métodos divulgados en el presente documento:

Los compuestos 128, 129.162, 168 de la tabla 2 y el compuesto 131 de la tabla 3 son ejemplos de referencia.

TABLA 2

Actividad de Cl ₅₀ :									
 (Ia-1) A = <1 µM B = 1 a 10 µM C = >10 a 20 µM D = >20 µM									
Comp. n.º	Nombre del compuesto	n	m	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	IC ₅₀
1	4-(6-(N,N-dimetilamino)piridin-3-il)-N-(3-metil-4-((1S,4S)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina	0	1	H	-CH ₃	-			A
2	4-(6-(N,N-dimetilamino)piridin-3-il)-5-metil-N-(3-metil-4-((1S,4S)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina	1	1	H	-CH ₃	-CH ₃			A
3	4-(6-(N,N-dimetilamino)piridin-3-il)-5-trifluorometil-N-(3-metil-4-((1S,4S)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina	1	1	H	-CH ₃	-CF ₃			B
4	4-(6-(N,N-dimetilamino)piridin-3-il)-5-fluoro-N-(3-metil-4-((1S,4S)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina	1	1	H	-CH ₃	-F			A
5	4-(6-(N,N-dimetilamino)piridin-3-il)-5-fluoro-N-(3-fluoro-4-((1S,4S)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina	1	1	H	-F	-F			B
6	4-(6-(N,N-dimetilamino)piridin-3-il)-5-metil-N-(3-fluoro-4-((1S,4S)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina	1	1	H	-F	-CH ₃			A
7	4-(6-(N,N-dimetilamino)piridin-3-il)-N-(3-fluoro-4-((1S,4S)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina	0	1	H	-F	-			A

Comp. n.º	Nombre del compuesto	n	m	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	IC ₅₀
8	4-(4-metil-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-7-il)-N-(3-metil-4-((1S,4S)-5-metil-2,5-diazabicio[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina	0	1	H	-CH ₃	-			A
9	4-(4-metil-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-7-il)-N-(3-fluoro-4-((1S,4S)-5-metil-2,5-diazabicio[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina	0	1	H	-F	-			A
10	4-(6-(morfolin-4-il)piridin-3-il)-N-(3-metil-4-((1S,4S)-5-metil-2,5-diazabicio[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina	0	1	H	-CH ₃	-			A
11	4-(6-(morfolin-4-il)piridin-3-il)-N-(3-fluoro-4-((1S,4S)-5-metil-2,5-diazabicio[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina	0	1	H	-F	-			A
12	4-(6-((1S,4S)-5-metil-2,5-diazabicio[2.2.1]heptan-2-il)piridin-3-il)-N-(3-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)pirimidin-2-amina	0	1	H	-CH ₃	-			B
13	4-(6-((1S,4S)-5-(4-fluorofenil)-2,5-diazabicio[2.2.1]heptan-2-il)piridin-3-il)-N-(3-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)pirimidin-2-amina	0	1	H	-CH ₃	-			A
14	4-(4-(N,N-dimetilamino)fenil)-N-(3-metil-4-((1S,4S)-5-metil-2,5-diazabicio[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina	0	1	H	-CH ₃	-			A
15	4-(4-(N,N-dimetilamino)fenil)-N-(3-fluoro-4-((1S,4S)-5-metil-2,5-diazabicio[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina	0	1	H	-F	-			B

Comp. n.º	Nombre del compuesto	n	m	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	IC ₅₀
16	4-(6-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-3-il)-N-(3-fluoro-4-((1S,4S)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina	0	1	H	-F	-			A
19	4-(2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-7-il)-N-(3-fluoro-4-((1S,4S)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina	0	1	H	-F	-			A
20	4-(2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-7-il)-N-(3-metil-4-((1S,4S)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina	0	1	H	-CH ₃	-			A
21	4-(1H-indol-6-il)-N-(3-metil-4-((1S,4S)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina	0	1	H	-CH ₃	-			A
22	4-(1H-pirrol-2,3-b)piridin-5-il)-N-(3-metil-4-((1S,4S)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina	0	1	H	-CH ₃	-			A
23	4-(1H-pirrol-2,3-b)piridin-5-il)-N-(3-fluoro-4-((1S,4S)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina	0	1	H	-F	-			A
24	4-(6-(dimetilamino)piridin-3-il)-N-(3-metil-4-((1S,4S)-5-etil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina	0	1	H	-CH ₃	-			A
25	4-(6-(morfolin-4-il)piridin-3-il)-N-(3-metil-4-((1S,4S)-5-etil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina	0	1	H	-CH ₃	-			A
26	4-(6-(morfolin-4-il)piridin-3-il)-N-(3-metil-4-((1S,4S)-5-((etilamino)carbonil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina	0	1	H	-CH ₃	-			A

Comp. n.º	Nombre del compuesto	n	m	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	IC ₅₀
27	4-(2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-7-il)-N-(3-metil-4-((1S,4S)-5-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina	0	1	H	-CH ₃	-			A
28	4-(2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-7-il)-N-(3-metil-4-((1S,4S)-5-(etilcarbonil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina	0	1	H	-CH ₃	-			A
29	4-(2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-7-il)-N-(3-metil-4-((1S,4S)-5-(metilsulfonil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina	0	1	H	-CH ₃	-			A
30	4-(2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-7-il)-N-(3-metil-4-((1S,4S)-5-etil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina	0	1	H	-CH ₃	-			A
31	4-(3'-oxo-3',4'-dihidroespiro[ciclobutano-1,2'-pirido[3,2-b][1,4]oxazina]-7'-il)-N-(3-metil-4-((1S,4S)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina	0	1	H	-CH ₃	-			A
32	4-(3'-oxo-3',4'-dihidroespiro[ciclobutano-1,2'-pirido[3,2-b][1,4]oxazina]-7'-il)-N-(3-metil-4-((1S,4S)-5-etil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina	0	1	H	-CH ₃	-			A
33	4-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-il)-N-(3-metil-4-((1S,4S)-5-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina	0	1	H	-CH ₃	-			A
34	4-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-il)-N-(3-metil-4-((1S,4S)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina	0	1	H	-CH ₃	-			A
35	4-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-il)-N-(3-metil-4-((1S,4S)-5-(ciclopropil)metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina	0	1	H	-CH ₃	-			A

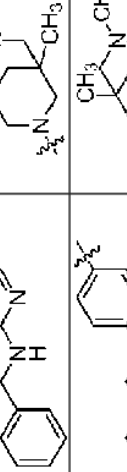
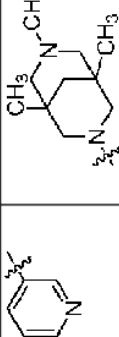
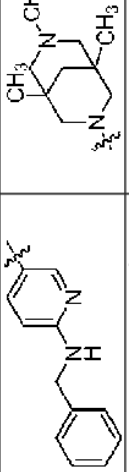
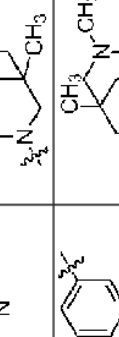
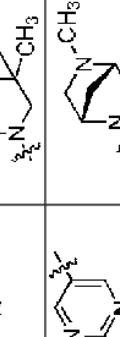
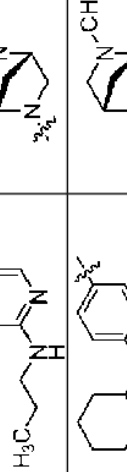
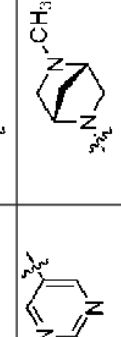
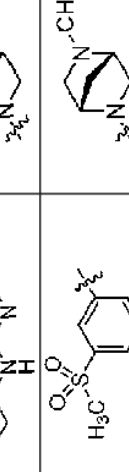
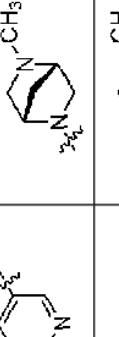
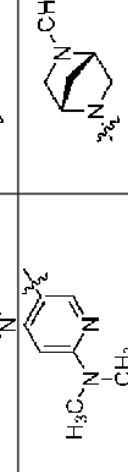
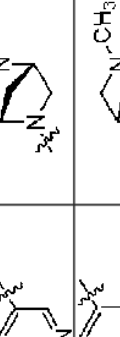
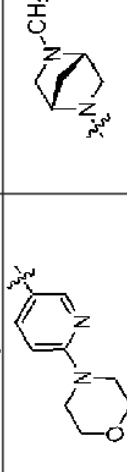
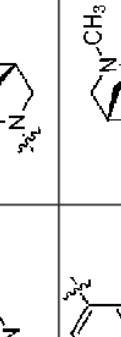
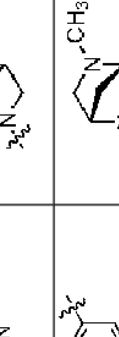
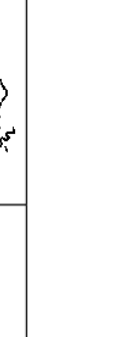
Comp. n.º	Nombre del compuesto	n	m	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	IC ₅₀
36	4-(6-(morfolin-4-il)piridin-3-il)-N-(3-metil-4-((1S,4S)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-2,5-diazabicio[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina	0	1	H	-CH ₃	-			B
37	4-(6-(morfolin-4-il)piridin-3-il)-N-(3-metil-4-((1S,4S)-5-(ciclopropil)metil-2,5-diazabicio[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina	0	1	H	-CH ₃	-			A
38	4-(2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-7-il)-N-(3-metil-4-((1S,4S)-5-(aminosulfonil)-2,5-diazabicio[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina	0	1	H	-CH ₃	-			A
39	4-(3-fluoro-2-(morfolin-4-il)piridin-4-il)-N-(3-fluoro-4-((1S,4S)-5-metil-2,5-diazabicio[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina	0	1	H	-F	-			B
40	4-(2-(morfolin-4-il)pirimidin-5-il)-N-(4-((1S,4S)-5-metil-2,5-diazabicio[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina	0	0	H	-	-			B
41	4-(2-(morfolin-4-il)pirimidin-5-il)-N-(3-metil-4-((1S,4S)-5-metil-2,5-diazabicio[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina	0	1	H	-CH ₃	-			A
42	4-(2-(morfolin-4-il)pirimidin-5-il)-N-(3-metil-4-((1S,4S)-5-oxa-2-azabicio[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina	0	1	H	-CH ₃	-			B
43	4-(2-(morfolin-4-il)pirimidin-5-il)-N-(3-fluoro-4-((1S,4S)-5-metil-2,5-diazabicio[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina	0	1	H	-F	-			A

Comp. n.º	Nombre del compuesto	n	m	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	IC ₅₀
44	4-(2-((ciclopropil)carbonilamino)pirimidin-5-il)-N-(3-metil-4-((1S,4S)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina	0	1	H	-CH ₃	-			A
45	4-(4-(4,5-dihidrotiazol-2-ilcarbamoil)fenil)-N-(3-metil-4-((1S,4S)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina	0	1	H	-CH ₃	-			B
46	4-(4-(1,1-dimetil)fenil)-N-(3-metil-4-((1S,4S)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina	0	1	H	-CH ₃	-			A
47	4-(4-(morfolin-4-il)fenil)-N-(3-fluoro-4-((1S,4S)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina. Sal de TFA	0	1	H	-F	-			B
48	4-(4-((metil)aminocarbonilmetil)fenil)-N-(3-metil-4-((1S,4S)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina. Sal de TFA	0	1	H	-CH ₃	-			B
49	4-(4-(ciclopropil)aminocarbonil-metil)fenil)-N-(3-metil-4-((1S,4S)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina	0	1	H	-CH ₃	-			B
50	4-(6-(metilaminocarbonil)piridin-3-il)-N-(3-metil-4-((1S,4S)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina	0	1	H	-CH ₃	-			A
51	4-(7-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)-N-(3-metil-4-((1S,4S)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina. Sal de TFA	0	1	H	-CH ₃	-			A
52	4-(5-(morfolin-4-il)carbonil)piridin-3-il)-N-(3-metil-4-((1S,4S)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina. Sal de Bis TFA	0	1	H	-CH ₃	-			A

Comp. n.º	Nombre del compuesto	n	m	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	IC ₅₀
53	4-(2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-7-il)-N-(3-ciano-4-((1S,4S)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina	0	1	H	-CN	-			A
59	4-(5-metil-6-(morfolin-4-il)piridin-3-il)-N-(3-fluoro-4-((1S,4S)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina	0	1	H	-F	-			A
60	4-(5-metil-6-(morfolin-4-il)piridin-3-il)-N-(3-metil-4-((1S,4S)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina	0	1	H	-CH ₃	-			A
67	5-metil-4-(6-(morfolin-4-il)piridin-3-il)-N-(3-metil-4-((1S,4S)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina	1	1	H	-CH ₃	-CH ₃			A
68	5-metil-4-(6-(morfolin-4-il)piridin-3-il)-N-(3-fluoro-4-((1S,4S)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina	1	1	H	-F	-CH ₃			A
69	4-(6-(2-(morfolin-4-il)etil)aminopiridin-3-il)-N-(4-((1S,4S)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina	0	0	H	-	-			B
70	4-(6-(2-(morfolin-4-il)etil)aminopiridin-3-il)-N-(3-fluoro-4-((1S,4S)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina	0	1	H	-F	-			A
71	4-(2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-7-il)-N-(3-metil-4-((1R,4R)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina	0	1	H	-CH ₃	-			A

Comp. n.º	Nombre del compuesto	n	m	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	IC ₅₀
72	4-(6-(morfolin-4-il)piridin-3-il)-N-(3-metil-4-((1R,4R)-5-metil-2,5-diazabicio[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina	0	1	H	-CH ₃	-			A
73	4-(2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-7-il)-N-(3-fluoro-4-((1R,4R)-5-metil-2,5-diazabicio[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina	0	1	H	F	-			A
74	4-(6-(morfolin-4-il)piridin-3-il)-N-(3-fluoro-4-((1R,4R)-5-metil-2,5-diazabicio[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina	0	1	H	F	-			A
75	4-(6-(morfolin-4-il)piridin-3-il)-N-(3-metil-4-(1,5,7-trimetil-3,7-diazabicio[3.3.1]nonan-3-il)fenil)pirimidin-2-amina	0	1	H	-CH ₃	-			A
76	4-(6-(dimetilamino)piridin-3-il)-N-(3-metil-4-(1,5,7-trimetil-3,7-diazabicio[3.3.1]nonan-3-il)fenil)pirimidin-2-amina	0	1	H	-CH ₃	-			A
77	4-(6-(ciclohexilamino)piridin-3-il)-N-(3-metil-4-(1,5,7-trimetil-3,7-diazabicio[3.3.1]nonan-3-il)fenil)pirimidin-2-amina	0	1	H	-CH ₃	-			A
78	4-(6-(ciclohexilamino)piridin-3-il)-N-(3-metil-4-(1S,4S)-5-metil-2,5-diazabicio[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina	0	1	H	-CH ₃	-			A
79	4-(6-(ciclohexilamino)piridin-3-il)-N-(3-fluoro-4-((1S,4S)-5-metil-2,5-diazabicio[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina	0	1	H	-F	-			A
80	4-(6-(bencil)piridin-3-il)-N-(3-metil-4-((1S,4S)-5-metil-2,5-diazabicio[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina	0	1	H	-CH ₃	-			A

Comp. n.º	Nombre del compuesto	n	m	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	IC ₅₀
81	4-(6-(bencil)piridin-3-il)-N-(3-fluoro-4-((1S,4S)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina	0	1	H	-F	-			A
82	4-(5-metil-6-(morfolin-4-il)piridin-3-il)-N-(3-fluoro-4-(1,5,7-trimetil-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-3-il)fenil)pirimidin-2-amina	0	1	H	-F	-			A
83	4-(6-(dimetilamino)piridin-3-il)-N-(3-fluoro-4-(1,5,7-trimetil-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-3-il)fenil)pirimidin-2-amina	0	1	H	-F	-			A
84	4-(4-(dimetilamino)fenil)-N-(3-fluoro-4-(1,5,7-trimetil-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-3-il)fenil)pirimidin-2-amina	0	1	H	-F	-			A
85	4-(6-(morfolin-4-il)piridin-3-il)-N-(3-fluoro-4-(1,5,7-trimetil-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-3-il)fenil)pirimidin-2-amina	0	1	H	-F	-			A
86	4-(3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-7-il)-N-(3-metil-4-((1S,4S)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina	0	1	H	-CH ₃	-			A
87	4-(3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-7-il)-N-(3-fluoro-4-((1S,4S)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina	0	1	H	-F	-			A
88	4-(3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-7-il)-N-(3-metil-4-(1,5,7-trimetil-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-3-il)fenil)pirimidin-2-amina	0	1	H	-CH ₃	-			A
89	4-(3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-7-il)-N-(3-fluoro-4-(1,5,7-trimetil-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-3-il)fenil)pirimidin-2-amina	0	1	H	-F	-			B

Comp. n.º	Nombre del compuesto	n	m	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	IC ₅₀
90	4-(6-(bencil)piridin-3-il)-N-(3-metil-4-(1,5,7-trimetil-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-3-il)fenil)pirimidin-2-amina	0	1	H	-CH ₃	-			A
91	4-(6-(bencil)piridin-3-il)-N-(3-fluoro-4-(1,5,7-trimetil-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-3-il)fenil)pirimidin-2-amina	0	1	H	-F	-			A
92	4-(2-(propil)aminopirimidin-5-il)-N-(3-metil-4-(1S,4S)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina	0	1	H	-CH ₃	-			A
93	4-(2-(propil)aminopirimidin-5-il)-N-(3-fluoro-4-(1S,4S)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina	0	1	H	-F	-			A
94	4-(6-(ciclohexilamino)piridin-3-il)-N-(3-trifluorometil-4-(1S,4S)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina	0	1	H	-CF ₃	-			A
95	4-(5-(metil)sulfonilpiridin-3-il)-N-(3-metil-4-(1S,4S)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina	0	1	H	-CH ₃	-			A
96	4-(6-(dimetilamino)piridin-3-il)-N-(3-trifluorometil-4-(1S,4S)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina	0	1	H	-CF ₃	-			A
97	4-(6-(morfolin-4-il)piridin-3-il)-N-(3-trifluorometil-4-(1S,4S)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina	0	1	H	-CF ₃	-			A
98	4-(3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-7-il)-N-(3-trifluorometil-4-(1S,4S)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina	0	1	H	-CF ₃	-			A

Comp. n.º	Nombre del compuesto	n	m	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	IC ₅₀
99	4-(6-((2-(ciclopropilsulfonil)aminoetil)-amino)piridin-3-il)-N-(3-metil-4-((1S,4S)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina	0	1	H	-CH ₃	-			B
100	4-(6-((2-(ciclopropilsulfonil)aminoetil)-amino)piridin-3-il)-N-(3-metil-4-((1S,4S)-5-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina	0	1	H	-CH ₃	-			A
101	4-(5-(metil)sulfonilpiridin-3-il)-N-(3-fluoro-4-((1S,4S)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina	0	1	H	-F	-			A
102	4-(5-(metil)sulfonilpiridin-3-il)-N-(3-trifluorometil-4-((1S,4S)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina	0	1	H	-CF ₃	-			A
103	4-(imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-N-(3-metil-4-((1S,4S)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina	0	1	H	-CH ₃	-			A
104	4-(4-(5-(4-dimetilaminofenil)oxazol-2-il)fenil)-N-(3-metil-4-((1S,4S)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina	0	1	H	-CH ₃	-			B
105	4-(6-metoxi-1H-indol-2-il)-N-(3-metil-4-((1S,4S)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina	0	1	H	-CH ₃	-			A
106	4-(1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-4-il)-N-(3-metil-4-((1S,4S)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina	0	1	H	-CH ₃	-			B

Comp. n.º	Nombre del compuesto	n	m	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	IC ₅₀
107	4-(1-metilbenzimidazol-6-il)-N-(3-metil-4-((1S,4S)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina	0	1	H	-CH ₃	-			A
108	4-(5-ciano-1H-indol-2-il)-N-(3-metil-4-((1S,4S)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina	0	1	H	-CH ₃	-			A
109	4-(1-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il)-N-(3-metil-4-((1S,4S)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina	0	1	H	-CH ₃	-			A
110	4-(6-(morfolin-4-il)piridin-3-il)-N-(3-metil-4-(7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il)fenil)pirimidin-2-amina	0	1	H	-CH ₃	-			B
111	4-(6-cianopiridin-3-il)-N-(3-metil-4-((1S,4S)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina	0	1	H	-CH ₃	-			B
112	4-(6-cianopiridin-3-il)-N-(3-metil-4-(7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il)fenil)pirimidin-2-amina	0	1	H	-CH ₃	-			B
113	4-(2-oxindolin-5-il)-N-(3-metil-4-((1S,4S)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina	0	1	H	-CH ₃	-			A
114	4-(5-cianopiridin-3-il)-N-(3-metil-4-((1S,4S)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina	0	1	H	-CH ₃	-			B
115	4-(6-(1H-tetrazol-5-il)piridin-3-il)-N-(3-metil-4-((1S,4S)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina	0	1	H	-CH ₃	-			C

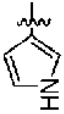
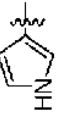
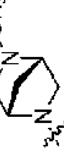
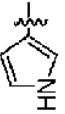
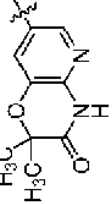
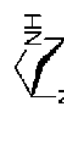
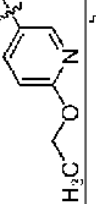
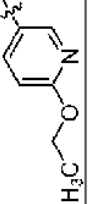
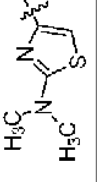
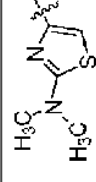
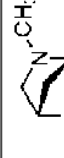
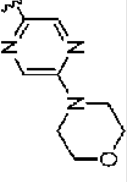
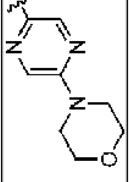
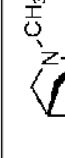
Comp. n.º	Nombre del compuesto	n	m	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	IC ₅₀
116	4-(6-(morfolin-4-il)piridin-3-il)-N-(3-ciano-4-((1S,4S)-5-acetil-2,5-diazabicio[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina	0	1	H	-CN	-			A
117	4-(6-(morfolin-4-il)piridin-3-il)-N-(3-ciano-4-((1S,4S)-5-metilsulfonyl-2,5-diazabicio[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina	0	1	H	-CN	-			A
118	4-(6-(morfolin-4-il)piridin-3-il)-N-(3-ciano-4-((1S,4S)-5-metil-2,5-diazabicio[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina	0	1	H	-CN	-			A
119	4-(6-(morfolin-4-il)piridin-3-il)-N-(3-ciano-4-((1S,4S)-5-ciclopentil-2,5-diazabicio[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina	0	1	H	-CN	-			A
120	4-(6-(morfolin-4-il)piridin-3-il)-N-(3-metil-4-(1,4-diazabicio[3.2.1]octan-4-il)fenil)pirimidin-2-amina	0	1	H	-CH ₃	-			A
121	4-(2-oxoindolin-5-il)-N-(3-metil-4-(1,4-diazabicio[3.2.1]octan-4-il)fenil)pirimidin-2-amina	0	1	H	-CH ₃	-			A
122	(1-metilbenzoimidazol-6-il)-N-(3-metil-4-(1,4-diazabicio[3.2.1]octan-4-il)fenil)pirimidin-2-amina	0	1	H	-CH ₃	-			A
123	4-(imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-N-(3-metil-4-(1,4-diazabicio[3.2.1]octan-4-il)fenil)pirimidin-2-amina	0	1	H	-CH ₃	-			A
124	4-(2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-on-6-il)-N-(3-fluoro-4-((1S,4S)-5-metil-2,5-diazabicio[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina	0	1	H	-F	-			A

Comp. n.º	Nombre del compuesto	n	m	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	IC ₅₀
125	4-(2,2,4-trimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-7-il)-N-(3-metil-4-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina	0	1	H	-CH ₃	-			A
126	4-(2,2,4-trimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-7-il)-N-(3-fluoro-4-((1S,4S)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina	0	1	H	-F	-			A
127	4-(5-(3-metilpiperidin-1-il)pirazin-2-il)-N-(3-fluoro-4-((1S,4S)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina	0	1	H	-F	-			B
128	4-(4-(4-butilcarbonilamino)fenil)-N-(3-fluoro-4-((1S,4S)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina	0	1	H	-F	-			A
129	4-(4-(4-butilcarbonilamino)fenil)-N-(3-metil-4-((1S,4S)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina	0	1	H	-CH ₃	-			A
130	4-(2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-7-il)-N-(3-metil-4-((1S,4S)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina	0	1	H	-CH ₃	-			A
132	4-(6-(acetamido)piridin-3-il)-N-(3-metil-4-((1S,4S)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina	0	1	H	-CH ₃	-			A
133	4-(4-(piridin-2-il)aminocarbonil)fenil)-N-(3-fluoro-4-((1S,4S)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina	0	1	H	-F	-			B

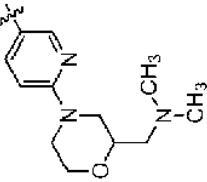
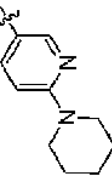
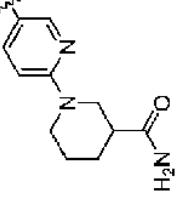
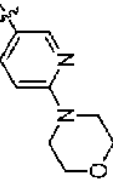
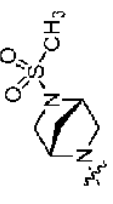
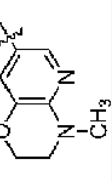
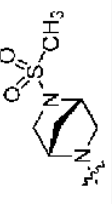
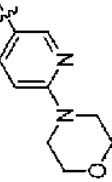
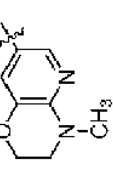
Comp. n.º	Nombre del compuesto	n	m	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	IC ₅₀
134	4-(4-((piridin-2-il)aminocarbonil)fenil)-N-(3-metil-4-((1S,4S)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina	0	1	H	-CH ₃	-			A
135	4-(4-(metilsulfonilamino)fenil)-N-(3-fluoro-4-((1S,4S)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina	0	1	H	-F	-			A
136	4-(4-(metilsulfonilamino)fenil)-N-(3-metil-4-((1S,4S)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina	0	1	H	-CH ₃	-			A
137	4-(2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-7-il)-N-(4-((1S,4S)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina	0	0	H	-	-			A
139	4-(4-(3-ciclopropilureido)fenil)-N-(4-((1S,4S)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina	0	0	H	-	-			A
141	4-(6-(2-(morfolin-4-il)acetamido)piridin-3-il)-N-(3-metil-4-((1S,4S)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina	0	1	H	-CH ₃	-			A
142	4-(6-(2-(morfolin-4-il)acetamido)piridin-3-il)-N-(4-((1S,4S)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina	0	0	H	-	-			B
143	4-(6-(2-(morfolin-4-il)acetamido)piridin-3-il)-N-(3-fluoro-4-((1S,4S)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina	0	1	H	-F	-			B
147	4-(6-(acetamido)piridin-3-il)-N-(3-metil-4-((1S,4S)-5-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina	0	1	H	-CH ₃	-			A
148	4-(6-aminopiridin-3-il)-N-(3-metil-4-((1S,4S)-5-etilcarbonil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina	0	1	H	-CH ₃	-			A

Comp. n.º	Nombre del compuesto	n	m	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	IC ₅₀
149	4-(6-(acetamido)piridin-3-il)-N-(3-metil-4-((1S,4S)-5-eticarbonil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina	0	1	H	-CH ₃	-			A
150	4-(6-aminopiridin-3-il)-N-(3-metil-4-((1S,4S)-5-metilsulfonil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina	0	1	H	-CH ₃	-			A
151	4-(6-(metilsulfonilamino)piridin-3-il)-N-(3-metil-4-((1S,4S)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina	0	1	H	-CH ₃	-			B
152	4-(6-(2-(dimetilamino)acetamido)piridin-3-il)-N-(3-metil-4-((1S,4S)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina	0	1	H	-CH ₃	-			A
153	4-(6-(metilsulfonilamino)piridin-3-il)-N-(3-fluoro-4-((1S,4S)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina	0	1	H	-F	-			B
155	4-(6-(morfolin-4-il)piridin-3-il)-N-(4-(8-metil-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-3-il)fenil)pirimidin-2-amina	0	0	H	-	-			A
156	4-(6-(metilsulfonilamino)piridin-3-il)-N-(4-(8-metil-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-3-il)fenil)pirimidin-2-amina	0	0	H	-	-			B
157	4-(2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-7-il)-N-(4-(8-metil-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-3-il)fenil)pirimidin-2-amina	0	0	H	-	-			A
158	4-(6-aminopiridin-3-il)-N-(4-(8-metil-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-3-il)fenil)pirimidin-2-amina	0	0	H	-	-			A
159	4-(6-(morfolin-4-il)piridin-3-il)-N-(3-metil-4-(1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonan-4-il)fenil)pirimidin-2-amina	0	1	H	-CH ₃	-			A

Comp. n.º	Nombre del compuesto	n	m	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	IC ₅₀
160	4-(2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-7-il)-N-(3-metil-4-(1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonan-4-il)fenil)pirimidin-2-amina	0	1	H	-CH ₃	-			A
161	4-(4-((piridin-2-il)aminocarbonil)fenil)-N-(3-metil-4-(1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonan-4-il)fenil)pirimidin-2-amina	0	1	H	-CH ₃	-			A
162	4-(4-(acetamido)fenil)-N-(4-(8-metil-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-3-il)fenil)pirimidin-2-amina	0	0	H	-	-			A
163	4-(2-(dietilamino)iazol-4-il)-N-(3-metil-4-((1S,4S)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina	0	1	H	-CH ₃	-			A
164	4-(2-(dietilamino)iazol-4-il)-N-(3-fluoro-4-((1S,4S)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina	0	1	H	-F	-			A
165	4-(2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-7-il)-N-(3-metil-4-(8-metil-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-3-il)fenil)pirimidin-2-amina	0	1	H	-CH ₃	-			A
166	4-(6-(morfolin-4-il)piridin-3-il)-N-(3-metil-4-(8-metil-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-3-il)fenil)pirimidin-2-amina	0	1	H	-CH ₃	-			A
167	4-(6-(metilsulfonilamino)piridin-3-il)-N-(3-metil-4-(8-metil-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-3-il)fenil)pirimidin-2-amina	0	1	H	-CH ₃	-			A
168	4-(4-(t-butilcarbonilamino)fenil)-N-(3-metil-4-(8-metil-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-3-il)fenil)pirimidin-2-amina	0	1	H	-CH ₃	-			A

Comp. n.º	Nombre del compuesto	n	m	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	IC ₅₀
169	4-(1 <i>H</i> -pirol-3-il)- <i>N</i> -(3-metil-4-((1 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-5-metil-2,5-diazabicio[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina	0	1	H	-CH ₃	-			B
170	4-(1 <i>H</i> -pirol-3-il)- <i>N</i> -(4-((1 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-5-metil-2,5-diazabicio[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina	0	0	H	-	-			B
171	4-(1 <i>H</i> -pirol-3-il)- <i>N</i> -(3-trifluorometil-4-((1 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-5-metil-2,5-diazabicio[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina	0	1	H	-CF ₃	-			A
172	4-(2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2 <i>H</i> -pirido[3,2- <i>b</i>][1,4]oxazin-7-il)- <i>N</i> -(3-trifluorometil-4-((1 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-2,5-diazabicio[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina	0	1	H	-CF ₃	-			A
173	4-(6-etoxipiridin-3-il)- <i>N</i> -(3-metil-4-((1 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-5-metil-2,5-diazabicio[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina	0	1	H	-CH ₃	-			A
174	4-(6-etoxipiridin-3-il)- <i>N</i> -(3-fluoro-4-((1 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-5-metil-2,5-diazabicio[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina	0	1	H	-F	-			B
175	4-(2-(dimetilamino)tiazol-4-il)- <i>N</i> -(3-metil-4-((1 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-5-metil-2,5-diazabicio[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina	0	1	H	-CH ₃	-			B
176	4-(2-(dimetilamino)tiazol-4-il)- <i>N</i> -(3-fluoro-4-((1 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-5-metil-2,5-diazabicio[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina	0	1	H	-F	-			B
178	4-(5-(morfolin-4-il)pirazin-2-il)- <i>N</i> -(3-metil-4-((1 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-5-metil-2,5-diazabicio[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina	0	1	H	-CH ₃	-			B
179	4-(5-(morfolin-4-il)pirazin-2-il)- <i>N</i> -(3-fluoro-4-((1 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-5-metil-2,5-diazabicio[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina	0	1	H	-F	-			B

Comp. n.º	Nombre del compuesto	n	m	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	IC ₅₀
181	4-(4-(1-etoxietil)fenil)-N-(3-metil-4-((1S,4S)-5-metil-2,5-diazabicio[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina	0	1	H	-CH ₃	-			B
182	4-(4-(1-etoxietil)fenil)-N-(3-fluoro-4-((1S,4S)-5-metil-2,5-diazabicio[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina	0	1	H	-F	-			B
183	4-(6-(dimetilamino)piridin-3-il)-N-(4-((1S,4S)-5-metil-2,5-diazabicio[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina	0	0	H	-	-			A
184	4-(6-(morfolin-4-il)piridin-3-il)-N-(4-((1S,4S)-5-metil-2,5-diazabicio[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina	0	0	H	-	-			A
185	4-(4-metil-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-7-il)-N-(4-((1S,4S)-5-metil-2,5-diazabicio[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina	0	0	H	-	-			A
186	4-(6-(3-etoxipropil)aminopiridin-3-il)-N-(3-metil-4-((1S,4S)-5-metil-2,5-diazabicio[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina	0	1	H	-CH ₃	-			A
187	4-(6-(cis-2,6-dimetilmorfolin-4-il)piridin-3-il)-N-(3-metil-4-((1S,4S)-5-metil-2,5-diazabicio[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina	0	1	H	-CH ₃	-			A
188	4-(6-(propilamino)piridin-3-il)-N-(3-metil-4-((1S,4S)-5-metil-2,5-diazabicio[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina	0	1	H	-CH ₃	-			A

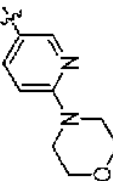
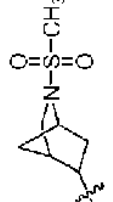
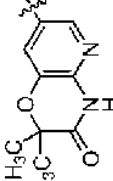
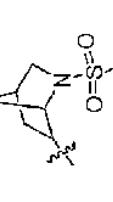
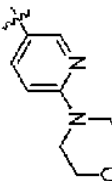
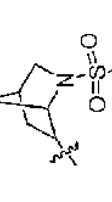
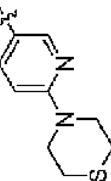
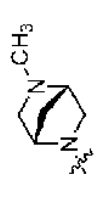
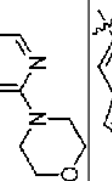
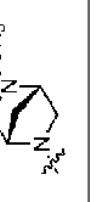
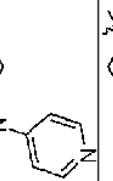
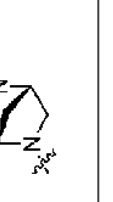
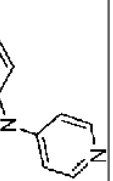
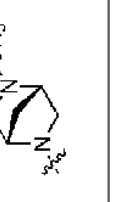
Comp. n.º	Nombre del compuesto	n	m	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	IC ₅₀
189	4-(6-(2-(dimetilamino)metilmorfolin-4-il)piridin-3-il)-N-(3-metil-4-((1S,4S)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina	0	1	H	-CH ₃	-			A
190	4-(6-(piperidin-1-il)piridin-3-il)-N-(3-metil-4-((1S,4S)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina	0	1	H	-CH ₃	-			A
191	4-(6-(3-(aminocarbonil)piperidin-1-il)piridin-3-il)-N-(3-metil-4-((1S,4S)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina	0	1	H	-CH ₃	-			B
192	4-(6-(morfolin-4-il)piridin-3-il)-N-(3-metil-4-((1S,4S)-5-metilsulfonil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina	0	1	H	-CH ₃	-			A
193	4-(4-metil-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-7-il)-N-(3-metil-4-((1S,4S)-5-metilsulfonil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina	0	1	H	-CH ₃	-			A
194	4-(6-(morfolin-4-il)piridin-3-il)-N-(3-metil-4-((1S,4S)-5-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina	0	1	H	-CH ₃	-			A
195	4-(4-metil-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-7-il)-N-(3-metil-4-((1S,4S)-5-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina	0	1	H	-CH ₃	-			A

Comp. n.º	Nombre del compuesto	n	m	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	IC ₅₀
196	4-(6-(morfolin-4-il)piridin-3-il)-N-(3-metil-4-((1S,4S)-5-etilcarbonil-2,5-diazabicio[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina	0	1	H	-CH ₃	-			A
197	4-(6-(2-(morfolin-4-il)etil)aminopiridin-3-il)-N-(3-metil-4-((1S,4S)-5-etilcarbonil-2,5-diazabicio[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina	0	1	H	-CH ₃	-			B
198	4-(6-(3-dimetilamino)propilaminopiridin-3-il)-N-(3-metil-4-((1S,4S)-5-metil-2,5-diazabicio[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina	0	1	H	-CH ₃	-			B
199	4-(6-(morfolin-4-il)piridin-3-il)-N-(3-metil-4-((1S,4S)-5-amidino-2,5-diazabicio[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina. Sal de TFA	0	1	H	-CH ₃	-			B
200	4-(6-(3-etoxipropil)aminopiridin-3-il)-N-(3-metil-4-((1S,4S)-5-oxa-2-azabicio[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina	0	1	H	-CH ₃	-			A
201	4-(6-cis-2,6-dimetilmorfolin-4-il)piridin-3-il)-N-(3-metil-4-((1S,4S)-5-oxa-2-azabicio[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina	0	1	H	-CH ₃	-			A
202	4-(6-(propilamino)piridin-3-il)-N-(3-metil-4-((1S,4S)-5-oxa-2-azabicio[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina	0	1	H	-CH ₃	-			A
203	4-(6-(3-dimetilamino)propilaminopiridin-3-il)-N-(3-metil-4-((1S,4S)-5-oxa-2-azabicio[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina	0	1	H	-CH ₃	-			A

Comp. n.º	Nombre del compuesto	n	m	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	IC ₅₀
204	4-(6-(1,4-oxazepan-4-il)piridin-3-il)-N-(3-metil-4-((1S,4S)-5-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina	0	1	H	-CH ₃	-			A
205	4-(6-(morfolin-4-il)piridin-3-il)-N-(3-metil-4-((1S,4S)-5-isobutil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina	0	1	H	-CH ₃	-			A
206	4-(6-(1,4-oxazepan-4-il)piridin-3-il)-N-(3-metil-4-((1S,4S)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina	0	1	H	-CH ₃	-			A
207	4-(2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-7-il)-N-(3-metil-4-(1,5,7-trimetil-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-3-il)fenil)pirimidin-2-amina	0	1	H	-CH ₃	-			A
208	4-(2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-7-il)-N-(3-fluoro-4-(1,5,7-trimetil-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-3-il)fenil)pirimidin-2-amina	0	1	H	-F	-			B
209	4-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-7-il)-N-(3-metil-4-((1S,4S)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina	0	1	H	-CH ₃	-			A
210	4-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-7-il)-N-(3-metil-4-((1S,4S)-5-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina	0	1	H	-CH ₃	-			A
211	4-(6-(3-etoxipropil)aminopiridin-3-il)-N-(3-metil-4-(1,5,7-trimetil-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-3-il)fenil)pirimidin-2-amina	0	1	H	-CH ₃	-			A

Comp. n.º	Nombre del compuesto	n	m	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	IC ₅₀
212	4-(6-((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolin-4-il)piridin-3-il)-N-(3-metil-4-(1,5,7-trimetil-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-3-il)fenil)pirimidin-2-amina	0	1	H	-CH ₃	-			A
213	4-(6-(propiilamino)piridin-3-il)-N-(3-metil-4-(1,5,7-trimetil-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-3-il)fenil)pirimidin-2-amina	0	1	H	-CH ₃	-			A
214	4-(6-(3-dimetilamino)propilaminopiridin-3-il)-N-(3-metil-4-(1,5,7-trimetil-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-3-il)fenil)pirimidin-2-amina	0	1	H	-CH ₃	-			B
215	4-(6-((1S,4S)-2-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)piridin-3-il)-N-(3-metil-4-(1S,4S)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina	0	1	H	-CH ₃	-			A
216	4-(6-((1S,4S)-5-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)piridin-3-il)-N-(3-metil-4-(1S,4S)-5-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina	0	1	H	-CH ₃	-			A
217	4-(6-(3-metilbutil)aminopiridin-3-il)-N-(3-metil-4-(1S,4S)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina	0	1	H	-CH ₃	-			A
218	4-(6-(3,3-dimetilbutil)aminopiridin-3-il)-N-(3-metil-4-(1S,4S)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina	0	1	H	-CH ₃	-			A
219	4-(6-(2-metoxietil)(metil)aminopiridin-3-il)-N-(3-metil-4-(1S,4S)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina	0	1	H	-CH ₃	-			A

Comp. n.º	Nombre del compuesto	n	m	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	IC ₅₀
220	4-(6-(2-metoxietil)(metil)aminopiridin-3-il)-N-(3-metil-4-((1S,4S)-5-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina	0	1	H	-CH ₃	-			A
221	4-(6-(2-metoxietil)(metil)aminopiridin-3-il)-N-(3-metil-4-(1,5,7-trimetil-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-3-il)fenil)pirimidin-2-amina	0	1	H	-CH ₃	-			A
222	4-(6-(morfolin-4-il)piridin-3-il)-N-(3-metil-4-((1S,4R)-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina	0	1	H	-CH ₃	-			A
223	4-(2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-7-il)-N-(3-metil-4-((1S,4R)-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina	0	1	H	-CH ₃	-			A
224	4-(2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-7-il)-N-(3-metil-4-(2-metilsulfonyl-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)fenil)pirimidin-2-amina y 4-(2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-7-il)-N-(3-metil-4-(2-metilsulfonyl-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-6-il)fenil)pirimidin-2-amina (68:31)	0	1	H	-CH ₃	-			A
225	4-(6-(morfolin-4-il)piridin-3-il)-N-(3-metil-4-(2-metilsulfonyl-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)fenil)pirimidin-2-amina y 4-(6-(morfolin-4-il)piridin-3-il)-N-(3-metil-4-(2-metilsulfonyl-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-6-il)fenil)pirimidin-2-amina (85:15)	0	1	H	-CH ₃	-			B
226	4-(2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-7-il)-N-(4-(2-metilsulfonyl-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)fenil)pirimidin-2-amina	0	0	H	-	-			B

Comp. n.º	Nombre del compuesto	n	m	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	IC ₅ ₀
227	4-(6-(morfolin-4-il)piridin-3-il)-N-(4-(2-metilsulfonil-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)fenil)pirimidin-2-amina	0	0	H	-	-			A
228	4-(2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-7-il)-N-(4-(2-metilsulfonil-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-6-il)fenil)pirimidin-2-amina	0	0	H	-	-			A
229	4-(6-(morfolin-4-il)piridin-3-il)-N-(4-(2-metilsulfonil-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-6-il)fenil)pirimidin-2-amina	0	0	H	-	-			B
230	4-(6-(tiamorfolin-4-il)piridin-3-il)-N-(3-metil-4-((1S,4S)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina	0	1	H	-CH ₃	-			A
231	4-(6-(morfolin-4-il)piridin-3-il)-N-(3-metil-4-((1S,4S)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina	0	1	H	-CH ₃	-			A
232	4-(1-(piridin-4-il)-1H-indol-5-il)-N-(3-metil-4-((1S,4S)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina	0	1	H	-CH ₃	-			A
233	4-(1-(piridin-4-il)-1H-indol-5-il)-N-(3-fluoro-4-((1S,4S)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina	0	1	H	-F	-			A

Comp. n.º	Nombre del compuesto	n	m	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	IC ₅₀
234	4-(1-(piridin-4-il)-1 <i>H</i> -indol-5-il)- <i>N</i> -(3-metil-4-((1 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-5-etil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina	0	1	H	-CH ₃	-			A
235	4-(1-(piridin-4-il)-1 <i>H</i> -indol-5-il)- <i>N</i> -(3-metil-4-((1 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-5-isobutil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina	0	1	H	-CH ₃	-			A
237	4-(7-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)- <i>N</i> -(3-metil-4-((1 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-5-metilsulfonyl-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina	0	1	H	-CH ₃	-			A
238	4-(6-(proilamino)piridin-3-il)- <i>N</i> -(3-metil-4-((1 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-5-metilsulfonyl-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina	0	1	H	-CH ₃	-			A
239	4-(3-oxo-3,4-dihidro-2 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>][1,4]tiazin-7-il)- <i>N</i> -(4-((1 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina	0	0	H	-	-			A
240	4-(2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>][1,4]oxazin-7-il)- <i>N</i> -(3-metil-4-((1 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina	0	1	H	-CH ₃	-			A
241	4-(2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>][1,4]oxazin-7-il)- <i>N</i> -(3-metil-4-((1 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-5-metilsulfonyl-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina	0	1	H	-CH ₃	-			A
242	4-(2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>]azepin-7-il)- <i>N</i> -(3-metil-4-((1 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina	0	1	H	-CH ₃	-			A

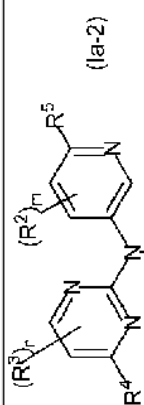
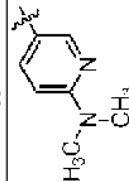
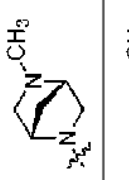
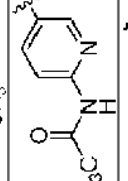
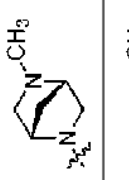
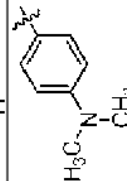
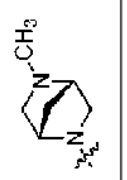
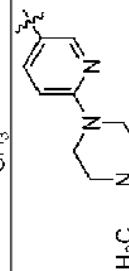
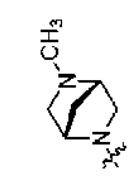
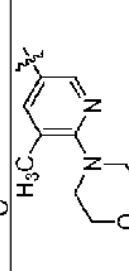
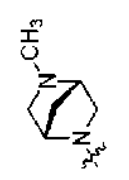
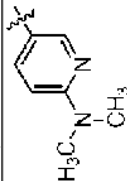
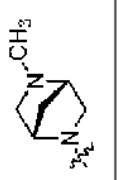
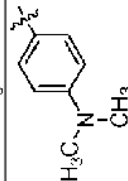
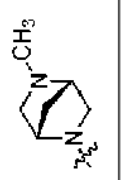
Comp. n.º	Nombre del compuesto	n	m	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	IC ₅₀
243	4-(2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-il)-N-(3-metil-4-((1S,4S)-5-metilsulfonil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina	0	1	H	-CH ₃	-			A
244	4-(2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-7-il)-N-(3-metil-4-((6R,9S)-6,9-metanooctahidro-1H-pirido[1,2-a]pirazin-2-il)fenil)pirimidin-2-amina	0	1	H	-CH ₃	-			A
245	4-(6-(morfolin-4-il)piridin-3-il)-N-(3-metil-4-((6R,9S)-6,9-metanooctahidro-1H-pirido[1,2-a]pirazin-2-il)fenil)pirimidin-2-amina	0	1	H	-CH ₃	-			A
246	4-(2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-7-il)-N-(3-metil-4-((1S,4S)-5-(1-metiletil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina	0	1	H	-CH ₃	-			A
247	4-(2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-7-il)-N-(3-metil-4-((1S,4S)-5-ciclopropil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina	0	1	H	-CH ₃	-			A
248	4-(2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-7-il)-N-(3-cloro-4-((1S,4S)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina	0	1	H	-Cl	-			A
249	4-(2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-7-il)-N-(3-cloro-4-((1S,4S)-5-(metilsulfonil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina	0	1	H	-Cl	-			A
250	4-(2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-7-il)-N-(3-metil-4-((1S,4S)-5-ciclopentil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina	0	1	H	-CH ₃	-			A

Comp. n.º	Nombre del compuesto	n	m	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	IC ₅₀
251	4-(2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-7-il)-N-(3-metil-4-((1S,4S)-5-acetil-2,5-diazabicio[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina	0	1	H	-CH ₃	-			A
252	4-(2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-7-il)-N-(3-metil-4-(1,4-diazabicio[3.2.1]octan-4-il)fenil)pirimidin-2-amina	0	1	H	-CH ₃	-			A
253	4-(5-(1-metiletoxi)carbonilpropil-6-aminopiridin-3-il)-N-(3-metil-4-((1S,4S)-5-metil-2,5-diazabicio[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina;	0	1	H	-CH ₃	-			A
254	4-(6-(morfolin-4-il)piridin-3-il)-N-(3-metil-4-((1S,4S)-5-ciclopropil-2,5-diazabicio[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina	0	1	H	-CH ₃	-			A
255	4-(6-(morfolin-4-il)piridin-3-il)-N-(3-cloro-4-((1S,4S)-5-metil-2,5-diazabicio[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina	0	1	H	-Cl	-			A
256	4-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-N-(3-metil-4-((1S,4S)-5-metil-2,5-diazabicio[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina	0	1	H	-CH ₃	-			A
257	4-(6-(morfolin-4-il)piridin-3-il)-N-(3-cloro-4-((1S,4S)-5-(metilsulfonil)-2,5-diazabicio[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina	0	1	H	-Cl	-			A
258	4-(6-(tetrahidropiran-4-iloxi)piridin-3-il)-N-(3-cloro-4-((1S,4S)-5-(metilsulfonil)-2,5-diazabicio[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina	0	1	H	-Cl	-			B
259	4-(6-(morfolin-4-il)piridin-3-il)-N-(3-cloro-4-((1S,4S)-5-acetil-2,5-diazabicio[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina	0	1	H	-Cl	-			A

Comp. n.º	Nombre del compuesto	n	m	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	IC ₅₀
260	4-(6-(tetrahidropiran-4-iloxi)piridin-3-il)-N-(3-cloro-4-(1S,4S)-5-acetil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina	0	1	H	-Cl	-			B
261	4-(6-(tetrahidropiran-4-iloxi)piridin-3-il)-N-(3-metil-4-(1S,4S)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina	0	1	H	-CH ₃	-			A
262	4-(6-(tetrahidropiran-4-iloxi)piridin-3-il)-N-(3-metil-4-(1S,4S)-5-ciclopropil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina	0	1	H	-CH ₃	-			A
263	4-(6-(morfolin-4-il)piridin-3-il)-N-(3-cloro-4-(1S,4S)-5-(1-metiletil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina	0	1	H	-CH ₃	-			A
264	4-(6-(1S,4S)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)piridin-3-il)-N-(3-metil-4-(1S,4S)-5-(metilsulfoni)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina	0	1	H	-CH ₃	-			A
265	4-(6-(1R,4R)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)piridin-3-il)-N-(3-metil-4-(1S,4S)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina	0	1	H	-CH ₃	-			A
267	4-(6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirido[2,3-b]indol-3-il)-N-(3-metil-4-(1S,4S)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina	0	1	H	-CH ₃	-			B
268	4-(6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirido[2,3-b]indol-3-il)-N-(3-metil-4-(1S,4S)-5-(metilsulfoni)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina	0	1	H	-CH ₃	-			B
269	4-(4-(trifluorometil)fenil)-N-(3-metil-4-(1S,4S)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina	0	1	H	-CH ₃	-			A

Comp. n.º	Nombre del compuesto	n	m	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	IC ₅₀
270	4-(7,8,9,9a-tetrahidro-5H-pirido[2,3-e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazepin-10(11H)-on-3-yl)-N-(3-metil-4-((1S,4S)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-yl)fenil)pirimidin-2-amina	0	1	H	-CH ₃	-			A
271	4-(2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-7-yl)-N-(3-ciano-4-((1S,4S)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-yl)fenil)pirimidin-2-amina	0	1	H	-CN	-			A
272	4-(2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-yl)-N-(3-ciano-4-((1S,4S)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-yl)fenil)pirimidin-2-amina	0	1	H	-CN	-			A
273	4-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]tiazin-7-yl)-N-(3-ciano-4-((1S,4S)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-yl)fenil)pirimidin-2-amina	0	1	H	-CN	-			A
274	4-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]tiazin-7-yl)-N-(3-metil-4-((1S,4S)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-yl)fenil)pirimidin-2-amina	0	1	H	-CH ₃	-			A
275	4-(6-(tetrahidropiran-4-iloxil)piridin-3-yl)-N-(3-metil-4-(1,4-diazabicyclo[3.2.1]octan-4-yl)fenil)pirimidin-2-amina	0	1	H	-CH ₃	-			A
276	4-(6-(morfolin-4-il)piridin-3-yl)-N-(3-metil-4-((R)-1,4-diazabicyclo[3.2.1]octan-4-yl)fenil)pirimidin-2-amina	0	1	H	-CH ₃	-			A
277	4-(6-(morfolin-4-il)piridin-3-yl)-N-(3-metil-4-((S)-1,4-diazabicyclo[3.2.1]octan-4-yl)fenil)pirimidin-2-amina	0	1	H	-CH ₃	-			A
278	4-(2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-yl)-N-(3-metil-4-((6R,9S)-6,9-metanoctahidro-1H-pirido[1,2-a]pirazin-2-yl)fenil)pirimidin-2-amina	0	1	H	-CH ₃	-			A

Comp. n.º	Nombre del compuesto	n	m	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	IC ₅₀
279	4-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[<i>b</i>][1,4]thiazin-7-il)-N-(3-metil-4-((6 <i>R</i> ,9 <i>S</i>)-6,9-metanooctahidro-1 <i>H</i> -pirido[1,2- <i>a</i>]pirazin-2-il)fenil)pirimidin-2-amina	0	1	H	-CH ₃	-			A
280	4-(6-((1 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)piridin-3-il)-N-(3-metil-4-(1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonan-4-il)fenil)pirimidin-2-amina	0	1	H	-CH ₃	-			A
281	4-(6-(morfolin-4-il)piridin-3-il)-N-(3-ciano-4-(3,9-diazabicyclo[3.3.2]decan-10-on-3-il)fenil)pirimidin-2-amina	0	1	H	-CN	-			-
282	4-(2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2 <i>H</i> -pirido[3.2- <i>b</i>][1,4]oxazin-7-il)-N-(3-ciano-4-(3,9-diazabicyclo[3.3.2]decan-10-on-3-il)fenil)pirimidin-2-amina	0	1	H	-CN	-			-
283	4-(6-(tetrahidropiran-4-iloxi)piridin-3-il)-N-(3-metil-4-(3-(dimetilamino)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)fenil)pirimidin-2-amina	0	1	H	-CH ₃	-			A
284	4-(6-(morfolin-4-il)piridin-3-il)-N-(3-metil-4-(3-(morfolin-4-il)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)fenil)pirimidin-2-amina	0	1	H	-CH ₃	-			A
285	4-(6-(tetrahidropiran-4-iloxi)piridin-3-il)-N-(3-metil-4-(3-(morfolin-4-il)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)fenil)pirimidin-2-amina	0	1	H	-CH ₃	-			A
286	4-(6-(morfolin-4-il)piridin-3-il)-N-(3-metil-4-(3-(dimetilamino)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)fenil)pirimidin-2-amina	0	1	H	-CH ₃	-			A

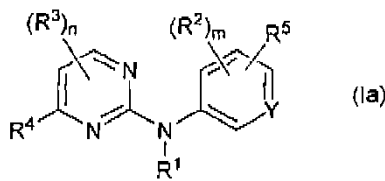
TABLA 3									
Actividad de C _{l50} :									
 (Ia-2) A = <1 µM B = 1 a 10 µM C = >10 a 20 µM D = >20 µM									
Comp. n.º	Nombre del compuesto	n	m	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	IC ₅₀
54	4-(6-(dimetilamino)piridin-3-il)-N-(6-((1S,4S)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)piridin-3-il)pirimidin-2-amina	0	0	H	-	-			B
55	4-(6-(metilcarbonilamino)piridin-3-il)-N-(4-((1S,4S)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)piridin-3-il)pirimidin-2-amina	0	0	H	-	-			B
56	4-(4-(dimetilamino)fenil)-N-(6-((1S,4S)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)piridin-3-il)pirimidin-2-amina	0	0	H	-	-			B
57	4-(6-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-3-il)-N-(6-((1S,4S)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)piridin-3-il)pirimidin-2-amina	0	0	H	-	-			B
58	4-(5-metil-6-(morfolin-4-il)piridin-3-il)-N-(6-((1S,4S)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)piridin-3-il)pirimidin-2-amina	0	0	H	-	-			B
61	4-(6-(dimetilamino)piridin-3-il)-N-(5-metil-6-((1S,4S)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)piridin-3-il)pirimidin-2-amina	0	1	H	-CH ₃	-			A
62	4-(4-(dimetilamino)fenil)-N-(5-metil-6-((1S,4S)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)piridin-3-il)pirimidin-2-amina	0	1	H	-CH ₃	-			B

Comp. n.º	Nombre del compuesto	n	m	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	IC ₅₀
63	4-(6-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-3-il)-N-(5-metil-6-((1S,4S)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)piridin-3-il)pirimidin-2-amina	0	1	H	-CH ₃	-			B
64	4-(5-metil-6-(morfolin-4-il)piridin-3-il)-N-(5-metil-6-((1S,4S)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)piridin-3-il)pirimidin-2-amina	0	1	H	-CH ₃	-			A
65	4-(4-metil-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-7-il)-N-(5-metil-6-((1S,4S)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)piridin-3-il)pirimidin-2-amina	0	1	H	-CH ₃	-			A
66	4-(6-(morfolin-4-il)piridin-3-il)-N-(5-metil-6-((1S,4S)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)piridin-3-il)pirimidin-2-amina	0	1	H	-CH ₃	-			B
131	4-(4-(t-butilcarbonilamino)fenil)-N-(5-metil-6-((1S,4S)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)piridin-3-il)pirimidin-2-amina	0	1	H	-CH ₃	-			A
138	4-(2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-ro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-7-il)-N-(5-metil-6-((1S,4S)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)piridin-3-il)pirimidin-2-amina	0	1	H	-CH ₃	-			A
140	4-(4-(3-ciclopilureido)fenil)-N-(5-metil-6-((1S,4S)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)piridin-3-il)pirimidin-2-amina	0	1	H	-CH ₃	-			B
144	4-(6-(2-(morfolin-4-il)acetamido)piridin-3-il)-N-(5-metil-6-((1S,4S)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)piridin-3-il)pirimidin-2-amina	0	1	H	-CH ₃	-			B

Comp. n.º	Nombre del compuesto	n	m	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	IC ₅₀
145	4-(6-aminopiridin-3-il)-N-(5-metil-6-((1S,4S)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)piridin-3-il)pirimidin-2-amina	0	1	H	-CH ₃	-			A
146	4-(6-(acetamido)piridin-3-il)-N-(5-metil-6-((1S,4S)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)piridin-3-il)pirimidin-2-amina	0	1	H	-CH ₃	-			B
154	4-(6-(metilsulfonilamino)piridin-3-il)-N-(5-metil-6-((1S,4S)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)piridin-3-il)pirimidin-2-amina	0	1	H	-CH ₃	-			D
177	4-(2-(dimetilamino)tiazol-4-il)-N-(6-((1S,4S)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)piridin-3-il)pirimidin-2-amina	0	0	H	-	-			D
180	4-(5-(morfolin-4-il)pirazin-2-il)-N-(6-((1S,4S)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)piridin-3-il)pirimidin-2-amina	0	0	H	-	-			B
236	4-(1-(piridin-4-il)-1H-indol-5-il)-N-(5-metil-6-((1S,4S)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)piridin-3-il)pirimidin-2-amina	0	1	H	-CH ₃	-			A
266	4-(6-((1S,4S)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)piridin-3-il)-N-(5-metil-6-((1S,4S)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)piridin-3-il)pirimidin-2-amina	0	1	H	-CH ₃	-			A

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (Ia):



5 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en la que:

n es 0, 1 o 2;

m es 0, 1 o 2;

Y se selecciona entre el grupo que consiste en =C(R⁶)- y =N-;

10 R¹ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, haloalquilo, haloalqueno, haloalquino, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalqueno opcionalmente sustituido, cicloalquilalquino opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, aralqueno opcionalmente sustituido, aralquino opcionalmente sustituido, -R⁸-C(O)OR⁶, -R⁹-N(R⁶)R⁷ y -R⁸-OR⁶;

15 cada R², cuando está presente, se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilo opcionalmente sustituido, halo, ciano y -OR⁶;

cada R³, cuando está presente, se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, halo y haloalquilo;

20 R⁴ se selecciona entre el grupo que consiste en arilo y heteroarilo, donde el arilo y el heteroarilo están cada uno independientemente sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en oxo, alquilo, halo, haloalquilo, ciano, N-heterociclilo, N-heteroarilo, arilo, -R⁸-OR^{6a}, -R⁸-S(O)_pR^{6a} (donde p es 0, 1 o 2), -R⁸-C(O)R^{6a}, -R⁸-C(O)OR^{6a}, -R⁸-C(O)N(R^{6a})R^{7a}, -R⁸-N(R^{6a})R^{7a}, -R⁸-N(R^{6a})-R⁹-N(R^{6a})R^{7a}, R⁸-N(R^{6a})-R⁹-OR^{7a}, -R⁶-N(R^{6a})C(O)R^{7a}, -R⁶-N(R^{6a})S(O)₂R^{7a}, -R⁸-N(R^{6a})C(O)-R⁸-N(R^{6a})R^{7a} y -R⁸-N(R^{6a})-R⁹-N(R^{6a})S(O)₂R^{7a}, donde cada R^{6a} y R^{7a} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en

25 hidrógeno, alquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y aralquilo opcionalmente sustituido, y donde el N-heterociclilo, el N-heteroarilo y el arilo están cada uno independientemente sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en -C(O)R⁶, -R⁸-N(R⁶)R⁷, -R⁸-C(O)N(R⁶)R⁷, alquilo, halo y arilo opcionalmente sustituido;

30 R⁵ es un N-heterociclilo, en el que un átomo de nitrógeno en el N-heterociclilo está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en alquilo, alqueno, alquino, haloalquilo, haloalqueno, haloalquino, oxo, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, aralqueno opcionalmente sustituido, aralquino opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalqueno opcionalmente sustituido, cicloalquilalquino opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, heterocicilalqueno opcionalmente sustituido, heterocicilalquino opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquino opcionalmente sustituido, heteroarilalqueno opcionalmente sustituido, -R⁸-OR⁶, -R⁸-C(O)R⁶, -R⁸-C(O)OR⁶, -R⁸-N(R⁶)R⁷, -R⁸-C(O)N(R⁶)R⁷, -R⁸-C(N=R⁶)N(R⁶)R⁷, -R⁸-S(O)₂N(R⁶)R⁷ y -R⁸-S(O)₂R⁶ (donde t es 1 o 2); y un átomo de carbono en el N-heterociclilo está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en

40 alquilo, alqueno, alquino, halo, haloalquilo, haloalqueno, haloalquino, oxo, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, aralqueno opcionalmente sustituido, aralquino opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalqueno opcionalmente sustituido, cicloalquilalquino opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, heterocicilalqueno opcionalmente sustituido, heterocicilalquino opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilalqueno opcionalmente sustituido, heteroarilalquino opcionalmente sustituido, -R⁸-OR⁶, -R⁸-C(O)R⁶, -R⁸-C(O)OR⁶, -R⁸-N(R⁶)R⁷, -R⁸-C(O)N(R⁶)R⁷, -R⁸-C(N=R⁶)N(R⁶)R⁷, -R⁸-S(O)₂N(R⁶)R⁷ y -R⁸-S(O)₂R⁶ (en el que p es 0, 1 o 2);

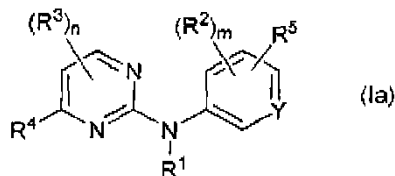
50 cada R⁶ y cada R⁷ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, haloalquilo, haloalqueno, haloalquino, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, aralqueno opcionalmente sustituido, aralquino opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, heterocicilalqueno opcionalmente sustituido, heterocicilalquino opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilalqueno opcionalmente sustituido y heteroarilalquino opcionalmente sustituido; o cualquier R⁶ y R⁷, junto con el nitrógeno común al que están ambos unidos, forman un N-heteroarilo opcionalmente sustituido o un N-heterociclilo opcionalmente sustituido;

60 cada R⁸ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en un enlace directo, una cadena de alqueno lineal o ramificada opcionalmente sustituida, una cadena de alqueno lineal o ramificada opcionalmente sustituida y una cadena de alqueno lineal o ramificada opcionalmente sustituida;

cada R^9 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en una cadena de alquileo lineal o ramificada opcionalmente sustituida, una cadena de alquilenilo lineal o ramificada opcionalmente sustituida y una cadena de alquinileno lineal o ramificada opcionalmente sustituida;

- 5 con la condición de que al menos un sustituyente en R^4 sea un *N*-heterociclilo puenteado; como un estereoisómero aislado o una mezcla de los mismos.

2. Un compuesto de fórmula (Ia):



- 10 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en la que:

n es 0, 1 o 2;

m es 0, 1 o 2;

Y se selecciona entre el grupo que consiste en $=C(R^6)-$ y $=N-$;

- 15 R^1 se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, haloalquilo, haloalqueno, haloalquinilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalqueno opcionalmente sustituido, cicloalquilalquinilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, aralqueno opcionalmente sustituido, aralquinilo opcionalmente sustituido, $-R^8-C(O)OR^6$, $-R^9-N(R^6)R^7$ y $-R^9-OR^6$;

- 20 cada R^2 , cuando está presente, se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilo opcionalmente sustituido, halo, ciano y $-OR^6$;

cada R^3 , cuando está presente, se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, halo y haloalquilo;

- 25 R^4 se selecciona entre el grupo que consiste en heteroarilo, donde el heteroarilo está independientemente sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en oxo, alquilo, halo, haloalquilo, ciano, *N*-heterociclilo, *N*-heteroarilo, arilo, $-R^6-OR^{6a}$, $-R^8-S(O)_pR^{6a}$ (donde p es 0, 1 o 2), $-R^8-C(O)R^{6a}$, $-R^8-C(O)OR^{6a}$, $-R^8-C(O)N(R^{6a})R^{7a}$, $-R^8-N(R^{6a})R^{7a}$, $-R^8-N(R^{6a})-R^9-N(R^{6a})R^{7a}$, $-R^8-N(R^{6a})-R^9-OR^{7a}$, $-R^8-N(R^{6a})C(O)R^{7a}$, $-R^8-N(R^{6a})S(O)R^{7a}$, $-R^8-N(R^{6a})C(O)-R^8-N(R^{6a})R^{7a}$ y $-R^8-N(R^{6a})-R^9-N(R^{6a})S(O)_2R^{7a}$, donde cada R^{6a} y R^{7a} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, cicloalquilo

- 30 opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y aralquilo opcionalmente sustituido, y donde el *N*-heterociclilo, el *N*-heteroarilo y el arilo están cada uno independientemente sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en $-C(O)R^6$, $-R^8-N(R^6)R^7$, $-R^8-C(O)N(R^6)R^7$, alquilo, halo y arilo opcionalmente sustituido; o

- 35 R^4 se selecciona entre el grupo que consiste en arilo, donde el arilo está independientemente sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en oxo, alquilo, halo, haloalquilo, ciano, *N*-heterociclilo, *N*-heteroarilo, arilo, $-R^8-OR^{6a}$, $-R^8-S(O)_pR^{6a}$ (donde p es 0, 1 o 2), $-R^8-C(O)R^{6a}$, $-R^8-C(O)OR^{6a}$, $-R^8-C(O)N(R^{6a})R^{7a}$, $-R^8-N(R^{6a})R^{7a}$, $-R^8-N(R^{6a})-R^9-N(R^{6a})R^{7a}$, $-R^8-N(R^{6a})-R^9-OR^{7a}$, $-R^8-N(R^{6a})S(O)_2R^{7a}$, $-R^8-N(R^{6a})C(O)-R^8-N(R^{6a})R^{7a}$ y $-R^8-N(R^{6a})-R^9-N(R^{6a})S(O)R^{7a}$, donde cada R^{6a} y R^{7a} se

- 40 selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y aralquilo opcionalmente sustituido, y donde el *N*-heterociclilo, el *N*-heteroarilo y el arilo están cada uno independientemente sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en $-C(O)R^6$, $-R^8-N(R^6)R^7$, $-R^8-C(O)N(R^6)R^7$, alquilo, halo y arilo opcionalmente sustituido;

- 45 R^5 es un *N*-heterociclilo, en el que un átomo de nitrógeno en el *N*-heterociclilo está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en alquilo, alqueno, alquinilo, haloalquilo, haloalqueno, haloalquinilo, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, aralqueno opcionalmente sustituido, aralquinilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalqueno opcionalmente sustituido, cicloalquilalquinilo

- 50 opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, heterocicilalqueno opcionalmente sustituido, heterocicilalquinilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilalqueno opcionalmente sustituido, heteroarilalquinilo opcionalmente sustituido, $-R^8-OR^6$, $-R^8-C(O)R^6$, $-R^8-C(O)OR^6$, $-R^9-N(R^6)R^7$, $-R^8-C(O)N(R^6)R^7$, $-R^8-C(N=R^6)N(R^6)R^7$, $-R^8-S(O)_2N(R^6)R^7$ y $-R^8-S(O)_tR^6$ (donde t es 1 o 2); y un átomo de carbono en el *N*-heterociclilo está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en alquilo, alqueno, alquinilo, haloalquilo, haloalqueno, haloalquinilo, oxo, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, aralqueno opcionalmente sustituido, aralquinilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo

- 60 opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalqueno opcionalmente sustituido, cicloalquilalquinilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, heterocicilalqueno opcionalmente sustituido, heterocicilalquinilo

opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilalqueno opcionalmente sustituido, heteroarilalquino opcionalmente sustituido, $-R^8-OR^6$, $-R^8-C(O)R^6$, $-R^8-C(O)OR^6$, $-R^9-N(R^6)R^7$, $-R^8-C(O)N(R^6)R^7$, $-R^8-S(O)_2N(R^6)R^7$ y $-R^8-S(O)_pR^6$ (en el que p es 0, 1 o 2);

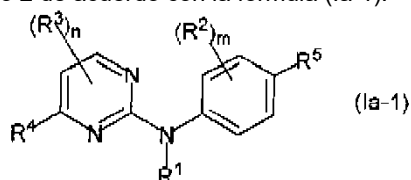
cada R^6 y cada R^7 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, haloalquilo, haloalqueno, haloalquino, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, aralqueno opcionalmente sustituido, aralquino opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, heterocicilalqueno opcionalmente sustituido, heterocicilalquino opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilalqueno opcionalmente sustituido y heteroarilalquino opcionalmente sustituido; o cualquier R^6 y R^7 , junto con el nitrógeno común al que están ambos unidos, forman un *N*-heteroarilo opcionalmente sustituido o un *N*-heterociclilo opcionalmente sustituido;

cada R^8 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en un enlace directo, una cadena de alqueno lineal o ramificada opcionalmente sustituida, una cadena de alqueno lineal o ramificada opcionalmente sustituida y una cadena de alqueno lineal o ramificada opcionalmente sustituida; y

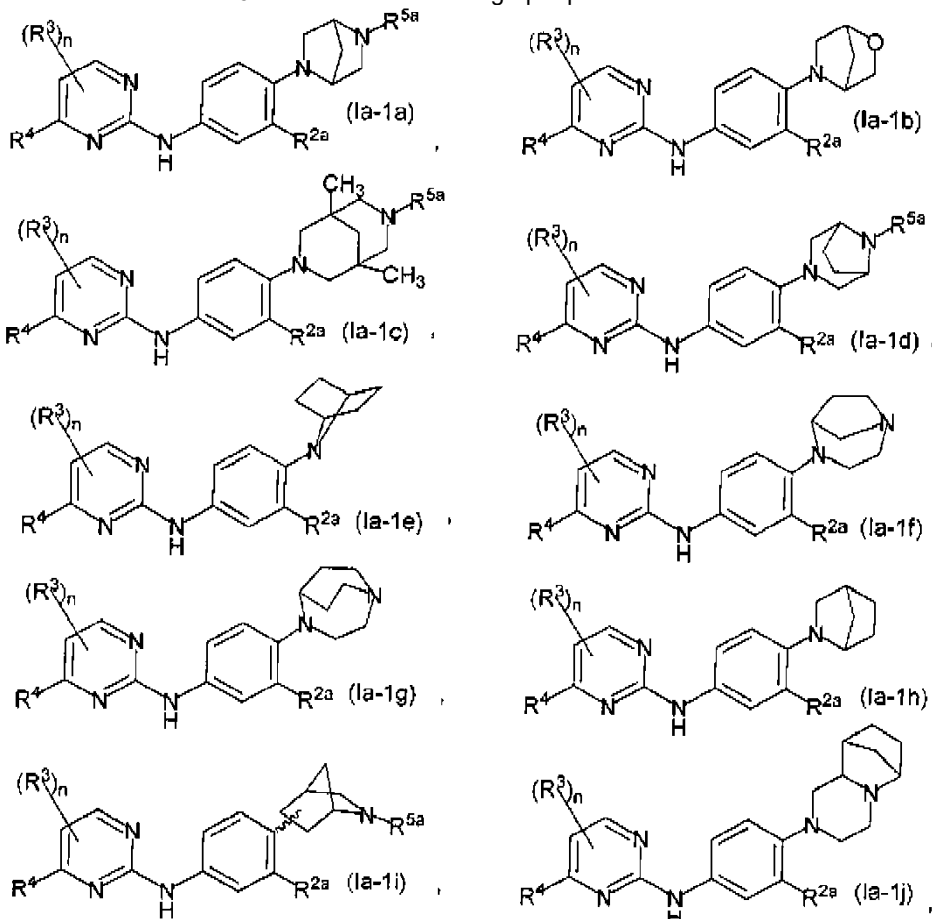
cada R^9 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en una cadena de alqueno lineal o ramificada opcionalmente sustituida, una cadena de alqueno lineal o ramificada opcionalmente sustituida y una cadena de alqueno lineal o ramificada opcionalmente sustituida;

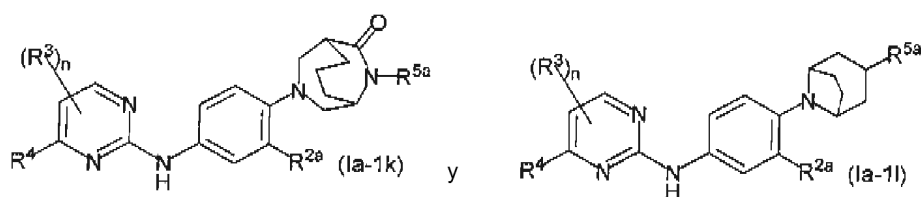
con la condición de que R^5 sea un *N*-heterociclilo puenteado; como un estereoisómero aislado o una mezcla de los mismos.

3. El compuesto de la reivindicación 1 o 2 de acuerdo con la fórmula (Ia-1):



4. El compuesto de la reivindicación 3 seleccionado entre el grupo que consiste en





en las que:

cada R^{2a} se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo, halo, ciano y $-OR^6$;

cada R^{5a} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquenoilo, alquinoilo, haloalquilo, haloalquenoilo, haloalquinoilo, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, aralquenoilo opcionalmente sustituido, aralquinoilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquenoilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquinoilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquenoilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquinoilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquenoilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquinoilo opcionalmente sustituido, $-R^8-OR^6$, $-R^8-C(O)R^6$, $-R^8-C(O)OR^6$, $-R^9-N(R^6)R^7$, $-R^8-C(O)N(R^6)R^7$, $-R^8-C(N=R^6)N(R^6)R^7$, $-R^8-S(O)_2N(R^6)R^7$ y $-R^8-S(O)_tR^6$ (donde t es 1 o 2).

5. El compuesto de la reivindicación 4, en el que:

cada n es 0 o 1;

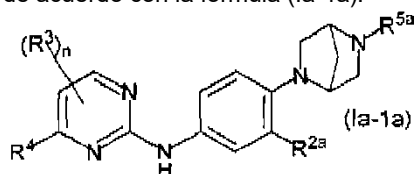
cada R^4 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en fenilo, benzoimidazolilo, benzo[*b*][1,4]oxazinilo, benzo[*b*]azepinilo, 2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*b*]azepinilo, 3,4-dihidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]tiazinilo, 3',4'-dihidroespiro[ciclobutano-1,2'-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazinilo, 3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazinilo, 3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-*b*](1,4)tiazinilo, imidazo[1,2-*a*]piridinilo, 6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirido[2,3-*b*]indolilo, 7,8,9,9*a*-tetrahidro-5*H*-pirido[2,3-*e*]pirrolo[1,2-*a*][1,4]diazepin-10(11*H*)-onilo, indolilo, indolinilo, naftiridinilo, pirazolilo, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, pirroloilo, 1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridinilo y tiazolilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en oxo, alquilo, halo, haloalquilo, ciano, *N*-heterociclilo, *N*-heteroarilo, arilo, $-R^8-OR^{6a}$, $-R^8-S(O)_pR^{6a}$ (donde p es 0, 1 o 2), $-R^8-C(O)R^{6a}$, $-R^8-C(O)OR^{6a}$, $-R^8-C(O)N(R^{6a})R^{7a}$, $-R^8-N(R^{6a})R^{7a}$, $-R^8-N(R^{6a})-R^9-N(R^{6a})R^{7a}$, $-R^8-N(R^{6a})-R^9-OR^{7a}$, $-R^8-N(R^{6a})C(O)R^{7a}$, $-R^8-N(R^{6a})S(O)_2R^{7a}$, $-R^8-N(R^{6a})C(O)-R^9-N(R^{6a})R^{7a}$ y $-R^8-N(R^{6a})-R^9-N(R^{6a})S(O)_2R^{7a}$, donde el *N*-heterociclilo, el *N*-heteroarilo y el arilo están cada uno independientemente sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en $-C(O)R^6$, $-R^8-N(R^6)R^7$, $-R^8-C(O)N(R^6)R^7$, alquilo, halo y arilo opcionalmente sustituido;

cada R^{6a} y R^{7a} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y aralquilo opcionalmente sustituido;

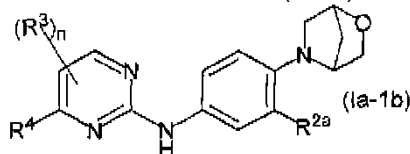
cada R^8 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en un enlace directo y una cadena de alquileo lineal o ramificada, opcionalmente sustituida; y

cada R^9 es una cadena de alquileo lineal o ramificada opcionalmente sustituida.

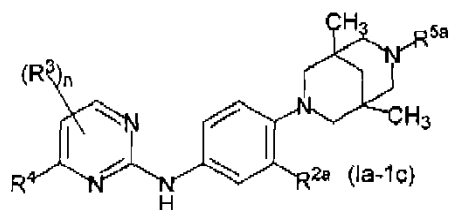
6. El compuesto de la reivindicación 5 de acuerdo con la fórmula (Ia-1a):



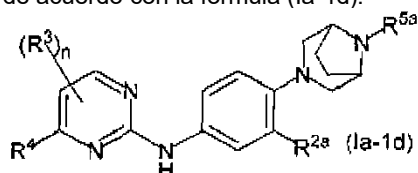
7. El compuesto de la reivindicación 5 de acuerdo con la fórmula (Ia-1b):



8. El compuesto de la reivindicación 5 de acuerdo con la fórmula (Ia-1c):

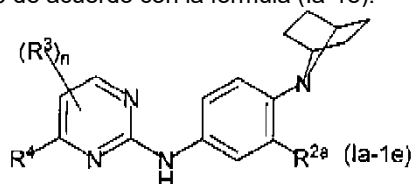


9. El compuesto de la reivindicación 5 de acuerdo con la fórmula (Ia-1d):

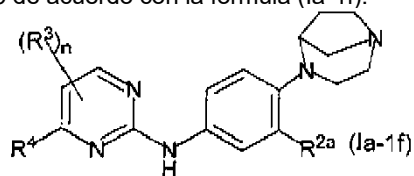


5

10. El compuesto de la reivindicación 5 de acuerdo con la fórmula (Ia-1e):

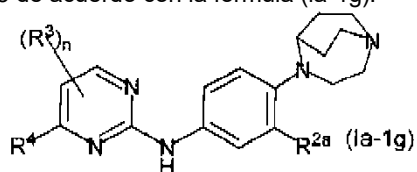


11. El compuesto de la reivindicación 5 de acuerdo con la fórmula (Ia-1f):



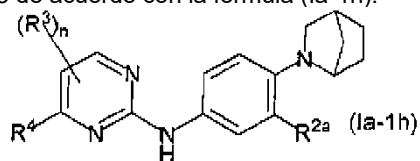
10

12. El compuesto de la reivindicación 5 de acuerdo con la fórmula (Ia-1g):

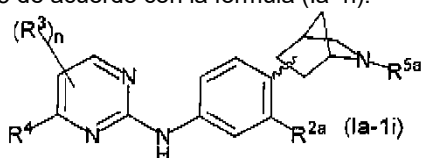


15

13. El compuesto de la reivindicación 5 de acuerdo con la fórmula (Ia-1h):

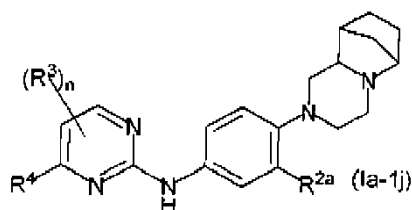


14. El compuesto de la reivindicación 5 de acuerdo con la fórmula (Ia-1i):

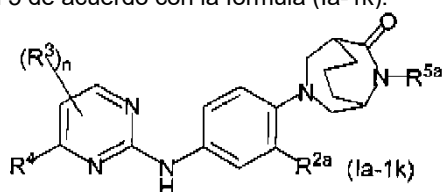


20

15. El compuesto de la reivindicación 5 de acuerdo con la fórmula (Ia-1j):

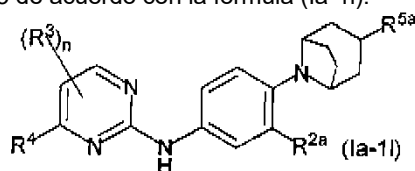


16. El compuesto de la reivindicación 5 de acuerdo con la fórmula (1a-1k):

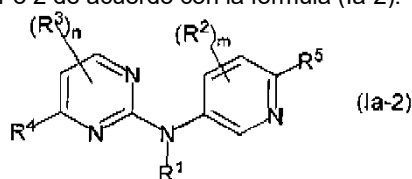


5

17. El compuesto de la reivindicación 5 de acuerdo con la fórmula (1a-1l):

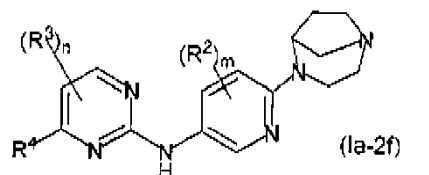
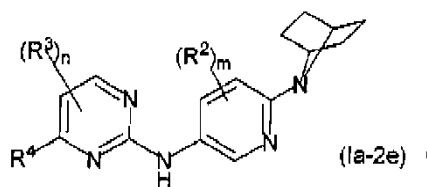
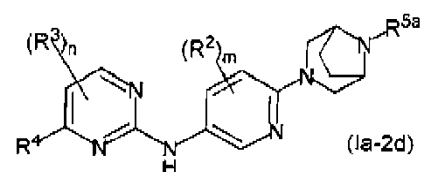
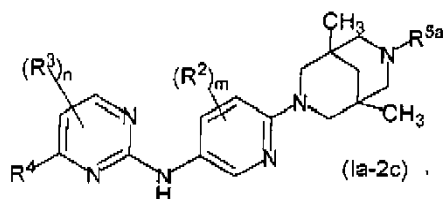
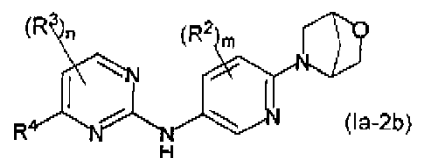
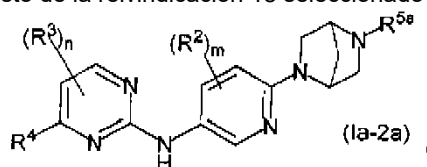


18. El compuesto de la reivindicación 1 o 2 de acuerdo con la fórmula (1a-2):

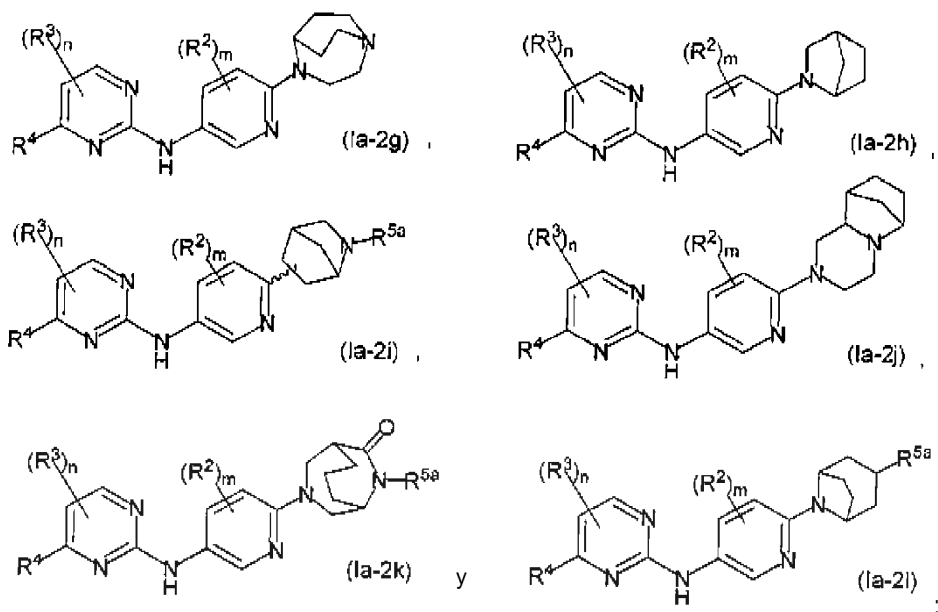


10

19. El compuesto de la reivindicación 18 seleccionado entre el grupo que consiste en:



15



en las que:

cada R^{5a} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquenoilo, alquinoilo, haloalquilo, haloalquenoilo, haloalquinoilo, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, aralquenoilo opcionalmente sustituido, aralquinoilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquenoilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquinoilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquenoilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquinoilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquenoilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquinoilo opcionalmente sustituido, $-R^8-OR^6$, $-R^8-C(O)R^6$, $-R^8-C(O)OR^6$, $-R^9-N(R^6)R^7$, $-R^8-C(O)N(R^6)R^7$, $-R^8-C(N=R^6)N(R^6)R^7$, $-R^8-S(O)_2N(R^6)R^7$ y $-R^8-S(O)_tR^6$ (donde t es 1 o 2).

20. El compuesto de la reivindicación 19, en el que:

cada n es 0 o 1;

cada m es 0 o 1;

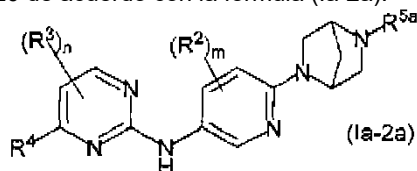
cada R^4 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en fenilo, benzimidazolilo, benzo[*b*][1,4]oxazinilo, benzo[*b*]azepinilo, 2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*b*]azepinilo, 3,4-dihidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]tiazinilo, 3',4'-dihidroespiro[ciclobutano-1,2'-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazinilo, 3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazinilo, 3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]tiazinilo, imidazo[1,2-*a*]piridinilo, 6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirido[2,3-*b*]indolilo, 7,8,9,9*a*-tetrahidro-5*H*-pirido[2,3-*e*]pirrolo[1,2-*a*][1,4]diazepin-10(11*H*)-onilo, indolilo, indolinilo, naftiridinilo, pirazolilo, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, pirrolilo, 1*H*-pirralo[2,3-*b*]piridinilo y tiazolilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en oxo, alquilo, halo, haloalquilo, ciano, *N*-heterociclilo, *N*-heteroarilo, arilo, $-R^8-OR^{6a}$, $-R^8-S(O)_pR^{6a}$ (donde p es 0, 1 o 2), $-R^8-C(O)R^{6a}$, $-R^8-R^8-N(R^{6a})R^{7a}$, $-R^8-N(R^{6a})-R^9-N(R^{6a})R^{7a}$, $-R^8-N(R^{6a})-R^9-OR^{7a}$, $-R^8-N(R^{6a})C(O)R^{7a}$, $-R^8-N(R^{6a})S(O)_2R^{7a}$, $-R^6-N(R^{6a})C(O)-R^8-N(R^{6a})R^{7a}$ y $-R^8-N(R^{6a})-R^9-N(R^{6a})S(O)_2R^{7a}$, donde el *N*-heterociclilo, el *N*-heteroarilo y el arilo están cada uno independientemente sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en $-C(Q)R^6$, $-R^8-N(R^6)R^7$, $-R^8-C(O)N(R^6)R^7$, alquilo, halo y arilo opcionalmente sustituido;

cada R^{6a} y R^{7a} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y aralquilo opcionalmente sustituido;

cada R^8 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en un enlace directo y una cadena de alquileo lineal o ramificada, opcionalmente sustituida; y

cada R^9 es una cadena de alquileo lineal o ramificada opcionalmente sustituida.

21. El compuesto de la reivindicación 20 de acuerdo con la fórmula (1a-2a):



22. El compuesto de la reivindicación 1 o 2, que es 4-(6-(morfolin-4-il)piridin-3-il)-*N*-(3-metil-4-((1*S*,4*S*)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2,1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

5 23. Una composición farmacéutica que comprende un excipiente farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-22 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

24. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-22, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de una enfermedad o afección asociada con la actividad de JAK2 en un mamífero.