

SOLICITUD  
PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No. \_\_\_\_\_

54. TÍTULO **"COMPUESTOS de FURO[3,2-d]PIRIMIDINA"**.

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL **A01N 43/54**

71. SOLICITANTE **ABBVIE, INC.**

DOMICILIO **NORTH CHICAGO, ESTADO DE ILLINOIS,**  
**ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA**

74. REPRESENTANTE LEGAL **ALICIA LLOREDA RICAURTE**  
**T.P. 53.215**

22. BOGOTÁ, D.C. **08 MAY 2013**



No. 13-115325- -00000-0000

Fecha: 2013-05-08 16:12:36 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR  
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII  
Act. 411 PRESENTACION Folios: 4

licación

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES  
SOLICITUD FASE NACIONAL -PCT

|                                                                                                               |                                                                                                                                                    |                                                                                                 |                                                                                                           |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1                                                                                                             | (12) TIPO DE SOLICITUD                                                                                                                             | <input checked="" type="checkbox"/> Patente de invención<br><input type="checkbox"/> Capítulo I | <input type="checkbox"/> Patente de Modelo de Utilidad<br><input checked="" type="checkbox"/> Capítulo II |
| 2                                                                                                             | DATOS SOLICITUD INTERNACIONAL PCT (86)                                                                                                             |                                                                                                 |                                                                                                           |
| Solicitud Internacional No.                                                                                   |                                                                                                                                                    | PCT/US2011/055366                                                                               | Fecha 07/10/11                                                                                            |
| Publicación Internacional No.                                                                                 |                                                                                                                                                    | WO 2012/048222 A1                                                                               | Fecha 12/04/12                                                                                            |
| 3                                                                                                             | (54) TÍTULO DE LA INVENCION:                                                                                                                       |                                                                                                 |                                                                                                           |
| "COMPUESTOS DE FURO[3,2-d]PIRIMIDINA"                                                                         |                                                                                                                                                    |                                                                                                 |                                                                                                           |
| 4                                                                                                             | CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL (51) CIP                                                                                                               |                                                                                                 |                                                                                                           |
| A01N 43/54                                                                                                    |                                                                                                                                                    |                                                                                                 |                                                                                                           |
| 5                                                                                                             | (71) SOLICITANTE (S) <input type="checkbox"/> Esta persona también es inventor. Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria |                                                                                                 |                                                                                                           |
| APELLIDOS O RAZÓN SOCIAL                                                                                      |                                                                                                                                                    | NOMBRE                                                                                          | IDENTIFICACIÓN TIPO                                                                                       |
| 4. ABBVIE, INC.                                                                                               |                                                                                                                                                    |                                                                                                 |                                                                                                           |
| 6                                                                                                             | DATOS DEL SOLICITANTE                                                                                                                              |                                                                                                 |                                                                                                           |
| DIRECCIÓN                                                                                                     |                                                                                                                                                    | 1 North Waukegan Road North, Chicago, IL 60064, Estados Unidos de América.                      |                                                                                                           |
| CIUDAD                                                                                                        |                                                                                                                                                    | North Chicago                                                                                   |                                                                                                           |
| DEPARTAMENTO/ESTADO                                                                                           |                                                                                                                                                    | Illinois                                                                                        |                                                                                                           |
| PAÍS DE RESIDENCIA                                                                                            |                                                                                                                                                    | Estados Unidos de América.                                                                      |                                                                                                           |
| No. TELÉFONO                                                                                                  |                                                                                                                                                    | 3264270                                                                                         |                                                                                                           |
| E-MAIL                                                                                                        |                                                                                                                                                    | notificacionespatentes@lloredacamacho.com                                                       |                                                                                                           |
| NACIONALIDAD O LUGAR DE CONSTITUCIÓN                                                                          |                                                                                                                                                    | Estado de Delaware, Estados Unidos de América.                                                  |                                                                                                           |
| 7                                                                                                             | (72) INVENTOR (ES) Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria                                                              |                                                                                                 |                                                                                                           |
| APELLIDOS                                                                                                     |                                                                                                                                                    | NOMBRES                                                                                         | NACIONALIDAD                                                                                              |
| 1. CALDERWOOD                                                                                                 | David, J.                                                                                                                                          | Estados Unidos de América                                                                       |                                                                                                           |
| 2. WILSON                                                                                                     | Noel, S.                                                                                                                                           | Estados Unidos de América                                                                       |                                                                                                           |
| 3. COX                                                                                                        | Philip                                                                                                                                             | Estados Unidos de América                                                                       |                                                                                                           |
| 4. HOEMANN                                                                                                    | Michael, Z.                                                                                                                                        | Estados Unidos de América                                                                       |                                                                                                           |
| 5. CLAPHAM                                                                                                    | Bruce                                                                                                                                              | Reino Unido                                                                                     |                                                                                                           |
| 6. MULLEN                                                                                                     | Kelly, D.                                                                                                                                          | Estados Unidos de América                                                                       |                                                                                                           |
| 7. VASUDEVAN                                                                                                  | Anil                                                                                                                                               | India                                                                                           |                                                                                                           |
| 8. VILLAMIL                                                                                                   | Clara I                                                                                                                                            | Estados Unidos de América                                                                       |                                                                                                           |
| 9. LI                                                                                                         | Bin                                                                                                                                                | China                                                                                           |                                                                                                           |
| 10. SOMAL                                                                                                     | Gagandeep                                                                                                                                          | Kenya                                                                                           |                                                                                                           |
| DIRECCIÓN DE CORREO ELECTRÓNICO: notificacionespatentes@lloredacamacho.com                                    |                                                                                                                                                    |                                                                                                 |                                                                                                           |
| 8                                                                                                             | DATOS INVENTOR (ES)                                                                                                                                |                                                                                                 |                                                                                                           |
| PAÍS RESIDENCIA                                                                                               | DEPARTAMENTO/ESTADO                                                                                                                                | CIUDAD                                                                                          | DIRECCIÓN                                                                                                 |
| Estados Unidos de América.                                                                                    | Massachusetts                                                                                                                                      | Framingham                                                                                      | 1. 4 McCarthy Circle, Framingham, MA 01702, Estados Unidos de América.                                    |
|                                                                                                               | Wisconsin                                                                                                                                          | Kenosha                                                                                         | 2. 6934 97th Avenue, Kenosha, Wisconsin 53142, Estados Unidos de América.                                 |
|                                                                                                               | Illinois                                                                                                                                           | Grayslake                                                                                       | 3. 285 N Cambridge Ct, Grayslake, Illinois 60030, Estados Unidos de América.                              |
|                                                                                                               | Massachusetts                                                                                                                                      | Marlborough                                                                                     | 4. 41 Lilac Circle, Marlborough, MA 01752, Estados Unidos de América.                                     |
|                                                                                                               | Illinois                                                                                                                                           | Lindenhurst                                                                                     | 5. 2813 Fallingwaters Drive, Lindenhurst, Illinois 60046, Estados Unidos de América.                      |
|                                                                                                               | Massachusetts                                                                                                                                      | Charlton                                                                                        | 6. 64 Cranberry Meadow Road, Charlton, MA 01507, Estados Unidos de América.                               |
|                                                                                                               | Wisconsin                                                                                                                                          | Union Grove                                                                                     | 7. 105, 13th Avenue, Union Grove, Wisconsin 53182, Estados Unidos de América.                             |
|                                                                                                               | Illinois                                                                                                                                           | Glenview                                                                                        | 8. 813 Long Road, Glenview, Illinois 60025, Estados Unidos de América.                                    |
|                                                                                                               | Massachusetts                                                                                                                                      | Ashland                                                                                         | 9. 11 Hunters Lane, Ashland, Massachusetts 01721, Estados Unidos de América.                              |
|                                                                                                               | Massachusetts                                                                                                                                      | Framingham                                                                                      | 10. 57 Auburn Street Ext., Apt. #5 Framingham, Massachusetts 01701, Estados Unidos de América.            |
| OTRO(S) SOLICITANTE(S) Y/O (OTRO(S)) INVENTOR(ES)                                                             |                                                                                                                                                    |                                                                                                 |                                                                                                           |
| <input type="checkbox"/> Los demás solicitantes y/o (demás) inventores se indican en una hoja a continuación. |                                                                                                                                                    |                                                                                                 |                                                                                                           |
| 9                                                                                                             | (74) <input checked="" type="checkbox"/> REPRESENTANTE <input checked="" type="checkbox"/> APODERADO                                               |                                                                                                 |                                                                                                           |
| APELLIDOS                                                                                                     |                                                                                                                                                    | NOMBRES                                                                                         | IDENTIFICACIÓN                                                                                            |
| LLOREDA RICAURTE                                                                                              |                                                                                                                                                    | ALICIA                                                                                          | C.C 39.690.713 T.P .53.215                                                                                |
| DIRECCIÓN                                                                                                     |                                                                                                                                                    | Calle 72 No 5-83 Piso 5to                                                                       |                                                                                                           |
| CIUDAD                                                                                                        |                                                                                                                                                    | Bogotá                                                                                          |                                                                                                           |
| PAÍS                                                                                                          |                                                                                                                                                    | Colombia                                                                                        |                                                                                                           |
| No. TELÉFONO                                                                                                  |                                                                                                                                                    | 3264270                                                                                         |                                                                                                           |
| E-MAIL                                                                                                        |                                                                                                                                                    | notificacionespatentes@lloredacamacho.com                                                       |                                                                                                           |
| No. DE PROTOCOLO EN LA OFICINA                                                                                |                                                                                                                                                    |                                                                                                 |                                                                                                           |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                          |                         |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|
| <b>10</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | <b>(30) DECLARACIONES DE PRIORIDAD</b> <input checked="" type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                          |                         |
| (33) PAÍS DE ORIGEN                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                 | CÓDIGO PAÍS                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | (31) NÚMERO                                                                                                                                                                              | (32) FECHA (AAAA/MM/DD) |
| 1. Estados Unidos de América                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                 | US                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 61/391,157                                                                                                                                                                               | 10/10/08                |
| 2. Estados Unidos de América                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                 | US                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 61/503,368                                                                                                                                                                               | 11/06/30                |
| <b>11</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | <b>DECLARACIÓN SOBRE USO DE RECURSOS GENÉTICOS O BIOLÓGICOS</b>                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                          |                         |
| <p><i>Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de recursos genéticos o biológicos de los que cualquiera de los países miembros de la Comunidad Andina es país de origen.</i></p> <p><input type="checkbox"/> SI <input checked="" type="checkbox"/> NO</p> <p><b>Nota:</b> En caso afirmativo deberá anexar copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, o certificado o número de registro, expedido por la Autoridad competente.</p>                                                                                                                                  |                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                          |                         |
| <b>12</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | <b>DECLARACIÓN SOBRE USO DE CONOCIMIENTOS TRADICIONALES</b>                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                          |                         |
| <p><i>Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de conocimientos tradicionales de comunidades indígenas, afroamericanas o locales de países miembros de la Comunidad Andina.</i></p> <p><input type="checkbox"/> SI <input checked="" type="checkbox"/> NO</p> <p><b>Nota:</b> En caso afirmativo deberá anexar la licencia o autorización de uso de conocimiento tradicional, o certificado, o número de registro expedido por la Autoridad competente.</p>                                                                                                                                          |                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                          |                         |
| <b>13</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | <b>REDUCCIÓN DE TASAS</b>                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                          |                         |
| <p><i>Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente.</i></p> <p><input type="checkbox"/> SI <input checked="" type="checkbox"/> NO</p> <p><b>Nota:</b> En caso de ser persona natural y carecer de medios económicos, y por lo tanto, aplique la reducción de tasas a que se refiere la resolución vigente en tarifas, debe firmar la presente solicitud bajo la gravedad de juramento.</p>                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                          |                         |
| <b>Micro, pequeñas y medianas empresas</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                 | <b>Universidades públicas o privadas</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | <b>Entidades sin ánimo de lucro</b>                                                                                                                                                      |                         |
| <input type="checkbox"/> Copia simple de la declaración de renta del año inmediatamente anterior, o en su defecto prueba documental idónea.<br><input type="checkbox"/> Documento de constancia de cumplimiento con lo establecido en la ley 905 de 2004.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                 | <input type="checkbox"/> Copia acto de reconocimiento institucional emitido por el Ministerio de Educación. Acreditación Colciencias.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | <input type="checkbox"/> Copia de registro vigente en Cámara de comercio.<br><input type="checkbox"/> Hoja de información complementaria.<br><input type="checkbox"/> Otros, especificar |                         |
| <b>14</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | <b>AUTORIZACIÓN DE NOTIFICACIÓN EN LÍNEA</b> <input checked="" type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                          |                         |
| <p>Manifiesto que he leído y entendido perfectamente los términos y condiciones de uso de medios electrónicos para las notificaciones en línea a través de Internet de los actos administrativos proferidos por la Superintendencia de Industria y Comercio que deben ser notificados personalmente y, en consecuencia, autorizo el servicio de notificación a través de internet.</p>                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                          |                         |
| <b>14</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | <b>COMPROBANTE DE PAGO O PAGO ELECTRÓNICO</b>                                                                   | N° 13-0040444                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Fecha 29-04-2013                                                                                                                                                                         |                         |
| <b>15</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | <b>FIRMA DEL SOLICITANTE, DEL APODERADO O DEL REPRESENTANTE LEGAL</b>                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                          |                         |
| <p><i>Junto a cada firma, indicar el nombre del firmante y su calidad (si tal calidad no es obvia al leer el petitorio)</i></p> <div style="text-align: center; margin-top: 20px;"> <br/> <b>ALICIA LLOREDA RICAURTE</b> Representante<br/> <b>C.C. 39.690.713 T.P. 53.215</b> Apoderado         </div>                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                          |                         |
| <b>16</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | <b>ORDEN Y RELACIÓN DE DOCUMENTOS QUE ACOMPAÑAN LA SOLICITUD</b>                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                          |                         |
| <b>Documentación Técnica</b><br><b>Solicitud Internacional en castellano</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                 | <b>Documentación Jurídica</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                          |                         |
| 1. <input checked="" type="checkbox"/> Descripción N° de folios: <b>335</b><br>2. <input checked="" type="checkbox"/> Reivindicaciones N° Reivindicaciones: <b>38</b><br>3. <input type="checkbox"/> Dibujos y/o figuras N° folios:<br>4. <input checked="" type="checkbox"/> Resumen.<br>5. <input type="checkbox"/> Certificado de depósito de material biológico si fuera el caso.<br>6. <input type="checkbox"/> Listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos en forma digital si fuera el caso.<br>7. <input checked="" type="checkbox"/> Arte final 12 x 12.<br>8. <input checked="" type="checkbox"/> Anexo formato digital. |                                                                                                                 | 9. <input checked="" type="checkbox"/> Poderes, si fuera el caso.<br>10. <input checked="" type="checkbox"/> Documento que legalmente pruebe la cesión del inventor al solicitante o a su causante.<br>11. <input type="checkbox"/> Copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, certificado o número de registro, si fuera el caso.<br>12. <input type="checkbox"/> Copia de la licencia o autorización de Conocimientos Tradicionales, certificado o número de registro, si fuera el caso.<br>13. <input checked="" type="checkbox"/> Documento que acredita la existencia y representación legal, cuando el solicitante es persona jurídica.<br>14. <input checked="" type="checkbox"/> Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.<br>15. <input type="checkbox"/> Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.<br>16. <input type="checkbox"/> Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación. |                                                                                                                                                                                          |                         |

|                                                                                                                                                                 |  |                                                |            |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|------------------------------------------------|------------|
| <div>FC</div> <div>Industria y Comercio</div> <div>SUPERINTENDENCIA</div>                                                                                       |  | PLANILLA DE RADICACIÓN - DIGITALIZACIÓN DIARIA |            |
|                                                                                                                                                                 |  | RELACIÓN DE ANEXOS                             |            |
| Dependencia:                                                                                                                                                    |  | Fecha: 2013 / 05 / 08 /                        | Recorrido: |
| 2020                                                                                                                                                            |  | AAAA MM DD                                     | 3          |
| Tipo de Radicación:    Entrada: <input type="checkbox"/> Salida: <input type="checkbox"/> Traslado: <input type="checkbox"/> Convenio: <input type="checkbox"/> |  |                                                |            |
| Radicador:                                                                                                                                                      |  | Planilla:                                      |            |

| ID | No. Radicación | Consecutivo | Item |
|----|----------------|-------------|------|
| 1  | 13 - 115325 -  | 0           | 7    |
| 2  |                |             |      |
| 3  |                |             |      |
| 4  |                |             |      |
| 5  |                |             |      |
| 6  |                |             |      |
| 7  |                |             |      |
| 8  |                |             |      |
| 9  |                |             |      |
| 10 |                |             |      |
| 11 |                |             |      |
| 12 |                |             |      |
| 13 |                |             |      |
| 14 |                |             |      |
| 15 |                |             |      |
| 16 |                |             |      |
| 17 |                |             |      |

| Item | Unidad de Conservación |
|------|------------------------|
| 1    | Bolsa                  |
| 2    | Caja                   |
| 3    | Libro                  |
| 4    | Sobre                  |
| 5    | Tomo                   |
| 6    | Otro                   |
| Item | Soporte Documental     |
| X    | CD                     |
| 8    | Disquete               |
| 9    | DVD                    |
| 10   | Folleto                |
| 11   | Foto                   |
| 12   | Periódico              |
| 13   | Plano                  |
| 14   | Publicación Periódica  |
| 15   | USB                    |
| 10   | Otro                   |

Observaciones:

Folio 3 CD

Ce,

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  
NIT : 800.176.089-2  
- / -



RECIBO DE CAJA

No. 13 - 0040444

Bogotá D.C., Abril 29 de 2013 - 16:38:49

RECIBIDO DE : LLOREDA & CIA. S.A. NI 830.022.145

\*\*\* Soporte del Pago \*\*\*

| TIPO PAGO    | BANCO           | CUENTA    | No. PAGO  | FECHA PAGO | VR PAGO       |
|--------------|-----------------|-----------|-----------|------------|---------------|
| CONSIGNACION | BANCO DE BOGOTA | 062754387 | 534292743 | 29/04/2013 | 10.322.000.00 |

\*\*\* Conceptos Pagados \*\*\*

| CANT. | RENTISTICO              | CONCEPTO                                   | Vr.UNDITARIO | Vr.CONCEPTO  |
|-------|-------------------------|--------------------------------------------|--------------|--------------|
| 1     | 50005-01-01 SOLICITUDES | 1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN | 500.000.00   | 500.000.00   |
|       |                         |                                            |              | \$500.000.00 |

SON: \*\*QUINIENTOS MIL PESOS MONEDA CORRIENTE\*\*

Responsable: \_\_\_\_\_

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. \_\_\_\_\_

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-115325- -00000-0000

Fecha: 2013-05-08 16:12:36 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR  
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII  
Act. 411 PRESENTACION Folios: 4

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mai: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

, Abril 29 de 2013 - 16:38:56



No. 13-115325- -00000-0000

Fecha: 2013-05-08 16:12:36 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR  
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII  
Act. 411 PRESENTACION Folios: 4

Industria y Comercio  
SUPERINTENDENCIA

ADI

PATENTE DE INVENCION ☐      MODELO DE UTILIDAD ☐      Art 33 Decisión 486/00

☐

Indicación que se solicita una patente.

☐

Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud

☐

Descripción de la invención

☐

Dibujos de ser estos pertinentes

☐

Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)

Completa

☐

Incompleta

☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☒      MODELO DE UTILIDAD PCT ☐      Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

☒

Indicación que se solicita una PCT

☒

Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)

☐

Dibujos de ser estos pertinentes

☒

Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)

Completa

☒

Incompleta

☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐      (Art. 119 Decisión 486/00)

☐

Indicación que se solicita Diseño industrial

☐

Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud

☐

Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño

☐

Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa

☐

Incompleta

☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐      (Art. 92 Decisión 486/00)

☐

Indicación que se solicita un esquema de trazado

☐

Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud

☐

Representación gráfica de un esquema de trazado

☐

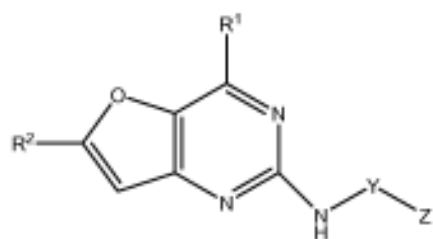
Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa

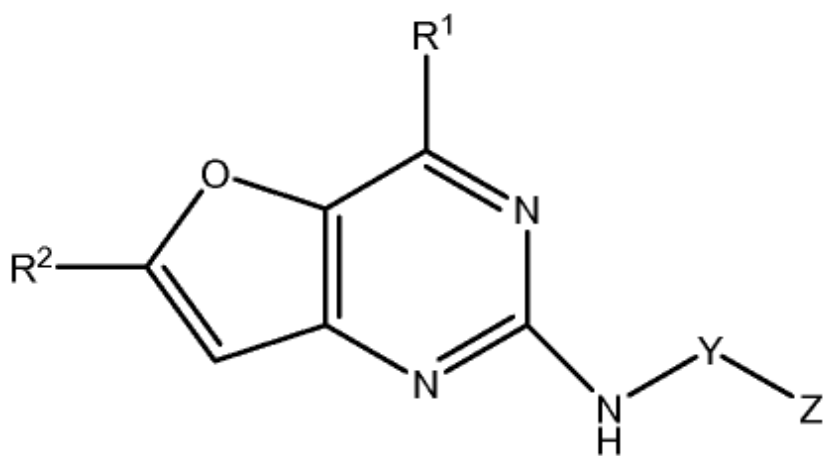
☐

Incompleta

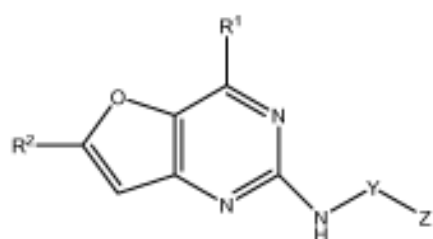
☐



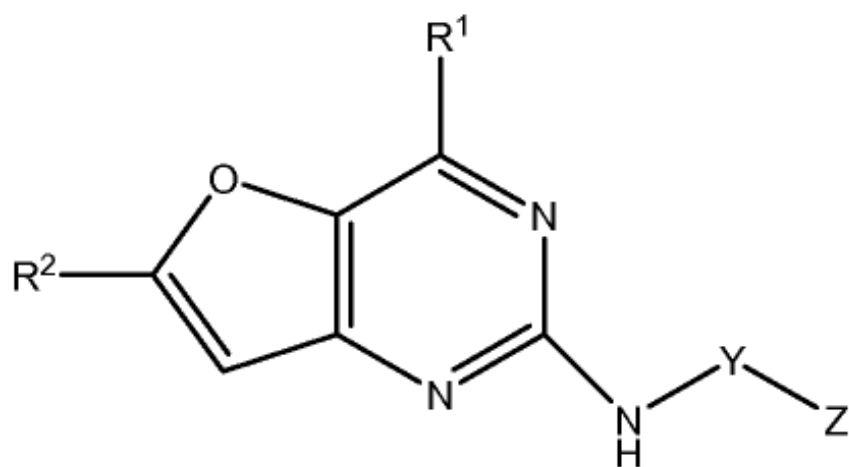
Formula (I)



Formula (I)



Formula (I)



Formula (I)

**MODIFICACIONES A LAS REIVINDICACIONES Y LA  
DESCRIPCIÓN PRESENTADAS EN FASE INTERNACIONAL  
(ART. 34/PCT)**

Atentamente me permito informar a ese Despacho que el Capítulo Descriptivo y Reivindicatorio tal como fueron presentados originalmente en Fase Internacional fueron modificados en dicha instancia bajo el Artículo 34 del PCT.

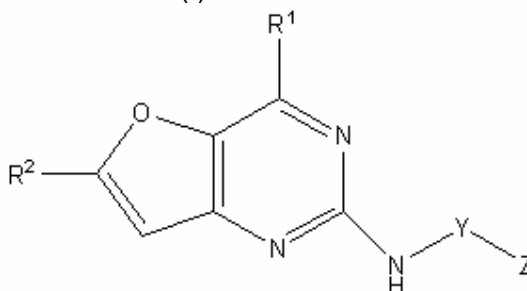
Las modificaciones realizadas se encuentran plenamente sustentadas en la descripción de la presente invención y en este sentido, no configuran una ampliación del invento o de la divulgación contenida en la solicitud presentada.



## COMPUESTOS DE FURO[3,2-*D*]PIRIMIDINA

### RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

Compuestos novedosos de fórmula (I)



Fórmula (I),

sales, metabolitos con actividad biológica, prodrogas, racematos, enantiómeros, diastereómeros, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables de éstos, donde las variables son como se las define en la presente. Los compuestos de fórmula (I) son útiles como inhibidores de quinasas, por lo que han de resultar de utilidad para tratar determinadas afecciones y enfermedades, especialmente afecciones y enfermedades inflamatorias y afecciones y trastornos proliferativos, por ejemplo, cánceres.

**SECTOR:** Industria farmacéutica, y en particular compuestos derivados de furo[3,2-d]pirimidina, y composiciones farmacéuticas de los mismos, que tienen actividad como inhibidores de quinasas y son útiles para el tratar afecciones y enfermedades inflamatorias y afecciones y trastornos proliferativos.

## **COMPUESTOS DE FURO[3,2-D]PIRIMIDINA**

### **REFERENCIA A SOLICITUDES RELACIONADAS**

Esta solicitud reivindica la prioridad de la Solicitud Provisoria de los EEUU con el N° de Acta 61/391157, que fue presentada el 8 de Octubre de 2010, y de la Solicitud Provisoria de los EEUU con el N° de Acta 61/503368, que fue presentada el 30 de Junio de 2011, cuyos contenidos se incorporan en la presente.

### **ANTECEDENTES DE LA INVENCION**

En la invención se provee una nueva clase de compuestos, composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos y métodos para usar los compuestos mencionados en el tratamiento o la prevención de aquellas enfermedades o aquellos trastornos que están asociados a una actividad anormal o desregulada de las quinasas, particularmente de aquellas enfermedades o aquellos trastornos en los que hay una activación anormal de las quinasas Jak1, Jak2, Jak3, Tyk2, KDR, Flt-3, CDK2, CDK4, TANK, Trk, FAK, Abl, Bcr-Abl, cMet, b-RAF, FGFR3, c-kit, PDGF-R, Syk, PKC o Aurora.

Las proteína quinasas representan una gran familia de proteínas que cumplen una función central en la regulación de una amplia variedad de procesos celulares y en el mantenimiento de la función celular. Una lista parcial no limitativa de estas quinasas abarca las tirosina quinasas no receptoras, tales como las quinasas de la familia Janus (Jak1, Jak2, Jak3 y Tyk2), las quinasas de fusión, tales como BCR-Abl, la quinasa adhesión focal (FAK), Fes, Lck y Syk, las tirosina quinasas receptoras, tales como la quinasa receptora del factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF-R), la quinasa receptora del factor de las células madre, c-kit, el receptor del factor de crecimiento de los hepatocitos, c-Met, el receptor del factor de crecimiento de los fibroblastos y FGFR3, y las serina/treonina quinasas, tales como b-RAF, las proteína

quinasas activadas por mitógenos (por ejemplo, MKK6) y SAPK2 $\beta$ . Se ha observado una actividad aberrante de las quinasas en diversos estados de enfermedad, que incluyen los trastornos proliferativos benignos y malignos, así como las enfermedades que son el resultado de la activación inapropiada de los sistemas inmune y nervioso. Los compuestos novedosos de esta invención inhiben la actividad de una o más proteína quinasas, por lo que se espera que resulten útiles para tratar las enfermedades que son mediadas por las quinasas.

La tirosina quinasa del bazo (Syk; *J. Bio. Chem.*, 1991, 266, 15790) es una tirosina quinasa no receptora que cumple una función fundamental en la señalización de los receptores inmunes en diversas células que participan en la inflamación, que abarcan las células B, los mastocitos, los macrófagos y los neutrófilos. Syk está relacionada con la proteína asociada a zeta 70 (ZAP-70), pero también presenta similitudes con las quinasas de las familias JAK, Src y Tec.

Syk cumple una función crítica y específica en la señalización de los receptores de las células B (BCR) en las células B autorreactivas y en la señalización de los FcR en los mastocitos, en los macrófagos, en los osteoclastos y en los neutrófilos (véanse *Immunology Today*, 2002, 21(3), 148, y *Current Opinion in Immunology*, 2002, 14(3), 341). Syk cumple una función fundamental en la activación mediada por los receptores Fc de las células centinela (los mastocitos y los macrófagos) y de las células efectoras (los neutrófilos, los basófilos y los eosinófilos). La importancia de Syk en la artritis reumática ha sido confirmada a través de datos con los que fue posible demostrar la importancia de la función de los receptores Fc (FcR) y los complejos inmunes en la patogénesis de las enfermedades. Syk también media en la activación de las células B a través de los BCR, lo que da como resultado la expansión de las células B y la producción de inmunoglobulinas con especificidad por los antígenos. Como

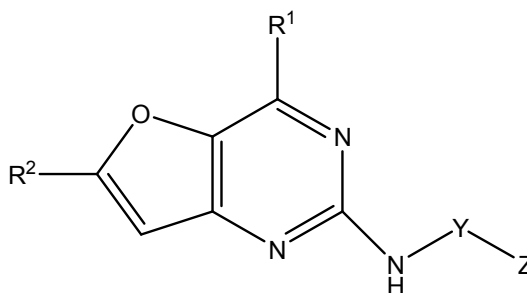
consecuencia, ha de ser posible modular cualquier enfermedad que esté relacionada con las interacciones entre los anticuerpos y los receptores Fc a través de la supresión de Syk. Por lo tanto, es probable que un inhibidor Syk sirva para impedir el inicio de la enfermedad, al bloquear la señalización de los BCR, y la fase efectora de la enfermedad, al bloquear de la señalización de los macrófagos, los neutrófilos y los mastocitos a través de los FcR. Además, mediante el bloqueo de Syk, ha de ser posible obtener el beneficio adicional de inhibir la maduración de los osteoclastos, y en consecuencia, atenuar la erosión ósea, la destrucción de las articulaciones y la osteopenia generalizada asociada a la artritis reumática. Más aun, Syk actúa antes de los receptores, al principio de la cadena de señalización, por lo que su inhibición influirá en todas las respuestas que sean provocadas por el agente activador. En los mastocitos, por ejemplo, la inhibición de Syk bloquea la liberación temprana del contenido de numerosos gránulos, así como la producción y la secreción subsiguientes de mediadores lipídicos y de citoquinas. De este modo, los inhibidores de Syk pueden proveer múltiples efectos beneficiosos, ya que cada uno de estos mediadores tiene una función única en la respuesta inflamatoria integrada.

La inhibición de Syk debería afectar diversos nodos críticos en la cascada inflamatoria, por lo que podría dar como resultado una supresión efectiva y rápida de las respuestas perjudiciales. La inhibición de Syk puede ser de utilidad para tratar diversas enfermedades inflamatorias y alérgicas, por ejemplo (pero sin limitaciones), la artritis reumática (RA), el lupus eritematoso sistémico (SLE), la esclerosis múltiple (MS) y las reacciones de hipersensibilidad del tipo I, tales como la rinitis alérgica, la conjuntivitis alérgica, la dermatitis atópica, el asma alérgico y la anafilaxis sistémica. Para hallar una revisión sobre el uso de Syk como blanco para tratar los trastornos autoinmunes y alérgicos, véase *Expert Opin. Invest. Drugs*, 2004, 13(7), 743.

En conjunto, los inhibidores de Syk constituyen una alternativa amplia para tratar diversas enfermedades inflamatorias y trastornos inmunes.

### SÍNTESIS DE LA INVENCIÓN

En una primera forma de realización la invención provee un compuesto de Fórmula (I)



Formula (I)

sales farmacéuticamente aceptables, metabolitos biológicamente activos, prodrogas, racematos, enantiómeros, diasterómeros, solvatos e hidratos del mismo donde

$R^1$  es  $N(R^a)(R^b)$ ,  $-CH(R^a)(R^b)$ ,  $-C(R^a)=CH(R^b)$ ,  $-C\equiv C(R^b)$ ,  $-OR^b$ ,  $-C(O)R^b$ ,  $-C(O)N(R^a)-R^b$ ,  $-N(R^a)C(O)-R^b$ , o  $-SR^b$ ; donde

$R^a$  es H,  $(C_1-C_6)$ alquilo opcionalmente sustituido,  $(C_2-C_6)$ alquenilo opcionalmente sustituido, o  $(C_2-C_6)$ alquinilo opcionalmente sustituido; y

$R^b$  es  $(C_1-C_6)$ alquilo opcionalmente sustituido,  $(C_2-C_6)$ alquenilo opcionalmente sustituido,  $(C_3-C_6)$ cicloalquilo opcionalmente sustituido,  $(C_1-C_6)$ alquileno opcionalmente sustituido- $(C_3-C_6)$ cicloalquilo opcionalmente sustituido,  $(C_5-C_{12})$ cicloalquilo saturado o parcialmente insaturado en puente opcionalmente sustituido,  $(C_6-C_{10})$ arilo opcionalmente sustituido,  $(C_2-C_{10})$ heterociclilo saturado o parcialmente insaturado en puente opcionalmente sustituido,  $(C_1-C_{10})$ heterociclilo saturado o parcialmente insaturado opcionalmente sustituido,  $(C_1-C_6)$ alquileno

opcionalmente sustituido-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)heterociclilo saturado o parcialmente insaturado opcionalmente sustituido, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)heteroarilo opcionalmente sustituido, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquileo opcionalmente sustituido-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)heteroarilo opcionalmente sustituido; o

R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> juntos forman un anillo (C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>)carbocíclico saturado o parcialmente insaturado opcionalmente sustituido, un anillo (C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>)heterocíclico saturado o parcialmente insaturado opcionalmente sustituido, un anillo (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)heteroarilo opcionalmente sustituido, un anillo (C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub>)espirocarbocíclico saturado o parcialmente insaturado opcionalmente sustituido, un anillo (C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>)espiroheterocíclico saturado o parcialmente insaturado opcionalmente sustituido, un anillo (C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub>)carbocíclico saturado o parcialmente insaturado en puente opcionalmente sustituido o un anillo en puente heterocíclico (C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>) saturado o parcialmente insaturado opcionalmente sustituido;

R<sup>2</sup> es H, deuterio, -N(R<sup>a</sup>)(R<sup>b</sup>), halo, -OR<sup>a</sup>, -SR<sup>a</sup>, -S(O)R<sup>a</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -NO<sub>2</sub>, -C(O)OR<sup>a</sup>, -CN, -C(O)N(R<sup>a</sup>)(R<sup>b</sup>), -N(R<sup>a</sup>)C(O)(R<sup>b</sup>), -C(O)R<sup>a</sup>, -N(R<sup>a</sup>)S(O)<sub>2</sub>-, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>a</sup>)-, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquilo opcionalmente sustituido, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)alquenilo opcionalmente sustituido, o (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)alquinilo opcionalmente sustituido;

Y es (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)arileno opcionalmente sustituido, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)heterociclileno opcionalmente sustituido, o (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)heteroarileno opcionalmente sustituido; y

Z es H, halógeno, -CN, -C(O)N(R<sup>c</sup>)(R<sup>d</sup>), -C(O)R<sup>d</sup>, -N(R<sup>c</sup>)(R<sup>d</sup>), -N(R<sup>c</sup>)C(O)(R<sup>d</sup>), -OR<sup>c</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>c</sup>, -S(O)<sub>2</sub>-N(R<sup>c</sup>)(R<sup>d</sup>), (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alquilo opcionalmente sustituido, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alquileo opcionalmente sustituido-heterociclo opcionalmente sustituido, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)cicloalquilo opcionalmente sustituido, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)arilo opcionalmente sustituido, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)heteroarilo, heterociclo opcionalmente sustituido o (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alquilo opcionalmente sustituido-heterociclilo opcionalmente sustituido;

donde R<sup>c</sup> y R<sup>d</sup> son en forma independiente H, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquilo opcionalmente sustituido,

(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterociclo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido; o

R<sup>c</sup> y R<sup>d</sup>, junto con el átomo al cual están unidos, pueden formar un anillo cicloalquilo saturado opcionalmente sustituido o heterociclilo saturado opcionalmente sustituido.

En una segunda realización la invención provee un compuesto de acuerdo con la primera forma de realización donde Y es benzo[*b*]azepinilo opcionalmente sustituido, benzo[*b*][1,4]oxazinilo opcionalmente sustituido, benzo[*b*][1,4]tiazinilo opcionalmente sustituido, benzo[*c*]tiofenilo opcionalmente sustituido, benzo[*d*]imidazolilo opcionalmente sustituido, benzo[*d*]isotiazolilo opcionalmente sustituido, benzo[*d*]isoxazolilo opcionalmente sustituido, benzo[*d*]oxazolilo opcionalmente sustituido, benzo[*d*]tiazolilo opcionalmente sustituido, cromanilo opcionalmente sustituido, cremenilo opcionalmente sustituido, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)cicloalquileno opcionalmente sustituido, dihidrobenzo[*b*]azepinilo opcionalmente sustituido, dihidrobenzo[*b*][1,4]dioxinilo opcionalmente sustituido, dihidroindenilo opcionalmente sustituido, dihidroisoquinolinilo opcionalmente sustituido, dihidroquinolinilo opcionalmente sustituido, imidazo[1,2-*a*]piridinilo opcionalmente sustituido, indazolilo opcionalmente sustituido, indolinilo opcionalmente sustituido, indolilo opcionalmente sustituido, isoindolinilo opcionalmente sustituido, isoquinolinilo opcionalmente sustituido, isotiazolilo opcionalmente sustituido, morfolina opcionalmente sustituida, naftaleno oxoindolinilo opcionalmente sustituido opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido, piperazinilo opcionalmente sustituido, piperidinilo opcionalmente sustituido, pirrolidinilo opcionalmente sustituido, pirazolilo opcionalmente sustituido, piridinilo opcionalmente sustituido, pirido[3,2-*b*][1,4]oxazinilo opcionalmente sustituido, pirido[3,2-*d*][1,4]oxazinilo opcionalmente sustituido, quinolinilo opcionalmente sustituido, tetrahidrofurano opcionalmente sustituido,

tetrahidroindol opcionalmente sustituido, tetrahidroisoquinolinilo opcionalmente sustituido, tetrahidro-1,6-naftiridinilo opcionalmente sustituido, tetrahidroquinolinilo opcionalmente sustituido, tiomorfolinilo opcionalmente sustituido, tetrahidropiranilo opcionalmente sustituido, tiazolilo opcionalmente sustituido, tiomorfolinilo opcionalmente sustituido o tropanilo opcionalmente sustituido.

En una tercera realización la invención provee un compuesto de acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores donde Y es benzo[*b*]azepinilo opcionalmente sustituido, benzo[*d*]imidazolilo opcionalmente sustituido, benzo[*b*][1,4]oxazinilo opcionalmente sustituido, benzo[*d*]isotiazolilo opcionalmente sustituido, benzo[*d*]oxazolilo opcionalmente sustituido, benzo[*b*][1,4]tiazinilo opcionalmente sustituido, benzo[*d*]tiazolilo opcionalmente sustituido, benzo[*c*]tiofenilo opcionalmente sustituido, cromanilo opcionalmente sustituido, cromenilo opcionalmente sustituido, dihidrobenzo[*b*]azepinilo opcionalmente sustituido, dihidrobenzo[*b*][1,4]dioxinilo opcionalmente sustituido, dihidroisoquinolinilo opcionalmente sustituido, dihidroquinolinilo opcionalmente sustituido, imidazo[1,2-*a*]piridinilo opcionalmente sustituido, indazolilo opcionalmente sustituido, indolinilo opcionalmente sustituido, isoquinolinilo opcionalmente sustituido, oxoindolinilo opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido, pirazolilo opcionalmente sustituido, piridinilo opcionalmente sustituido, pirido[3,2-*b*][1,4]oxazinilo opcionalmente sustituido, quinolinilo opcionalmente sustituido, tetrahidroisoquinolinilo opcionalmente sustituido, o tetrahidro-1,6-naftiridinilo opcionalmente sustituido.

En una cuarta forma de realización la invención provee un compuesto de acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores donde Z es H, -CN, -N(R<sup>c</sup>)(R<sup>d</sup>), -C(O)N(H)-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alquileo opcionalmente sustituido, -C(O)N(H)(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)ciloalquilo, -C(O)N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alquilo opcionalmente sustituido, -C(O)-



morfolinilo, -N(H)morfolinilo, -N(H)C(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alquilo opcionalmente sustituido, -N(H)C(O)CH<sub>2</sub>-morfolinilo, -N(CH<sub>3</sub>)C(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alquilo opcionalmente sustituido, -O-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alquilo opcionalmente sustituido, -S(O)<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alquilo opcionalmente sustituido, -S(O)<sub>2</sub>-N(H)(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alquilo opcionalmente sustituido, -S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>2</sub>N(H)-piridinilo, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alquilo opcionalmente sustituido, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)cicloalquilo opcionalmente sustituido, imidazolilo opcionalmente sustituido, morfolinilo opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido, piperazinilo opcionalmente sustituido, piridinilo opcionalmente sustituido, triazolilo opcionalmente sustituido, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alquileno opcionalmente sustituido-azetidinilo opcionalmente sustituido, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alquileno opcionalmente sustituido-indolinilo opcionalmente sustituido, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alquileno opcionalmente sustituido-isoindolinilo opcionalmente sustituido, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alquileno opcionalmente sustituido-morfolinilo opcionalmente sustituido, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alquileno opcionalmente sustituido-piperazinilo opcionalmente sustituido, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alquileno opcionalmente sustituido-piperidinilo opcionalmente sustituido, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alquileno opcionalmente sustituido-pirrolidinilo opcionalmente sustituido, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alquileno opcionalmente sustituido-tiomorfolinilo opcionalmente sustituido, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alquileno opcionalmente sustituido-tetrahidropiranilo opcionalmente sustituido, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alquileno opcionalmente sustituido-tetrahidrofurano opcionalmente sustituido, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alquileno opcionalmente sustituido-tetrahidroindolilo opcionalmente sustituido, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alquileno opcionalmente sustituido-tiomorfolinilo opcionalmente sustituido, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alquileno opcionalmente sustituido-tropanilo opcionalmente sustituido, azaindolilo opcionalmente sustituido, benzo(b)tienilo opcionalmente sustituido, benzo[b][1,4]oxazinilo opcionalmente sustituido, bencimidazolilo opcionalmente sustituido, benzofuranilo opcionalmente sustituido, benzoxazolilo opcionalmente sustituido, benzotiazolilo opcionalmente sustituido, benzotiadiazolilo opcionalmente sustituido, benzoxadiazolilo

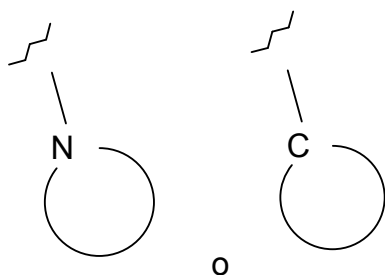
opcionalmente sustituido, furanilo opcionalmente sustituido, imidazolilo opcionalmente sustituido, imidazopiridinilo opcionalmente sustituido, indolilo opcionalmente sustituido, indazolilo opcionalmente sustituido, isoxazolilo opcionalmente sustituido, isotiazolilo opcionalmente sustituido, oxadiazolilo opcionalmente sustituido, oxazolilo opcionalmente sustituido, purinilo opcionalmente sustituido, piranilo opcionalmente sustituido, pirazinilo opcionalmente sustituido, pirazolilo opcionalmente sustituido, piridazinilo opcionalmente sustituido, piridinilo opcionalmente sustituido, pirimidinilo opcionalmente sustituido, pirrolilo opcionalmente sustituido, pirrolo[2,3-*d*]pirimidinilo opcionalmente sustituido, pirazolo[3,4-*d*]pirimidinilo opcionalmente sustituido, quinolinilo opcionalmente sustituido, quinazolinilo opcionalmente sustituido, tetrahydroquinolinilo opcionalmente sustituido, triazolilo opcionalmente sustituido, tiazolilo opcionalmente sustituido, tetrazolilo opcionalmente sustituido, tiadiazolilo opcionalmente sustituido, o tienilo opcionalmente sustituido.

En una quinta forma de realización la invención provee un compuesto de acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores donde Z es H, -CN, -N(R<sup>c</sup>)(R<sup>d</sup>), -C(O)N(H)-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alquileo opcionalmente sustituido, -C(O)N(H)-(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)cicloalquileo opcionalmente sustituido, -C(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alquilo opcionalmente sustituido, -C(O)-morfolinilo, -N(H)C(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alquilo opcionalmente sustituido, -N(CH<sub>3</sub>)C(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alquilo opcionalmente sustituido, -OR<sup>c</sup>, -S(O)<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alquilo opcionalmente sustituido, -S(O)<sub>2</sub>-N(H)(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alquilo opcionalmente sustituido, -S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>2</sub>N(H)-piridinilo, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alquilo opcionalmente sustituido, morfolinilo opcionalmente sustituido, piperazinilo opcionalmente sustituido, piridinilo opcionalmente sustituido, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alquileo opcionalmente sustituido-morfolinilo opcionalmente sustituido, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alquileo opcionalmente sustituido-piperazinilo opcionalmente sustituido, imidazolilo opcionalmente sustituido, o piridinilo sustituido

opcionalmente.

En una sexta forma de realización la invención provee un compuesto de acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores donde Z puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados en forma independiente entre CN, halógeno,  $N(R^c)(R^d)$ ,  $-OR^c$ ,  $-C(O)R^c$ ,  $-C(O)OR^c$ ,  $-C(O)N(R^c)(R^d)$ ,  $-N(R^c)C(O)(R^d)$ ,  $-CF_3$ ,  $-OC(O)R^c$ ,  $-N(R^c)S(O)_2R^d$ ,  $-OCF_3$ , oxo,  $S(R^c)$ ,  $-S(O)(R^c)$ ,  $-S(O)_2(R^c)$ ,  $-S(O)_2N(R^c)(R^d)$ , y  $-(C_1-C_6)$ alquilo opcionalmente sustituido.

En una séptima forma de realización la invención provee un compuesto de acuerdo con las formas de realización primera a cuarta donde  $R^a$  y  $R^b$  juntos forman



formando un anillo saturado, insaturado o parcialmente insaturado monocíclico, bicíclico o espirocíclico de entre 4 y 10 miembros opcionalmente sustituido que contiene entre 0 y 4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S.

En una octava forma de realización la invención provee un compuesto de acuerdo con la séptima forma de realización donde  $R^1$  es azepinilo opcionalmente sustituido, azetidinilo opcionalmente sustituido, diazaespiro[3,5]nonanilo opcionalmente sustituido, diazaespiro[4,5]decanilo opcionalmente sustituido, diazaespiro[5,5]undecanilo opcionalmente sustituido, dihidroimidazo[1,5-a]pirazinilo opcionalmente sustituido, dihidroimidazo[4,5-c]piridinilo opcionalmente sustituido, dihidroisoquinolinilo opcionalmente sustituido, morfolinilo opcionalmente sustituido,

piperazinilo opcionalmente sustituido, piperidinilo opcionalmente sustituido, pirrolidinilo opcionalmente sustituido, o tetrahidropirrol[3,4-*c*]piridinilo.

En una novena forma de realización la invención provee un compuesto de acuerdo con la octava forma de realización donde R<sup>1</sup> está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, -CN, -C(NH<sub>2</sub>)(=NOH), -C(O)N(R<sup>c</sup>)(R<sup>d</sup>), -N(R<sup>c</sup>)(R<sup>d</sup>), -OR<sup>c</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>c</sup>, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alquilo opcionalmente sustituido, -CH<sub>2</sub>-NH-heterociclo opcionalmente sustituido, o heteroarilo opcionalmente sustituido.

En una décima forma de realización la invención provee un compuesto de acuerdo con la novena forma de realización donde Y es benzo[*b*][1,4]oxazinilo opcionalmente sustituido, benzo[*b*][1,4]tiazinilo opcionalmente sustituido, dihidroisoquinolinilo opcionalmente sustituido, dihidroquinolinilo opcionalmente sustituido, indazolilo opcionalmente sustituido, indolinilo opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido, quinolinilo opcionalmente sustituido, o tetrahidroquinolinilo opcionalmente sustituido.

En una undécima forma de realización la invención provee un compuesto de acuerdo con la décima forma de realización donde Z es H, F, -N(H)C(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alquilo opcionalmente sustituido, -N(CH<sub>3</sub>)C(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alquilo opcionalmente sustituido, -S(O)<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alquilo opcionalmente sustituido, -S(O)<sub>2</sub>-N(H)(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alquilo opcionalmente sustituido, -S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alquilo opcionalmente sustituido, morfolinilo opcionalmente sustituido, o piperazinilo opcionalmente sustituido.

En una duodécima forma de realización la invención provee un compuesto de acuerdo con cualquiera de las formas de realización precedentes donde el compuesto es

4-(4-((2,2-difluoroetilamino)metil)piperidin-1-il)-*N*-(3-metil-1*H*-indazol-6-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-amina;

4-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-*N*-(1*H*-indazol-6-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-amina;

4-(4-(aminometil)-4-metilpiperidin-1-il)-*N*-(1*H*-indazol-6-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-amina;

*N*-(4-(4-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)fenil)-*N*-metilacetamida;

2,2-dimetil-6-(4-(4-((2-(metilsulfonil)etilamino)metil)piperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona;

3,3-dimetil-6-(4-(4-((2-(metilsulfonil)etilamino)metil)piperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)indolin-2-ona;

*N*-(3-metoxipropil)-4-(4-(4-((metilamino)metil)piperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)bencensulfonamida;

2-metil-2-(4-(4-(4-((metilamino)metil)piperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)fenil)propanonitrilo;

6-(4-(2,7-diazaespiro[4,4]nonan-2-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-2,2-dimetil-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona;

6-(4-(2,8-diazaespiro[4,5]decan-8-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-2,2-dimetil-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona;

6-(4-(2,7-diazaespiro[4,5]decan-2-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-2,2-dimetil-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona;

6-(4-(1,7-diazaespiro[3,5]nonan-7-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-2,2-dimetil-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona;

6-(4-(2,9-diazaespiro[5,5]undecan-9-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-2,2-dimetil-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona;

6-(4-(4,4-bis(aminometil)piperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-2,2-dimetil-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona;

*N*-(3-metil-1*H*-indazol-6-il)-4-(1-oxa-4,9-diazaespiro[5,5]undecan-9-il)furo[3,2-

*d*]pirimidin-2-amina;

*N*-(3-metil-1*H*-indazol-6-il)-4-(4-((2-(metilsulfonil)etilamino)metil)piperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-amina;

7-(4-(4-(aminometil)piperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-3,4-dihidroquinolin-2(1*H*)-ona;

6-(4-(4-(1-aminoetil)piperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-2,2-dimetil-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona;

7-(4-(4-(aminometil)piperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)quinolin-2(1*H*)-ona;

6-(4-(3-(aminometil)-3-metilpirrolidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-2,2-dimetil-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona;

6-(4-(4-(aminometil)-4-etilpiperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-2,2-dimetil-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona;

6-(4-(4-(aminometil)-4-(ciclopropilmetil)piperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-2,2-dimetil-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona;

(4-{4-[(4-aminotetrahidro-2*H*-tiopirano 1,1-dióxido)-metil]-piperidin-1-il}-furo[3,2-*d*]pirimidin-2-il)-(3-metil-1*H*-indazol-6-il)-amina;

*N*-(3-metil-1*H*-indazol-6-il)-4-(4-((tetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)metil)piperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-amina;

6-(4-(3-(aminometil)-4-metilpirrolidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-2,2-dimetil-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona;

6-(4-(4,4-bis(aminometil)piperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-2,2-dimetil-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona;

*N*-(3-metil-1*H*-indazol-6-il)-4-(1-oxa-4,9-diazaespiro[5,5]undecan-9-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-amina;

6-(4-(4-(aminometil)-4-(hidroximetil)piperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-2,2-

dimetil-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona;  
*N*-(3-metil-1*H*-indazol-6-il)-4-(4-((metilamino)metil)piperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-  
 amina;  
*N*-(1-metil-1*H*-indazol-5-il)-4-(4-((metilamino)metil)piperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-  
 amina;  
 (R)-1-(2-(4-sulfamoilfenilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-4-il)pirrolidin-2-carboxamida;  
 1-(2-(4-sulfamoilfenilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-4-il)piperidin-4-carboxamida;  
 (S)-1-(2-(4-sulfamoilfenilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-4-il)pirrolidin-2-carboxamida;  
 1-(2-(4-sulfamoilfenilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-4-il)piperidin-3-carboxamida;  
 4-(4-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)bencensulfonamida;  
 4-(4-(4-(aminometil)piperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)bencensulfonamida;  
 1-(4-(2-(4-(metilsulfonil)fenilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)etanona;  
 4-(4-(4-acetilpiperazin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)bencensulfonamida;  
*N*-((1-(2-(4-sulfamoilfenilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-4-il)piperidin-4-il)metil)acetamida;  
 4-(4-(4-(hidroximetil)piperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)bencensulfonamida;  
 4-(4-(3-aminopirrolidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)bencensulfonamida;  
 4-(3-(aminometil)pirrolidin-1-il)-*N*-(3-metil-1*H*-indazol-6-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-amina;  
 4-(4-aminoazepan-1-il)-*N*-(3-metil-1*H*-indazol-6-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-amina;  
 6-(4-(4-aminoazepan-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-2,2-dimetil-2*H*-  
 benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona;  
 4-(4-(aminometil)-4-metilpiperidin-1-il)-*N*-(3-metil-1*H*-indazol-6-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-  
 amina;  
 6-(4-(4-(aminometil)-4-metilpiperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-3,3-  
 dimetilindolin-2-ona;  
 6-(4-(4-(aminometil)-4-metilpiperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-2,2-dimetil-2*H*-

benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona;

6-(4-(4-aminoazepan-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-3,3-dimetilindolin-2-ona;

(*R*)-6-(4-(2,7-diazaespiro[4,5]decan-2-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-2,2-dimetil-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona;

2,2-dimetil-6-(4-(tetrahidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-5(6*H*,7*H*,7*aH*)-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona;

6-(4-(2,9-diazaespiro[5,5]undecan-9-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-3,3-dimetilindolin-2-ona;

6-(4-(2,8-diazaespiro[4,5]decan-8-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-3,3-dimetilindolin-2-ona;

*N*-(3-metoxi-4-morfolinofenil)-4-(2,9-diazaespiro[5,5]undecan-9-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-amina;

*N*-(1-metil-1*H*-indazol-5-il)-4-(2,8-diazaespiro[4,5]decan-8-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-amina;

*N*-(3-cloro-4-morfolinofenil)-4-(2,9-diazaespiro[5,5]undecan-9-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-amina;

*N*-(3-metil-4-morfolinofenil)-4-(2,9-diazaespiro[5,5]undecan-9-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-amina;

*N*-(1-metil-1*H*-indazol-5-il)-4-(2,9-diazaespiro[5,5]undecan-9-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-amina;

*N*-(3-cloro-4-morfolinofenil)-4-(2,8-diazaespiro[4,5]decan-8-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-amina;

*N*-(3-metoxi-4-morfolinofenil)-4-(2,8-diazaespiro[4,5]decan-8-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-amina;

*N*-(3-metil-1*H*-indazol-6-il)-4-(2,9-diazaespiro[5,5]undecan-9-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-



amina;

*N*-(3-metil-4-morfolinofenil)-4-(2,8-diazaespiro[4,5]decan-8-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-  
amina;

*N*-(3-metil-1*H*-indazol-6-il)-4-(2,8-diazaespiro[4,5]decan-8-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-  
amina;

4-(azetidin-1-il)-*N*-(3-metil-1*H*-indazol-6-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-amina;

(*Z*)-*N'*-hidroxi-1-(2-(3-metil-1*H*-indazol-6-ilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-4-il)piperidin-4-  
carboximidamida;

4-(6,7-dihidro-3*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-5(4*H*)-il)-*N*-(3-metil-1*H*-indazol-6-il)furo[3,2-  
*d*]pirimidin-2-amina;

1-(4-(4-(4-(4-((metilamino)metil)piperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-  
ilamino)fenil)piperazin-1-il)etanona;

1-(4-(4-(4-(4-(aminometil)piperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)fenil)piperazin-1-  
il)etanona;

6-(4-(4-(aminometil)piperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-3,4-dihidroquinolin-  
2(1*H*)-ona;

6-(4-(4-(aminometil)piperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-2,2-dimetil-2*H*-  
benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona;

*N*-(4-(4-(4-(aminometil)piperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)fenil)butiramida;

4-(4-(aminometil)piperidin-1-il)-*N*-(1*H*-indazol-6-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-amina;

*N*2-(3-cloro-4-morfolinofenil)-*N*4-(piperidin-4-ilmetil)furo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diamina;

4-(4-(aminometil)piperidin-1-il)-*N*-(3-cloro-4-morfolinofenil)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-amina;

*N*-(1*H*-indazol-6-il)-4-(3-((metilamino)metil)pirrolidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-amina;

4-(3-(aminometil)pirrolidin-1-il)-*N*-(1*H*-indazol-6-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-amina;

4-(3-(aminometil)-5,6-dihidroimidazo[1,5-*a*]pirazin-7(8*H*)-il)-*N*-(1*H*-indazol-6-il)furo[3,2-

*d*]pirimidin-2-amina;

4-(4-((2,2-difluoroetilamino)metil)piperidin-1-il)-*N*-(1*H*-indazol-6-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-amina;

4-(4-((2-fluoroetilamino)metil)piperidin-1-il)-*N*-(1*H*-indazol-6-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-amina;

*N*-(1*H*-indazol-6-il)-4-(4-((oxetan-3-ilamino)metil)piperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-amina;

*N*-(4-(4-(4-((2,2-difluoroetilamino)metil)piperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)fenil)-*N*-metilacetamida;

4-(4-(4-(aminometil)piperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-*N*-(3-metoxipropil)bencensulfonamida;

4-(4-(aminometil)piperidin-1-il)-*N*-(1-metil-1*H*-indazol-5-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-amina;

*N*-(1*H*-indazol-6-il)-4-(3-((metilamino)metil)-5,6-dihidroimidazo[1,5-*a*]pirazin-7(8*H*)-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-amina;

6-(4-(4-((2,2-difluoroetilamino)metil)piperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-2,2-dimetil-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona;

*N*-(1*H*-indazol-6-il)-4-(4-((2-(metilsulfonil)etilamino)metil)piperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-amina;

4-(4-(aminometil)piperidin-1-il)-*N*-(3-metil-1*H*-indazol-6-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-amina;

6-(4-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-2,2-dimetil-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona;

4-(4-aminoazepan-1-il)-*N*-(1*H*-indazol-6-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-amina;

2,2-dimetil-6-(4-(4-((metilamino)metil)piperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona;

*N*-(1*H*-indazol-6-il)-4-(4-((metilamino)metil)piperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-amina;

6-(4-(4-((2,2-difluoroetilamino)metil)piperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-3,3-dimetilindolin-2-ona;

3,3-dimetil-6-(4-(4-((metilamino)metil)piperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)indolin-2-ona;

2,2-dimetil-6-(4-(3-((metilamino)metil)pirrolidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona;

4-(4-(aminometil)-4-fluoropiperidin-1-il)-*N*-(1*H*-indazol-6-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-amina;

4-(4-(4-((2,2-difluoroetilamino)metil)piperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-*N*-(3-metoxipropil)bencensulfonamida;

4-(4-((2,2-difluoroetilamino)metil)piperidin-1-il)-*N*-(1-metil-1*H*-indazol-5-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-amina;

6-(4-(4-((2-fluoroetilamino)metil)piperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-2,2-dimetil-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona;

6-(4-(4-((2-fluoroetilamino)metil)piperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-3,3-dimetilindolin-2-ona;

1-(2-(2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-6-ilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-4-il)piperidin-3-carboxamida;

7-(4-(4-(aminometil)piperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-4-metilquinolin-2(1*H*)-ona;

7-(4-(4-((2,2-difluoroetilamino)metil)piperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-3,4-dihidroquinolin-2(1*H*)-ona;

7-(4-(4-((2,2-difluoroetilamino)metil)piperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)quinolin-2(1*H*)-ona;

7-(4-(4-((2,2-difluoroetilamino)metil)piperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-4-metilquinolin-2(1*H*)-ona;

6-(4-(4-((2,2-difluoroetilamino)metil)piperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona;

*N*-(3-cloro-4-morfolinofenil)-4-(4-((2,2-difluoroetilamino)metil)piperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-amina;

7-(4-(4-((2,2-difluoroetilamino)metil)piperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-3,3-dimetil-3,4-dihidroquinolin-2(1*H*)-ona;

7-(4-(4-((2,2-difluoroetilamino)metil)piperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-3-metilquinolin-2(1*H*)-ona;

6-(4-(4-((2,2-difluoroetilamino)metil)piperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-2,2-difluoro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona;

6-(4-(4-(1-(2,2-difluoroetilamino)etil)piperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-2,2-dimetil-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona;

6-(4-(4-(1-(2,2-difluoroetilamino)etil)piperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-3,3-dimetilindolin-2-oni;

4-(4-((2,2-difluoroetilamino)metil)piperidin-1-il)-*N*-(3-fluoro-4-morfolinofenil)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-amina;

7-(4-(4-((2,2-difluoroetilamino)metil)piperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-3-metil-3,4-dihidroquinolin-2(1*H*)-ona;

6-(4-(4-((2,2-difluoroetilamino)metil)-4-metilpiperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-2,2-dimetil-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona;

1-(2-(2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-6-ilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-4-il)pirrolidin-3-carboxamida;

6-(4-(4-(hidroximetil)-4-metilpiperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-2,2-dimetil-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona;

6-(4-(4-hidroxi-4-metilpiperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-2,2-dimetil-2*H*-

benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona;

6-(4-(4-hidroxi-4-metilpiperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-2,2-dimetil-2*H*-

benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona;

6-(4-(4-hidroxi-4-(hidroximetil)piperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-2,2-dimetil-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona;

6-(4-(3-hidroxipiperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-2,2-dimetil-2*H*-

benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona;

6-(4-(4-(aminometil)-4-hidroxipiperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-2,2-dimetil-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona;

6-(4-(4-((2,2-difluoroetilamino)metil)piperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-2,2-dimetil-2*H*-benzo[*b*][1,4]tiazin-3(4*H*)-ona;

4-(aminometil)-1-(2-(3-metil-1*H*-indazol-6-ilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-4-il)piperidin-4-ol;

6-(4-((3*S*,4*S*)-4-(aminometil)-3-hidroxipiperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-2,2-dimetil-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona;

6-(4-(4-(aminometil)-4-hidroxipiperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-3,3-dimetilindolin-2-ona;

2,2-dimetil-6-(4-(4-((metilamino)metil)piperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-2*H*-benzo[*b*][1,4]tiazin-3(4*H*)-ona;

6-(4-(3,9-diazaespiro[5,5]undecan-3-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-2,2-dimetil-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona;

4-(4-(2-aminoetil)piperidin-1-il)-*N*-(3-metil-1*H*-indazol-6-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-amina;

4-(4-(2,2-difluoroetilamino)azepan-1-il)-*N*-(3-metil-1*H*-indazol-6-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-amina;

1-(2-(2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-6-ilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-4-il)-4-(2-hidroxietil)piperidin-4-carbonitrilo;

2,2-dimetil-6-(4-(4-((3,3,3-trifluoropropilamino)metil)piperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona;

6-(4-(4-(aminometil)-4-metoxipiperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-2,2-dimetil-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona;

6-(4-((3*S*,4*S*)-4-amino-3-idroksiazepan-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-2,2-dimetil-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona;

6-(4-(3-((2,2-difluoroetilamino)metil)pirrolidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-3,3-dimetilindolin-2-ona;

6-(4-(3-(hidroksimetil)pirrolidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-2,2-dimetil-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona;

3,3-dimetil-6-(4-(4-((3,3,3-trifluoropropilamino)metil)piperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)indolin-2-ona;

*N*-(3-metil-1*H*-indazol-6-il)-4-(4-((3,3,3-trifluoropropilamino)metil)piperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-amina;

6-(4-(4-(aminometil)-4-(2-idroksietil)piperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-2,2-dimetil-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona;

(3*S*,4*S*)-4-(aminometil)-1-(2-(3-metil-1*H*-indazol-6-ilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-4-il)piperidin-3-ol;

6-(4-(3-idroksipirrolidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-2,2-dimetil-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona;

6-(4-(4-idroksipiperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-2,2-dimetil-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona;

1-(4-(4-(4-(4-((dimetilamino)metil)piperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)fenil)piperazin-1-il)etanona;

4-(4-(aminometil)piperidin-1-il)-*N*-(4-(piperazin-1-il)fenil)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-amina;

1-(4-(4-(4-(4-((dimetilamino)metil)-4-metilpiperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)fenil)piperazin-1-il)etanona;

1-(4-(4-(4-(3-(hidroximetil)-5,6-dihidroimidazo[1,5-*a*]pirazin-7(8*H*)-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)fenil)piperazin-1-il)etanona;

1-(4-(4-(4-(5,6-dihidroimidazo[1,5-*a*]pirazin-7(8*H*)-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)fenil)piperazin-1-il)etanona;

1-(4-(4-(4-(3-((dimetilamino)metil)-5,6-dihidroimidazo[1,5-*a*]pirazin-7(8*H*)-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)fenil)piperazin-1-il)etanona;

1-(4-(4-(4-(3-metil-5,6-dihidroimidazo[1,5-*a*]pirazin-7(8*H*)-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)fenil)piperazin-1-il)etanona;

2-(1-(2-(4-(piperazin-1-il)fenilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-4-il)piperidin-4-il)acetato de etilo;

2-(1-(2-(4-(4-acetilpiperazin-1-il)fenilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-4-il)piperidin-4-il)acetato de etilo;

2-(1-(2-(4-(*N*-metilacetamido)fenilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-4-il)piperidin-4-il)acetato de etilo;

2-(1-(2-(4-butiramidofenilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-4-il)piperidin-4-il)acetato de etilo;

1-(4-(4-(4-(4-hidroxi-4-(pirrolidin-1-ilmetil)piperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)fenil)piperazin-1-il)etanona;

1-(4-(4-(4-(3-((dimetilamino)metil)pirrolidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)fenil)piperazin-1-il)etanona;

(*S*)-1-(4-(4-(4-(3-aminopiperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)fenil)piperazin-1-il)etanona;

2-(1-(2-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-ilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-4-il)piperidin-4-il)acetato de etilo;

2-(1-(2-(2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-6-ilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-4-il)piperidin-4-il)acetato de etilo;

2-(1-(2-(3-cloro-4-morfolinofenilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-4-il)piperidin-4-il)acetato de etilo;

2-(1-(2-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-6-ilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-4-il)piperidin-4-il)acetato de etilo;

1-(4-(4-(4-(piridin-3-il)piperazin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)fenil)piperazin-1-il)etanona;

2-(1-(2-(1*H*-indazol-6-ilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-4-il)piperidin-4-il)acetato de etilo;

1-(6-(4-(4-(aminometil)piperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-5-metoxiindolin-1-il)-2-(dimetilamino)etanona;

4-(4-(aminometil)piperidin-1-il)-*N*-(4-(4-isopropilpiperazin-1-il)-2-metoxifenil)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-amina;

4-(1-bencilpirrolidin-3-il)-*N*-(1*H*-indazol-6-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-amina;

*N*-(1*H*-indazol-6-il)-4-(piperazin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-amina;

3-((1-(2-(1*H*-indazol-6-ilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-4-il)piperidin-4-il)metil)oxazolidin-2-ona;

*N*-(1*H*-indazol-6-il)-4-(4-((2,2,2-trifluoroetilamino)metil)piperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-amina;

4-(3-(2-aminoetil)azetidin-1-il)-*N*-(1*H*-indazol-6-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-amina;

*N*-(1*H*-indazol-6-il)-4-(3-((metilamino)metil)piperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-amina;

4-(3-(aminometil)piperidin-1-il)-*N*-(1*H*-indazol-6-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-amina;

4-(3-(2-aminoetil)piperidin-1-il)-*N*-(1*H*-indazol-6-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-amina;

4-(2-(2-aminoetil)morfolino)-*N*-(1*H*-indazol-6-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-amina;

4-(2-(aminometil)azetidin-1-il)-*N*-(1*H*-indazol-6-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-amina;



*N*-(1*H*-indazol-6-il)-4-(4-(((3-metiloxetan-3-il)metilamino)metil)piperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-amina;  
 1-(4-(4-(4-(4-(2-hidroxi-2-metilpropil)piperazin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)fenil)piperazin-1-il)etanona;  
 (R)-1-(2-(4-sulfamoilfenilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-4-il)pirrolidin-2-carboxamida;  
 1-(2-(4-sulfamoilfenilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-4-il)piperidin-4-carboxamida;  
 (S)-1-(2-(4-sulfamoilfenilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-4-il)pirrolidin-2-carboxamida;  
 1-(2-(4-sulfamoilfenilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-4-il)piperidin-3-carboxamida;  
 4-(4-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)bencensulfonamida;  
 4-(4-(4-(aminometil)piperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)bencensulfonamida;  
 1-(4-(2-(4-(metilsulfonil)fenilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)etanona;  
 4-(4-(4-acetilpiperazin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)bencensulfonamida;  
*N*-((1-(2-(4-sulfamoilfenilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-4-il)piperidin-4-il)metil)acetamida;  
 4-(4-(4-(hidroximetil)piperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)bencensulfonamida;  
 4-(4-(3-aminopirrolidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)bencensulfonamida;  
 1-(4-(4-(4-(4-((metilamino)metil)piperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)fenil)piperazin-1-il)etanona;  
 1-(4-(4-(4-(4-((dimetilamino)metil)piperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)fenil)piperazin-1-il)etanona;  
 1-(4-(4-(4-(4-(aminometil)piperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)fenil)piperazin-1-il)etanona;  
 4-(4-(aminometil)piperidin-1-il)-*N*-(4-(piperazin-1-il)fenil)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-amina;  
 6-(4-(4-(aminometil)piperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-3,4-dihidroquinolin-2(1*H*)-ona;  
 6-(4-(4-(aminometil)piperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-2,2-dimetil-2*H*-

benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona;

*N*-(4-(4-(4-(aminometil)piperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)fenil)-*N*-metilacetamida;

1-(4-(4-(4-(4-((dimetilamino)metil)-4-metilpiperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)fenil)piperazin-1-il)etanona;

1-(4-(4-(4-(3-(hidroximetil)-5,6-dihidroimidazo[1,5-*a*]pirazin-7(8*H*)-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)fenil)piperazin-1-il)etanona;

1-(4-(4-(4-(5,6-dihidroimidazo[1,5-*a*]pirazin-7(8*H*)-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)fenil)piperazin-1-il)etanona;

1-(4-(4-(4-(3-((dimetilamino)metil)-5,6-dihidroimidazo[1,5-*a*]pirazin-7(8*H*)-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)fenil)piperazin-1-il)etanona;

*N*-(4-(4-(4-(aminometil)piperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)fenil)butiramida;

4-(4-(aminometil)piperidin-1-il)-*N*-(1*H*-indazol-6-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-amina;

1-(4-(4-(4-(4-(2-hidroxi-2-metilpropil)piperazin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)fenil)piperazin-1-il)etanona;

1-(4-(4-(4-(3-metil-5,6-dihidroimidazo[1,5-*a*]pirazin-7(8*H*)-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)fenil)piperazin-1-il)etanona;

2-(1-(2-(4-(piperazin-1-il)fenilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-4-il)piperidin-4-il)acetato de etilo;

2-(1-(2-(4-(4-acetilpiperazin-1-il)fenilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-4-il)piperidin-4-il)acetato de etilo;

2-(1-(2-(4-(*N*-metilacetamido)fenilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-4-il)piperidin-4-il)acetato de etilo;

2-(1-(2-(4-butiramidofenilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-4-il)piperidin-4-il)acetato de etilo;

1-(4-(4-(4-(4-hidroxi-4-(pirrolidin-1-ilmetil)piperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-

ilamino)fenil)piperazin-1-il)etanona;

1-(4-(4-(4-(3-((dimetilamino)metil)pirrolidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-

ilamino)fenil)piperazin-1-il)etanona;

(S)-1-(4-(4-(4-(3-aminopiperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)fenil)piperazin-1-il)etanona;

4-(4-(aminometil)piperidin-1-il)-*N*-(3-cloro-4-morfolinofenil)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-amina;

2-(1-(2-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-ilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-4-il)piperidin-4-il)acetato de etilo;

2-(1-(2-(2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-6-ilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-4-il)piperidin-4-il)acetato de etilo;

2-(1-(2-(3-cloro-4-morfolinofenilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-4-il)piperidin-4-il)acetato de etilo;

2-(1-(2-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-6-ilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-4-il)piperidin-4-il)acetato de etilo;

1-(4-(4-(4-(4-(piridin-3-il)piperazin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)fenil)piperazin-1-il)etanona;

bis(2,2,2-trifluoroacetato) de 4-*tert*-butil-*N*-(1-(2-(5-(morfolina-4-carbonil)piridin-2-ilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-4-il)piperidin-3-il)benzamida; o

2-(1-(2-(1*H*-indazol-6-ilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-4-il)piperidin-4-il)acetato de etilo;

y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

En una decimotercera forma de realización la invención provee un compuesto de acuerdo con la séptima forma de realización donde R<sup>1</sup> es azepinilo opcionalmente sustituido, diazaespiro[4,5]decanilo opcionalmente sustituido, diazaespiro[5,5]undecanilo opcionalmente sustituido, 1-oxa-4,9-diazaespiro[5,5]undecanilo opcionalmente sustituido, piperidinilo opcionalmente

sustituido, o pirrolidinilo opcionalmente sustituido.

En una decimocuarta forma de realización la invención provee un compuesto de acuerdo con la decimotercera forma de realización donde Y es benzo[*b*][1,4]oxazinilo opcionalmente sustituido, benzo[*b*][1,4]tiazinilo opcionalmente sustituido, dihidroquinolinilo opcionalmente sustituido, indazolilo opcionalmente sustituido, indolinilo opcionalmente sustituido, indolilo opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido, o quinolinilo opcionalmente sustituido

En una decimoquinta forma de realización la invención provee un compuesto de acuerdo con la decimocuarta forma de realización donde Z es H, -C(O)N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -N(H)C(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alquilo, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alquilo, -S(O)<sub>2</sub>N(H)(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alquilo opcionalmente sustituido, morfolinilo opcionalmente sustituido, o piperazinilo opcionalmente sustituido.

En una decimosexta forma de realización la invención provee un compuesto de acuerdo con la decimoquinta forma de realización donde el compuesto es

4-(4-((2,2-difluoroetilamino)metil)piperidin-1-il)-*N*-(3-metil-1*H*-indazol-6-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-amina;

4-(4-(aminometil)-4-metilpiperidin-1-il)-*N*-(1*H*-indazol-6-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-amina;

2,2-dimetil-6-(4-(4-((2-(metilsulfonil)etilamino)metil)piperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona;

3,3-dimetil-6-(4-(4-((2-(metilsulfonil)etilamino)metil)piperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)indolin-2-ona;

*N*-(3-metoxipropil)-4-(4-(4-((metilamino)metil)piperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)bencensulfonamida;

2-metil-2-(4-(4-(4-((metilamino)metil)piperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-

ilamino)fenil)propanonitrilo;

6-(4-(2,8-diazaespiro[4,5]decan-8-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-2,2-dimetil-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona;

6-(4-(2,9-diazaespiro[5,5]undecan-9-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-2,2-dimetil-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona;

*N*-(3-metil-1*H*-indazol-6-il)-4-(4-((2-(metilsulfonil)etilamino)metil)piperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-amina;

7-(4-(4-(aminometil)piperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-3,4-dihidroquinolin-2(1*H*)-ona;

6-(4-(4-(1-aminoetil)piperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-2,2-dimetil-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona;

7-(4-(4-(aminometil)piperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)quinolin-2(1*H*)-ona;

6-(4-(4-(aminometil)-4-etilpiperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-2,2-dimetil-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona;

6-(4-(4-(aminometil)-4-(ciclopropilmetil)piperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-2,2-dimetil-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona;

(4-{4-[(4-aminotetrahidro-2*H*-tiopirano 1,1-dióxido)-metil]-piperidin-1-il}-furo[3,2-*d*]pirimidin-2-il)-(3-metil-1*H*-indazol-6-il)-amina;

*N*-(3-metil-1*H*-indazol-6-il)-4-(1-oxa-4,9-diazaespiro[5,5]undecan-9-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-amina;

*N*-(3-metil-1*H*-indazol-6-il)-4-(4-((metilamino)metil)piperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-amina;

*N*-(1-metil-1*H*-indazol-5-il)-4-(4-((metilamino)metil)piperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-amina;

4-(4-aminoazepan-1-il)-*N*-(3-metil-1*H*-indazol-6-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-amina;

4-(4-(aminometil)-4-metilpiperidin-1-il)-*N*-(3-metil-1*H*-indazol-6-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-amina;

6-(4-(4-(aminometil)-4-metilpiperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-3,3-dimetilindolin-2-ona;

6-(4-(4-(aminometil)-4-metilpiperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-2,2-dimetil-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona;

(*R*)-6-(4-(2,7-diazaespiro[4,5]decan-2-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-2,2-dimetil-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona;

6-(4-(2,9-diazaespiro[5,5]undecan-9-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-3,3-dimetilindolin-2-ona;

6-(4-(2,8-diazaespiro[4,5]decan-8-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-3,3-dimetilindolin-2-ona;

*N*-(3-metoxi-4-morfolinofenil)-4-(2,9-diazaespiro[5,5]undecan-9-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-amina;

*N*-(1-metil-1*H*-indazol-5-il)-4-(2,8-diazaespiro[4,5]decan-8-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-amina;

*N*-(3-cloro-4-morfolinofenil)-4-(2,9-diazaespiro[5,5]undecan-9-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-amina;

*N*-(1-metil-1*H*-indazol-5-il)-4-(2,9-diazaespiro[5,5]undecan-9-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-amina;

*N*-(3-cloro-4-morfolinofenil)-4-(2,8-diazaespiro[4,5]decan-8-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-amina;

*N*-(3-metil-1*H*-indazol-6-il)-4-(2,9-diazaespiro[5,5]undecan-9-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-amina;

*N*-(3-metil-4-morfolinofenil)-4-(2,8-diazaespiro[4,5]decan-8-il)furo[3,2-

*d*]pirimidin-2-amina;

*N*-(3-metil-1*H*-indazol-6-il)-4-(2,8-diazaespiro[4,5]decan-8-il)furo[3,2-

*d*]pirimidin-2-amina;

(*Z*)-*N'*-hidroxi-1-(2-(3-metil-1*H*-indazol-6-ilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-4-

il)piperidin-4-carboximidamida;

1-(4-(4-(4-(4-((metilamino)metil)piperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-

ilamino)fenil)piperazin-1-il)etanona;

1-(4-(4-(4-(4-(aminometil)piperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-

ilamino)fenil)piperazin-1-il)etanona;

6-(4-(4-(aminometil)piperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-3,4-

dihidroquinolin-2(1*H*)-ona;

*N*-(4-(4-(4-(aminometil)piperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-

ilamino)fenil)butiramida;

4-(4-(aminometil)piperidin-1-il)-*N*-(1*H*-indazol-6-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-

amina;

4-(3-(aminometil)pirrolidin-1-il)-*N*-(1*H*-indazol-6-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-

amina;

4-(4-((2,2-difluoroetilamino)metil)piperidin-1-il)-*N*-(1*H*-indazol-6-

il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-amina;

4-(4-((2-fluoroetilamino)metil)piperidin-1-il)-*N*-(1*H*-indazol-6-il)furo[3,2-

*d*]pirimidin-2-amina;

*N*-(1*H*-indazol-6-il)-4-(4-((oxetan-3-ilamino)metil)piperidin-1-il)furo[3,2-

*d*]pirimidin-2-amina;

4-(4-(4-(aminometil)piperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-*N*-(3-

metoxipropil)bencensulfonamida;

4-(4-(aminometil)piperidin-1-il)-*N*-(1-metil-1*H*-indazol-5-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-amina;

6-(4-(4-((2,2-difluoroetilamino)metil)piperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-2,2-dimetil-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona;

*N*-(1*H*-indazol-6-il)-4-(4-((2-(metilsulfonyl)etilamino)metil)piperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-amina;

*N*-(1*H*-indazol-6-il)-4-(4-((metilamino)metil)piperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-amina;

6-(4-(4-((2,2-difluoroetilamino)metil)piperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-3,3-dimetilindolin-2-ona;

(diexo)-3-(2-(3,3-dimetil-2-oxoindolin-6-ilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-4-ilamino)biciclo[2.2.1]hept-5-en-2-carboxamida;

3,3-dimetil-6-(4-(4-((metilamino)metil)piperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)indolin-2-ona;

6-(4-(4-((2-fluoroetilamino)metil)piperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-2,2-dimetil-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona;

6-(4-(4-((2-fluoroetilamino)metil)piperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-3,3-dimetilindolin-2-ona;

7-(4-(4-((2,2-difluoroetilamino)metil)piperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-3,4-dihidroquinolin-2(1*H*)-ona;

7-(4-(4-((2,2-difluoroetilamino)metil)piperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-4-metilquinolin-2(1*H*)-ona;

6-(4-(4-((2,2-difluoroetilamino)metil)piperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona;

*N*-(3-cloro-4-morfolinofenil)-4-(4-((2,2-difluoroetilamino)metil)piperidin-1-



il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-amina;

6-(4-(4-(2-hidroxietil)piperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-2,2-dimetil-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona;

4-(aminometil)-1-(2-(3-metil-1*H*-indazol-6-ilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-4-il)piperidin-4-ol;

6-(4-((3*S*,4*S*)-4-(aminometil)-3-hidroxipiperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-2,2-dimetil-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona;

6-(4-(4-(aminometil)-4-hidroxipiperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-3,3-dimetilindolin-2-ona;

2,2-dimetil-6-(4-(4-((metilamino)metil)piperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-2*H*-benzo[*b*][1,4]tiazin-3(4*H*)-ona;

1-(2-(2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-6-ilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-4-il)-4-(2-hidroxietil)piperidin-4-carbonitrilo;

6-(4-(4-(aminometil)-4-metoxipiperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-2,2-dimetil-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona;

3,3-dimetil-6-(4-(4-((3,3,3-trifluoropropilamino)metil)piperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)indolin-2-ona;

6-(4-(4-(aminometil)-4-(2-hidroxietil)piperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-2,2-dimetil-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona;

(3*S*,4*S*)-4-(aminometil)-1-(2-(3-metil-1*H*-indazol-6-ilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-4-il)piperidin-3-ol;

6-(4-(ciclopropilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-*N,N*-dimetil-1*H*-indazol-3-carboxamida;

6-(4-(4-hidroxipiperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-2,2-dimetil-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona;

*N*-propil-4-(4-(2,2,2-trifluoroetilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)benzamida;

*N*2-(3-cloro-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-*N*4-ciclopropilfuro[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diamina;

*N*4-alil-*N*2-(4-(metilsulfonyl)fenil)furo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diamina;

*N*2-(3-cloro-4-morfolinofenil)-*N*4-ciclopropilfuro[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diamina;

4-(4-(ciclopropilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)bencensulfonamida;  
bis(2,2,2-trifluoroacetato) de 4-(4-(ciclopropilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)bencensulfonamida;

4-(4-(ciclopropilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-*N*-propilbenzamida;

*N*\*4\*-ciclopropil-*N*\*2\*-(2,2-dioxo-2,3-dihidro-1*H*-2λ<sup>6</sup>-benzo[*c*]tiofen-5-il)-furo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diamina;

*N*4-ciclopropil-*N*2-(4-(morfolinometil)fenil)furo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diamina;

1-(4-(4-(4-(ciclopropilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)fenil)piperazin-1-il)etanona;

*N*\*4\*-ciclopropil-*N*\*2\*-(1,1-dioxo-2,3-dihidro-1*H*-1λ<sup>6</sup>-benzo[*d*]isotiazol-6-il)-uro[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diamina;

6-(4-ciclopropilamino-furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-1,1-dioxo-1,2-dihidro-1λ<sup>6</sup>-benzo[*d*]isotiazol-3-ona;

*N*4-ciclopropil-*N*2-(1*H*-indazol-6-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diamina;

2,2,2-trifluoroacetato de 4-(4-(ciclobutilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)bencensulfonamida;

*N*4-ciclopropil-*N*2-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-

diamina;

(1R,2S)-2-(2-(4-sulfamoilfenilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-4-

ilamino)ciclopentancarboxamida;

6-(4-(ciclopropilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-3,4-dihidroquinolin-

2(1*H*)-ona;

(1R,2R,3S,4S)-3-(2-(4-sulfamoilfenilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-4-

ilamino)biciclo[2.2.1]hept-5-en-2-carboxamida;

*N*-(4-(4-(ciclobutilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)fenil)-*N*-

metilacetamida;

*N*-(4-(4-(ciclobutilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)fenil)butiramida;

*N*2-(3-cloro-4-morfolinofenil)-*N*4-ciclobutilfuro[3,2-*d*]pirimidin-2,4-

diamina;

*N*4-ciclobutil-*N*2-(1*H*-indazol-6-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diamina;

6-(4-(ciclopropilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-2,2-dimetil-2*H*-

benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona;

*N*-(4-(4-(ciclopropilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)fenil)-*N*-

metilacetamida;

*N*4-alil-*N*2-(quinolin-4-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diamina;

*N*2-(3-cloro-4-morfolinofenil)-*N*4-(piperidin-4-ilmetil)furo[3,2-*d*]pirimidin-

2,4-diamina;

6-(4-(piperidin-4-ilmetilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-2*H*-

benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona;

*N*-(4-(4-(piperidin-4-ilmetilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-

ilamino)fenil)butiramida;

*N*4-ciclopropil-*N*2-(isoquinolin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diamina;

6-(4-(ciclobutilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-3,4-dihidroquinolin-2(1*H*)-ona;

*N*4-ciclopropil-*N*2-(4-(piperazin-1-il)fenil)furo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diamina;

*N*2-(1*H*-indazol-6-il)-*N*4-(piperidin-4-ilmetil)furo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diamina;

*N*4-ciclobutil-*N*2-(4-(piperazin-1-il)fenil)furo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diamina;

6-(4-(ciclobutilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-2,2-dimetil-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona;

6-(4-(ciclopropilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona;

7-(4-(ciclobutilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-1*H*-benzo[*d*][1,3]oxazin-2(4*H*)-ona;

*N*4-ciclopropil-*N*2-(1-metil-1*H*-indazol-5-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diamina;

*N*4-ciclopropil-*N*2-(1-metil-1*H*-indazol-3-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diamina;

4-(4-(ciclopropilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-*N*-(3-metoxipropil)benzamida;

4-(4-(ciclopropilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-*N*-(3-metoxipropil)bencensulfonamida;

*N*4-ciclopropil-*N*2-(imidazo[1,2-*a*]piridin-3-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diamina;

*N*2-(1*H*-indazol-6-il)-*N*4-(2,2,2-trifluoroetil)furo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diamina;

2,2-dimetil-6-(4-(2,2,2-trifluoroetilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-

2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona;

6-(4-(piperidin-4-ilmetilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-3,4-dihidroquinolin-2(1*H*)-ona;

2,2-dimetil-6-(4-(piperidin-4-ilmetilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona;

*N*-metil-*N*-(4-(4-(piperidin-4-ilmetilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)fenil)acetamida;

*N*4-ciclopropil-*N*2-(isoquinolin-4-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diamina;

*N*4-ciclopropil-*N*2-(quinolin-4-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diamina;

*N*4-ciclopropil-*N*2-(1-metil-1*H*-indazol-6-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diamina; o

*N*2-(3-cloro-4-morfolinofenil)-*N*4-(2,2,2-trifluoroetil)furo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diamina.

En una decimonovena forma de realización la invención provee un compuesto de acuerdo con la cuarta forma de realización donde  $R^1$  es  $N(R^a)(R^b)$ , -  $C(R^a)=CH(R^b)$ , o  $-OR^b$ ; donde

$R^a$  es H o  $(C_1-C_6)$ alquilo opcionalmente sustituido; y

$R^b$  es  $(C_1-C_6)$ alquilo opcionalmente sustituido,  $(C_2-C_6)$ alquenilo opcionalmente sustituido,  $(C_3-C_6)$ cicloalquilo opcionalmente sustituido,  $(C_5-C_{12})$ cicloalquilo saturado o parcialmente insaturado en puente opcionalmente sustituido, o  $(C_1-C_{10})$ heteroarilo opcionalmente sustituido.

En una vigésima forma de realización la invención provee un compuesto de acuerdo con la decimonovena forma de realización donde  $R^b$  es  $(C_1-C_6)$ alquilo opcionalmente sustituido,  $(C_2-C_6)$ alquenilo opcionalmente sustituido, ciclopropilo opcionalmente sustituido, ciclobutilo opcionalmente sustituido, ciclopentilo

opcionalmente sustituido, ciclohexilo opcionalmente sustituido, benzo[*b*][1,4]oxazinilo opcionalmente sustituido, biciclo[2.2.1]heptanilo opcionalmente sustituido, biciclo[2.2.1]heptenilo opcionalmente sustituido, indazolilo opcionalmente sustituido, oxetanilo opcionalmente sustituido, piperidinilo opcionalmente sustituido, -CH<sub>2</sub>-azetidino opcionalmente sustituido, -CH<sub>2</sub>-imidazolilo opcionalmente sustituido, -CH<sub>2</sub>-piperidinilo opcionalmente sustituido, -CH<sub>2</sub>-piridinilo opcionalmente sustituido,

En una vigesimoprimera forma de realización la invención provee un compuesto de acuerdo con la vigésima forma de realización donde Y es benzo[*b*]azepinilo opcionalmente sustituido, benzo[*d*]imidazolilo opcionalmente sustituido, benzo[*b*][1,4]oxazinilo opcionalmente sustituido, benzo[*d*]isotiazolilo opcionalmente sustituido, benzo[*d*]oxazolilo opcionalmente sustituido, benzo[*b*][1,4]tiazinilo opcionalmente sustituido, benzo[*d*]tiazolilo opcionalmente sustituido, benzo[*c*]tiofenilo opcionalmente sustituido, cromanilo opcionalmente sustituido, cremenilo opcionalmente sustituido, dihidrobenzo[*b*]azepinilo opcionalmente sustituido, dihidroquinolinilo opcionalmente sustituido, imidazo[1,2-*a*]piridinilo opcionalmente sustituido, indazolilo opcionalmente sustituido, indolinilo opcionalmente sustituido, isoquinolinilo opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido, pirazolilo opcionalmente sustituido, quinolinilo opcionalmente sustituido, tetrahydroisoquinolinilo opcionalmente sustituido, o tetrahydro-1,6-naftiridinilo opcionalmente sustituido.

En una vigesimosegunda forma de realización la invención provee un compuesto de acuerdo con la *t* forma de realización donde Z es H, -CN, -N(H)-tetrahidropiranilo, -C(O)N(H)-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alquileo opcionalmente sustituido, -C(O)N(H)-(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)cicloalquileo opcionalmente sustituido, -C(O)-morfolinilo, -N(H)C(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alquilo opcionalmente sustituido, -N(CH<sub>3</sub>)C(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alquilo opcionalmente sustituido, -O-(C<sub>1</sub>-

C<sub>3</sub>)alquilo opcionalmente sustituido, -S(O)<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alquilo opcionalmente sustituido, -S(O)<sub>2</sub>-N(H)(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alquilo opcionalmente sustituido, -S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>2</sub>N(H)-piridinilo, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alquilo opcionalmente sustituido, morfolinilo opcionalmente sustituido, piperazinilo opcionalmente sustituido, piridinilo opcionalmente sustituido, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alquilenos opcionalmente sustituido-morfolinilo opcionalmente sustituido, o piridinilo sustituido opcionalmente.

En una vigesimotercera forma de realización la invención provee un compuesto de acuerdo con la vigesimosegunda forma de realización donde el compuesto es

*N*4-ciclopropil-*N*2-(3-metil-1*H*-indazol-6-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diamina;

2,2-dimetil-6-(4-((3-metiloxetan-3-il)metilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona;

*N*4-ciclopropil-*N*2-(3-(piridin-4-il)-1*H*-indazol-6-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diamina;

6-(4-(ciclopropilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-1*H*-indazol-3-carbonitrilo;

*N*-ciclopropil-6-(4-(ciclopropilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-1*H*-indazol-3-carboxamida;

*N*4-alil-*N*4-metil-*N*2-(3-metil-1*H*-indazol-6-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diamina;

7-(4-(2,2-difluoroetilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-3,4-dihidroquinolin-2(1*H*)-ona;

3-(2-(2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-6-ilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-4-ilamino)propanamida;

6-(4-(2,2-difluoroetilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-2,2-dimetil-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona;

*N*4-ciclopropil-*N*2-(4-metil-1*H*-indazol-6-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diamina;

*N*2-(1*H*-indazol-6-il)-*N*4-(2,2,2-trifluoroetil)furo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diamina;

*N*4-ciclopropil-*N*2-(3-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)-1*H*-indazol-6-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diamina;

(*S*)-7-(4-(ciclopropilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-3-metil-3,4-dihidroquinolin-2(1*H*)-ona;

(*R*)-7-(4-(ciclopropilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-3-metil-3,4-dihidroquinolin-2(1*H*)-ona;

2,2,2-trifluoroacetato de *N*4-ciclopropil-*N*2-(1*H*-indazol-6-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diamina;

*N*-propil-4-(4-(2,2,2-trifluoroetilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)benzamida;

*N*2-(3-cloro-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-*N*4-ciclopropilfuro[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diamina;

*N*4-alil-*N*2-(4-(metilsulfonil)fenil)furo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diamina;

*N*2-(3-cloro-4-morfolinofenil)-*N*4-ciclopropilfuro[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diamina;

4-(4-(ciclopropilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)bencensulfonamida;

bis(2,2,2-trifluoroacetato) de 4-(4-(ciclopropilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)bencensulfonamida;

4-(4-(ciclopropilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-*N*-propilbenzamida;



$N^*4^*$ -ciclopropil- $N^*2^*$ -(2,2-dioxo-2,3-dihidro-1*H*-2lambda\*6\*-benzo[*c*]tiofen-5-il)-furo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diamina;

$N4$ -ciclopropil- $N2$ -(4-(morfolinometil)fenil)furo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diamina;

1-(4-(4-(4-(ciclopropilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)fenil)piperazin-1-il)etanona;

$N^*4^*$ -ciclopropil- $N^*2^*$ -(1,1-dioxo-2,3-dihidro-1*H*-1lambda\*6\*-benzo[*d*]isotiazol-6-il)-uro[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diamina;

6-(4-ciclopropilamino-furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-1,1-dioxo-1,2-dihidro-1lambda\*6\*-benzo[*d*]isotiazol-3-ona;

4-(4-(ciclobutilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)bencensulfonamida;

$N4$ -ciclopropil- $N2$ -(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diamina;

(1*R*,2*S*)-2-(2-(4-sulfamoilfenilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-4-ilamino)ciclopentancarboxamida;

6-(4-(ciclopropilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-3,4-dihidroquinolin-2(1*H*)-ona;

(1*R*,2*R*,3*S*,4*S*)-3-(2-(4-sulfamoilfenilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-4-ilamino)biciclo[2.2.1]hept-5-en-2-carboxamida;

$N4$ -((1*R*,3*S*)-3-aminociclopentil)- $N2$ -(3-metil-1*H*-indazol-6-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diamina;

$N4$ -((1*S*,3*R*)-3-aminociclopentil)- $N2$ -(3-metil-1*H*-indazol-6-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diamina;

2,2-dimetil-6-(4-(metilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona;

6-(4-(isopropilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-2,2-dimetil-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona;

7-(4-(ciclopropilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-3,4-dihidroquinolin-2(1*H*)-ona;

7-(4-(ciclopropilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-3-metil-3,4-dihidroquinolin-2(1*H*)-ona;

*N*2-(3-metil-1*H*-indazol-6-il)-*N*4-(4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indazol-6-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diamina;

*N*4-(3,3-difluorociclobutil)-*N*2-(3-metil-1*H*-indazol-6-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diamina;

*N*4-(3,3-difluorociclobutil)-*N*2-(3-metil-1*H*-indazol-6-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diamina;

*N*4-ciclobutil-*N*2-(3-metil-1*H*-indazol-6-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diamina;

7-(4-(ciclobutilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-3,4-dihidroquinolin-2(1*H*)-ona;

6-(4-(ciclobutilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-3,3-dimetilindolin-2-ona;

7-(4-(ciclobutilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-3,3-dimetil-3,4-dihidroquinolin-2(1*H*)-ona;

7-(4-(ciclobutilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-3-metil-3,4-dihidroquinolin-2(1*H*)-ona;

7-(4-(isobutilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-3,4-dihidroquinolin-2(1*H*)-ona;

*N*2-(3-metil-1*H*-indazol-6-il)-*N*4-propilfuro[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diamina;

7-(4-(propilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-3,4-dihidroquinolin-

2(1*H*)-ona;

3,3-dimetil-7-(4-(propilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-3,4-dihidroquinolin-2(1*H*)-ona;

8-(4-(propilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-4,5-dihidro-1*H*-benzo[*b*]azepin-2(3*H*)-ona;

2-metil-2-(4-(4-(propilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)fenil)propanonitrilo;

7-(4-(isobutilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-3,3-dimetil-3,4-dihidroquinolin-2(1*H*)-ona;

8-(4-(isobutilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-4,5-dihidro-1*H*-benzo[*b*]azepin-2(3*H*)-ona;

2-(4-(4-(isobutilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)fenil)-2-metilpropanonitrilo;

*N*-(4-(4-(ciclobutilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)fenil)-*N*-metilacetamida;

*N*-(4-(4-(ciclobutilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)fenil)butiramida;

*N*2-(3-cloro-4-morfolinofenil)-*N*4-ciclobutilfuro[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diamina;

*N*4-ciclobutil-*N*2-(1*H*-indazol-6-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diamina;

*N*-(4-(4-(ciclopropilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)fenil)-*N*-metilacetamida;

6-(4-(ciclobutilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-3,4-dihidroquinolin-2(1*H*)-ona;

*N*4-ciclopropil-*N*2-(4-(piperazin-1-il)fenil)furo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diamina;

*N*4-ciclobutil-*N*2-(4-(piperazin-1-il)fenil)furo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diamina;

6-(4-(ciclobutilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-2,2-dimetil-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona;

6-(4-(ciclopropilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona;

*N*4-ciclopropil-*N*2-(1-metil-1*H*-indazol-5-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diamina;

4-(4-(ciclopropilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-*N*-(3-metoxipropil)benzamida;

4-(4-(ciclopropilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-*N*-(3-metoxipropil)bencensulfonamida;

2,2-dimetil-6-(4-(2,2,2-trifluoroetilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona;

*N*4-ciclopropil-*N*2-(1-metil-1*H*-indazol-6-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diamina;

*N*2-(3-cloro-4-morfolinofenil)-*N*4-(2,2,2-trifluoroetil)furo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diamina;

*N*-(4-(4-(1*H*-indazol-6-ilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)fenil)butiramida;

*N*4-ciclopropil-*N*2-(1*H*-indol-6-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diamina;

*N*4-(3-aminopropil)-*N*2-(1*H*-indazol-6-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diamina;

*N*4-(4-aminobutil)-*N*2-(1*H*-indazol-6-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diamina;

*N*4-ciclopropil-*N*2-(1*H*-indazol-5-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diamina;

*N*4-ciclopropil-*N*2-(1-isopropil-1*H*-indazol-5-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diamina;

6-(4-(ciclopropilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-2*H*-

benzo[*b*][1,4]tiazin-3(4*H*)-ona;

*N*4-ciclopropil-*N*2-(4-morfolinofenil)furo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diamina;

6-(4-(ciclopropilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)benzo[*d*]oxazol-2(3*H*)-ona;

5-(4-(ciclopropilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-1*H*-

benzo[*d*]imidazol-2(3*H*)-ona;

5-(4-(ciclopropilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-2,3-dihidro-1*H*-

inden-1-ona;

*N*-(3-(4-(ciclopropilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)fenil)acetamida;

3-(4-(ciclopropilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)bencensulfonamida;

5-(4-(ciclopropilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)benzo[*d*]oxazol-2(3*H*)-ona;

6-(4-(ciclopropilmetilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-2,2-dimetil-2*H*-

benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona;

6-(4-(ciclopropilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-2,2-dimetil-2*H*-

pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona;

6-(4-(ciclopropilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)indolin-2-ona;

(3-(4-(ciclopropilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)fenil)metanol;

*N*4-ciclopropil-*N*2-(6-morfolinopiridin-3-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diamina;

6-(4-(ciclopropilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-2,2-dimetil-2*H*-

benzo[*b*][1,4]tiazin-3(4*H*)-ona;

*N*4-ciclopropil-*N*2-(4-(tiomorfolina 1,1 dióxido)fenil)furo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diamina;

*N*2-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-il)-*N*4-ciclopropilfuro[3,2-*d*]pirimidin-2,4-

diamina;

*N*4-ciclopropil-*N*2-(3-fluoro-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)furo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diamina;

7-(4-(ciclopropilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-4-metilquinolin-2(1*H*)-ona;

7-(4-(ciclopropilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)quinolin-2(1*H*)-ona;

2,2-dimetil-6-(4-(1-metilciclopropilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona;

6-(4-(1-(idrossimetil)ciclopropilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-2,2-dimetil-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona;

6-(4-(etilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-2,2-dimetil-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona;

6-(4-(ciclopropilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-2,2-difluoro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona;

7-(4-(ciclopropilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-3,3-dimetil-3,4-dihidroquinolin-2(1*H*)-ona;

2-(4-(4-(ciclopropilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)fenil)-2-metilpropanonitrilo;

*N*4-ciclopropil-*N*2-(1,2,3,4-tetraidrossiquinolin-6-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diamina;

*N*4-ciclopropil-*N*2-(4-isopropoxifenil)furo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diamina;

*N*4-ciclopropil-*N*2-(2-metilbenzo[*d*]tiazol-6-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diamina;

*N*4-ciclopropil-*N*2-(2-metilquinolin-6-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diamina;

*N*4-ciclopropil-*N*2-(4-isopropoksi-3-metilfenil)furo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diamina;

*N*2-(3-cloro-4-isopropoxifenil)-*N*4-ciclopropilfuro[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diamina;

*N*4-ciclopropil-*N*2-(3-fluoro-4-isopropoxifenil)furo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diamina;  
 7-(4-(ciclopropilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-3-(hidroximetil)quinolin-  
 2(1*H*)-ona;  
*N*4-ciclopropil-*N*2-(2,2-dimetilcroman-6-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diamina;  
 7-(4-(ciclopropilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-2*H*-cromen-2-ona;  
*N*4-ciclopropil-*N*2-(2,3-dihidrobenczo[*b*][1,4]dioxin-6-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-  
 diamina;  
*N*2-(benzo[*d*]oxazol-6-il)-*N*4-ciclopropilfuro[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diamina;  
*N*2-(4-(2*H*-1,2,3-triazol-2-il)fenil)-*N*4-ciclopropilfuro[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diamina;  
 7-(4-(ciclopropilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-4,5-dihidro-1*H*-  
 benzo[*b*]azepin-2(3*H*)-ona;  
 1-(7-(4-(ciclopropilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-4,5-dihidro-1*H*-  
 benzo[*d*]azepin-3(2*H*)-il)etanona;  
*N*4-ciclopropil-*N*4-metil-*N*2-(3-metil-1*H*-indazol-6-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-  
 diamina;  
 (diexo)-3-(2-(2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-6-  
 ilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-4-ilamino)biciclo[2.2.1]hept-5-en-2-carboxamida;  
 (diexo)-3-(2-(3,3-dimetil-2-oxoindolin-6-ilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-4-  
 ilamino)biciclo[2.2.1]hept-5-en-2-carboxamida;  
 (diexo)-3-(2-(3-metil-1*H*-indazol-6-ilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-4-  
 ilamino)biciclo[2.2.1]hept-5-en-2-carboxamida;  
 6,6'-(furo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diilbis(azanediil))bis(2,2-dimetil-2*H*-  
 benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona);  
 (diexo)-3-(2-(2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-6-  
 ilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-4-ilamino)biciclo[2.2.1]heptan-2-carboxamida;

6-(4-(tert-butilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-2,2-dimetil-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona;

6-(4-(dietilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-2,2-dimetil-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona;

6-(4-(isobutilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-3,3-dimetilindolin-2-on;

3,3-dimetil-6-(4-(propilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)indolin-2-on;

8-(4-(ciclopropilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-4,5-dihidro-1*H*-benzo[*b*]azepin-2(3*H*)-ona;

*N*4-ciclopropil-*N*2-(4-fluoro-3-metil-1*H*-indazol-6-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diamina;

*N*4-ciclopropil-*N*2-(4-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)fenil)furo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diamina;

*N*2-(4-(1*H*-imidazol-1-il)fenil)-*N*4-ciclopropilfuro[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diamina;

6-(4-(ciclopropiletinil)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-3,3-dimetilindolin-2-on;

*N*2-(benzo[*d*]isoxazol-6-il)-*N*4-ciclopropilfuro[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diamina;

7-(4-(ciclopropilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-3-metilquinolin-2(1*H*)-ona;

6-(4-(ciclopropilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-2,2-dimetil-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona;

6-(4-(ciclobutilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona;

6-(4-(ciclopropilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-3,3-dimetilindolin-2-on;

3,3-dimetil-6-(4-(2-metilciclopropilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)indolin-2-on;

*N*2-(3-metil-1*H*-indazol-6-il)-*N*4-(piridin-3-ilmetil)furo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diamina;

6-(4-(2,2-difluoroetilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-3,3-dimetilindolin-2-



ona;

*N*4-(2,2-difluoroetil)-*N*2-(3-metil-1*H*-indazol-6-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diamina;

6-(4-(ciclopropilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-*N,N*-dimetil-1*H*-indazol-3-carboxamida;

4-(4-(ciclopropilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)benzonitrilo;

*N*4-ciclopropil-*N*2-(4-metoxifenil)furo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diamina;

(6-(4-(ciclopropilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-1*H*-indazol-3-

il)(morfolino)metanona;

6-(4-(ciclopropilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-*N*-(2-hidroxietil)-1*H*-

indazol-3-carboxamida;

2-(4-(4-(ciclopropilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)fenil)acetonnitrilo;

4-(4-(ciclopropilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-*N*-(piridin-2-

il)bencensulfonamida;

*N*4-ciclopropil-*N*2-(4-(piridin-4-il)fenil)furo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diamina;

8-(4-ciclobutoxifuro[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-4,5-dihidro-1*H*-benzo[*b*]azepin-

2(3*H*)-ona;

4-ciclobutoxi-*N*-(3-metil-1*H*-indazol-6-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-amina;

7-(4-ciclobutoxifuro[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-3,4-dihidroquinolin-2(1*H*)-ona;

*N*4-alil-*N*2-(quinolin-4-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diamina;

6-(4-(piperidin-4-ilmetilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-2*H*-

benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona;

*N*-(4-(4-(piperidin-4-ilmetilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)fenil)butiramida;

*N*4-ciclopropil-*N*2-(isoquinolin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diamina;

*N*2-(1*H*-indazol-6-il)-*N*4-(piperidin-4-ilmetil)furo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diamina;

*N*4-ciclopropil-*N*2-(1-metil-1*H*-indazol-3-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diamina;

*N*4-ciclopropil-*N*2-(imidazo[1,2-*a*]piridin-3-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diamina;  
 6-(4-(piperidin-4-ilmetilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-3,4-dihidroquinolin-  
 2(1*H*)-ona;  
 2,2-dimetil-6-(4-(piperidin-4-ilmetilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-2*H*-  
 benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona;  
*N*-metil-*N*-(4-(4-(piperidin-4-ilmetilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-  
 ilamino)fenil)acetamida;  
*N*4-ciclopropil-*N*2-(isoquinolin-4-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diamina;  
*N*4-ciclopropil-*N*2-(quinolin-4-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diamina;  
 1-(4-(4-(4-((1*H*-imidazol-2-il)metilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-  
 ilamino)fenil)piperazin-1-il)etanona;  
*N*4-ciclopropil-*N*2-(2-metil-2*H*-indazol-6-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diamina;  
*N*4-ciclopropil-*N*2-(3-metil-1*H*-indazol-5-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diamina;  
*N*4-(3-amino-2,2-dimetilpropil)-*N*2-(1*H*-indazol-6-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-  
 diamina;  
*N*4-((1*r*,4*r*)-4-aminociclohexil)-*N*2-(3-metil-1*H*-indazol-6-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-  
 2,4-diamina;  
 (*R*)-*N*2-(3-metil-1*H*-indazol-6-il)-*N*4-(piperidin-3-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-  
 diamina;  
*N*2-(3-metil-1*H*-indazol-6-il)-*N*4-(oxetan-3-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diamina;  
 6-(4-(ciclopropilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-4-metil-2*H*-  
 benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona;  
*N*4-ciclopropil-*N*2-(3-(piridin-4-il)fenil)furo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diamina;  
 2,2-dimetil-6-(4-(piperidin-3-ilmetilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-2*H*-  
 benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona;

*N*4-ciclopropil-*N*2-(3-morfolinofenil)furo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diamina;

(*S*)-*N*2-(3-metil-1*H*-indazol-6-il)-*N*4-(piperidin-3-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diamina;

*N*4-ciclopropil-*N*2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diamina;

*N*-(4-(4-(ciclopropilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-2-metoxifenil)-2-morfolinoacetamida; o

6-(4-(ciclopropilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona.

En una vigesimotercera forma de realización la invención provee un compuesto de acuerdo con la decimoséptima forma de realización donde  $R^1$  es  $N(R^a)(R^b)$ , o  $-OR^b$ ; donde

$R^a$  es H o  $(C_1-C_6)$ alquilo opcionalmente sustituido; y

$R^b$  es  $(C_1-C_6)$ alquilo opcionalmente sustituido,  $(C_3-C_6)$ cicloalquilo opcionalmente sustituido,  $(C_5-C_{12})$ cicloalquilo saturado o parcialmente insaturado en puente opcionalmente sustituido, o  $(C_1-C_{10})$ heteroarilo opcionalmente sustituido.

En una vigesimocuarta forma de realización la invención provee un compuesto de acuerdo con la vigesimotercera forma de realización donde

$R^a$  es H; y

$R^b$  es  $(C_1-C_6)$ alquilo opcionalmente sustituido, ciclopropilo opcionalmente sustituido, ciclobutilo opcionalmente sustituido, biciclo[2.2.1]heptenilo opcionalmente sustituido, biciclo[2.2.1]heptanilo opcionalmente sustituido, o indazolilo opcionalmente sustituido.

En una vigesimoquinta forma de realización la invención provee un compuesto de acuerdo con la vigesimocuarta forma de realización donde Y es benzo[*b*]azepinilo opcionalmente sustituido, benzo[*b*][1,4]oxazinilo opcionalmente sustituido,

benzo[*b*][1,4]tiazinilo opcionalmente sustituido, benzo[*c*]tiofenilo opcionalmente sustituido, dihidroquinolinilo opcionalmente sustituido, indazolilo opcionalmente sustituido, indolinilo opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido, quinolinilo opcionalmente sustituido, o tetrahidroisoquinolinilo opcionalmente sustituido. En una vigesimosexta forma de realización la invención provee un compuesto de acuerdo con la vigesimoquinta forma de realización donde Z es H, -CN, -C(O)N(H)-ciclopropilo opcionalmente sustituido, -C(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alquilo opcionalmente sustituido, -N(H)C(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alquilo opcionalmente sustituido, -S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alquilo opcionalmente sustituido, morfolinilo opcionalmente sustituido, piperazinilo opcionalmente sustituido, -CH<sub>2</sub>-morfolinilo opcionalmente sustituido, o piridinilo sustituido opcionalmente.

En una vigesimoséptima forma de realización la invención provee un compuesto de acuerdo con la vigesimosexta forma de realización donde el compuesto es

*N*4-ciclopropil-*N*2-(3-metil-1*H*-indazol-6-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diamina;

*N*4-ciclopropil-*N*2-(3-(piridin-4-il)-1*H*-indazol-6-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diamina;

6-(4-(ciclopropilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-1*H*-indazol-3-carbonitrilo;

*N*-ciclopropil-6-(4-(ciclopropilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-1*H*-indazol-3-carboxamida;

*N*4-ciclopropil-*N*2-(4-metil-1*H*-indazol-6-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diamina;

*N*2-(1*H*-indazol-6-il)-*N*4-(2,2,2-trifluoroetil)furo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-

diamina;

(S)-7-(4-(ciclopropilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-3-metil-3,4-dihidroquinolin-2(1*H*)-ona;

(R)-7-(4-(ciclopropilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-3-metil-3,4-dihidroquinolin-2(1*H*)-ona;

2,2,2-trifluoroacetato de *N*4-ciclopropil-*N*2-(1*H*-indazol-6-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diamina;

*N*2-(3-cloro-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-*N*4-ciclopropilfuro[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diamina;

*N*2-(3-cloro-4-morfolinofenil)-*N*4-ciclopropilfuro[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diamina;

4-(4-(ciclopropilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)bencensulfonamida;  
bis(2,2,2-trifluoroacetato) de 4-(4-(ciclopropilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)bencensulfonamida;

*N*\*4\*-ciclopropil-*N*\*2\*-(2,2-dioxo-2,3-dihidro-1*H*-2lambda\*6\*-benzo[*c*]tiofen-5-il)-furo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diamina;

2,2,2-trifluoroacetato de *N*4-ciclopropil-*N*2-(1*H*-indazol-6-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diamina;

(1*R*,2*R*,3*S*,4*S*)-3-(2-(4-sulfamoilfenilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-4-ilamino)biciclo[2.2.1]hept-5-en-2-carboxamida;

7-(4-(ciclopropilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-3,4-dihidroquinolin-2(1*H*)-ona;

7-(4-(ciclopropilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-3-metil-3,4-dihidroquinolin-2(1*H*)-ona;

*N*4-ciclobutil-*N*2-(3-metil-1*H*-indazol-6-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diamina;

7-(4-(ciclobutilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-3,4-dihidroquinolin-2(1*H*)-ona;

6-(4-(ciclobutilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-3,3-dimetilindolin-2-ona;

7-(4-(ciclobutilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-3-metil-3,4-dihidroquinolin-2(1*H*)-ona;

*N*2-(3-metil-1*H*-indazol-6-il)-*N*4-propilfuro[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diamina;

7-(4-(propilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-3,4-dihidroquinolin-2(1*H*)-ona;

2-metil-2-(4-(4-(propilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)fenil)propanonitrilo;

*N*2-(3-cloro-4-morfolinofenil)-*N*4-ciclobutilfuro[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diamina;

*N*4-ciclobutil-*N*2-(1*H*-indazol-6-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diamina;

*N*-(4-(4-(4-(aminometil)piperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)fenil)-*N*-metilacetamida;

6-(4-(ciclobutilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-2,2-dimetil-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona;

6-(4-(ciclopropilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona;

*N*4-ciclopropil-*N*2-(1-metil-1*H*-indazol-5-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diamina;

*N*2-(3-cloro-4-morfolinofenil)-*N*4-(2,2,2-trifluoroetil)furo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diamina;

*N*-(4-(4-(1*H*-indazol-6-ilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-

ilamino)fenil)butiramida;

*N*4-(4-aminobutil)-*N*2-(1*H*-indazol-6-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diamina;

6-(4-(ciclopropilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-2*H*-

benzo[*b*][1,4]tiazin-3(4*H*)-ona;

7-(4-(ciclopropilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-4-metilquinolin-

2(1*H*)-ona;

7-(4-(ciclopropilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)quinolin-2(1*H*)-ona;

6-(4-(etilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-2,2-dimetil-2*H*-

benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona;

6-(4-(ciclopropilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-2,2-difluoro-2*H*-

benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona;

7-(4-(ciclopropilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-3,3-dimetil-3,4-

dihidroquinolin-2(1*H*)-ona;

2-(4-(4-(ciclopropilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)fenil)-2-

metilpropanonitrilo;

2-(4-(4-(ciclopropilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)fenil)-2-

metilpropanonitrilo;

7-(4-(ciclopropilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-3-

(hidroximetil)quinolin-2(1*H*)-ona;

7-(4-(ciclopropilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-2*H*-cromen-2-ona;

7-(4-(ciclopropilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-4,5-dihidro-1*H*-

benzo[*b*]azepin-2(3*H*)-ona;

1-(7-(4-(ciclopropilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-4,5-dihidro-1*H*-

benzo[*d*]azepin-3(2*H*)-il)etanona;

(diexo)-3-(2-(3,3-dimetil-2-oxoindolin-6-ilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-4-

ilamino)biciclo[2.2.1]hept-5-en-2-carboxamida;

(diexo)-3-(2-(3-metil-1*H*-indazol-6-ilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-4-

ilamino)biciclo[2.2.1]hept-5-en-2-carboxamida;

6,6'-(furo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diilbis(azanediil))bis(2,2-dimetil-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona);

acetato de (diexo)-3-(2-(2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-6-ilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-4-ilamino)biciclo[2.2.1]heptan-2-carboxamida;

6-(4-(isobutilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-3,3-dimetilindolin-2-ona;

3,3-dimetil-6-(4-(propilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)indolin-2-ona;  
8-(4-(ciclopropilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-4,5-dihidro-1*H*-benzo[*b*]azepin-2(3*H*)-ona;

*N*4-ciclopropil-*N*2-(4-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)fenil)furo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diamina;

*N*2-(benzo[*d*]isoxazol-6-il)-*N*4-ciclopropilfuro[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diamina;  
7-(4-(ciclopropilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-3-metilquinolin-2(1*H*)-ona;

6-(4-(ciclopropilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-2,2-dimetil-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona;

6-(4-(ciclopropilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-3,3-dimetilindolin-2-ona;

3,3-dimetil-6-(4-(2-metilciclopropilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)indolin-2-ona;

6-(4-(2,2-difluoroetilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-3,3-



dimetilindolin-2-ona;

*N*4-(2,2-difluoroetil)-*N*2-(3-metil-1*H*-indazol-6-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diamina;

6-(4-(ciclopropilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-*N,N*-dimetil-1*H*-indazol-3-carboxamida;

(6-(4-(ciclopropilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-1*H*-indazol-3-il)(morfolino)metanona;

2-(4-(4-(ciclopropilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)fenil)acetonitrilo;

8-(4-ciclobutoxifuro[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-4,5-dihidro-1*H*-benzo[*b*]azepin-2(3*H*)-ona;

4-ciclobutoxi-*N*-(3-metil-1*H*-indazol-6-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-amina; o

7-(4-ciclobutoxifuro[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-3,4-dihidroquinolin-2(1*H*)-ona.

En una vigésimo séptima forma de realización, en la invención se provee un método para tratar un paciente que padece una afección que está mediada por la actividad de una proteína quinasa, donde dicho método comprende el paso de administrarle al paciente una cantidad eficaz para el uso terapéutico de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las formas de realización precedentes o de una sal, una prodroga o un metabolito con actividad biológica farmacéuticamente aceptable de éste.

De acuerdo con una vigésimo octava forma de realización, en la invención se provee un método de acuerdo con la vigésimo séptima forma de realización, donde la proteína quinasa se selecciona del grupo que consiste en las quinasas Jak1, Jak2, Jak3, Tyk2, KDR, Flt-3, CDK2, CDK4, TANK, Trk, FAK, Abl, Bcr-Abl, cMet, b-RAF, FGFR3, c-kit, PDGF-R, Syk, PKC y Aurora.

De acuerdo con una vigésimo novena forma de realización, en la invención se provee

un método de acuerdo con la vigésimo séptima forma de realización, donde la afección se selecciona entre el cáncer, los trastornos cardiovasculares, los trastornos que afectan el sistema nervioso central, los trastornos inmunes, las afecciones oculares, la artritis reumática, las reacciones de hipersensibilidad, los trastornos caracterizados por movimientos hiperquinéticos, la neumonitis con hipersensibilidad, la hipertensión, los trastornos caracterizados por movimientos hipoquinéticos, los aneurismas aórticos o periféricos, los trastornos en el eje del hipotálamo, la pituitaria y las glándulas adrenales, las disecciones aórticas, la hipertensión arterial, la arteriosclerosis, las fístulas arteriovenosas, la ataxia, las degeneraciones espinocerebelares, la miositis provocada por estreptococos, las lesiones estructurales en el cerebelo, la panencefalitis esclerosante subaguda, los síncope, la sífilis en el sistema cardiovascular, la anafilaxis sistémica, el síndrome inflamatorio sistémico, la artritis reumática sistémica de inicio juvenil, la ALL asociada a las células T o a FAB, la telangiectasia, la tromboangitis obliterante, el rechazo de transplantes, el trauma/las hemorragias, las reacciones de hipersensibilidad del tipo III, la hipersensibilidad del tipo IV, la angina inestable, la uremia, la urosepsis, la urticaria, las venas varicosas, la vasculitis, las enfermedades de las venas, la trombosis venosa, la fibrilación ventricular, las infecciones virales y fúngicas, la encefalitis viral/la meningitis aséptica, el síndrome asociado a la encefalitis viral, el síndrome de Wernicke-Korsakoff, la enfermedad de Wilson, el rechazo de xenoinjertos de cualquier órgano o tejido, el rechazo de transplantes de corazón, la hemacromatosis, los trastornos asociados a la hemodiálisis, el síndrome urémico hemolítico/la púrpura trombocitopénica trombótica, las hemorragias, la fibrosis pulmonar idiopática, la citotoxicidad mediada por anticuerpos, la astenia, la atrofia muscular espinal infantil, la inflamación de la aorta, la influenza A, los trastornos provocados por la exposición a radiación ionizante, la

iridociclitis/la uveítis/la neuritis óptica, las afecciones relacionadas con la diabetes, la anemia con células en hoz, la inflamación crónica, la glomerulonefritis, el rechazo de injertos, la enfermedad de Lyme, la enfermedad de von Hippel Lindau, la enfermedad de Paget, la fibrosis, la sarcoidosis, la cirrosis, la tiroiditis, el síndrome de hiperviscosidad, la enfermedad de Osler-Weber-Rendu, la enfermedad pulmonar oclusiva crónica, el edema posterior a una quemadura, el trauma, los trastornos provocados por la radiación, la hipoxia, la isquemia, el síndrome de hiperestimulación ovárica, el síndrome posterior a la perfusión, el síndrome posterior al bombeo, el síndrome de cardiotomía posterior a un infarto de miocardio, la endometriosis, la hipertensión pulmonar, el hemangioma infantil, las infecciones de herpes simple, el herpes zoster, los trastornos provocados por el virus de la inmunodeficiencia humana, los trastornos provocados por parapoxvirus o por protozoos, la toxoplasmosis, la parálisis supranuclear progresiva, la hipertensión pulmonar primaria, los trastornos provocados por las terapias con radiación, el fenómeno de Raynaud, la enfermedad de Raynaud, la enfermedad de Refsum, la corea senil, la demencia senil del tipo de los cuerpos de Lewy, el shock, el rechazo de aloinjertos de piel, el síndrome de los cambios en la piel, la vitritis, la restenosis, los accidentes cerebrovasculares isquémicos, las enfermedades alérgicas, la dermatitis, el escleroderma, la enfermedad del injerto contra el huésped, el rechazo de trasplantes de órganos (que incluye, sin limitaciones, el rechazo de trasplantes de médula ósea o de órganos sólidos), las enfermedades inmunes agudas o crónicas asociadas al trasplante de órganos, la sarcoidosis, la coagulación intravascular diseminada, la enfermedad de Kawasaki, el síndrome nefrótico, el síndrome de fatiga crónica, la granulomatosis de Wegener, la púrpura de Henoch-Schoenlein, la vasculitis microscópica de los riñones, la hepatitis activa crónica, el choque séptico, el síndrome de choque tóxico, el síndrome de sepsis,

la caquexia, las enfermedades infecciosas, las enfermedades provocadas por parásitos, el síndrome de inmunodeficiencia adquirida, la mielitis transversal aguda, la corea de Huntington, los accidentes cerebrovasculares, la cirrosis biliar primaria, la anemia hemolítica, la enfermedad de Addison, la enfermedad de Addison idiopática, la deficiencia poliglandular esporádica del tipo I y la deficiencia poliglandular del tipo II, el síndrome de Schmidt, el síndrome de dificultad respiratoria en adultos (agudo), la alopecia, la alopecia areata, la artropatía seronegativa, la artropatía, la enfermedad de Reiter, la artropatía psoriática, la artropatía asociada a la colitis ulcerosa, la sinovitis enteropática, la artropatía asociada a *Chlamydia*, a *Yersinia* o a *Salmonella*, las enfermedades ateromatosas/la arteriosclerosis, la alergia atópica, la enfermedad bulbosa autoinmune, el pénfigo vulgar, el pénfigo foliáceo, el penfigoide, la enfermedad lineal provocada por la IgA, la anemia hemolítica autoinmune, la anemia hemolítica positiva de Coombs, la anemia perniciosa adquirida, la anemia perniciosa juvenil, los trastornos vasculares periféricos, la peritonitis, la anemia perniciosa, la encefalitis miálgica/la enfermedad de Royal Free, la candidiasis mucocutánea crónica, la arteritis de las células gigantes, la hepatitis esclerosante primaria, la hepatitis autoinmune criptogénica, las enfermedades relacionadas con la inmunodeficiencia adquirida, la hepatitis A, la hepatitis B, la hepatitis C, las arritmias en el haz de His, las infecciones del VIH/la neuropatía asociada al VIH, la inmunodeficiencia variada común (la hipogammaglobulinemia variable común), la cardiomiopatía dilatada, la infertilidad femenina, la insuficiencia ovárica, la insuficiencia ovárica prematura, la enfermedad pulmonar fibrótica, la curación crónica de heridas, la alveolitis fibrosante criptogénica, la enfermedad pulmonar intersticial posterior a una inflamación, la neumonitis intersticial, la neumocistis, la neumonía, las enfermedades del tejido conectivo asociadas a las enfermedades pulmonares intersticiales, las enfermedades mixtas del tejido conectivo,

las enfermedades asociadas a los pulmones, la esclerosis sistémica asociada a las enfermedades pulmonares intersticiales, la artritis reumática asociada a las enfermedades pulmonares intersticiales, el lupus eritematoso sistémico asociado a las enfermedades pulmonares, la dermatomiositis/polimiositis asociada a las enfermedades pulmonares, la enfermedad de Sjögren asociada a las enfermedades pulmonares, la espondilitis anquilosante asociada a las enfermedades pulmonares, la enfermedad pulmonar vasculítica difusa, la hemosiderosis asociada a las enfermedades pulmonares, las enfermedades pulmonares intersticiales asociadas a las drogas, la fibrosis provocada por radiación, la bronquiolitis obliterante, la neumonía eosinofílica crónica, las enfermedades pulmonares caracterizadas por la infiltración de linfocitos, las enfermedades pulmonares intersticiales posteriores a las infecciones, la artritis gotosa, la hepatitis autoinmune, la hepatitis autoinmune del tipo 1 (la hepatitis autoinmune clásica o lupoide), la hepatitis autoinmune del tipo 2 (la hepatitis con anticuerpos anti-LKM), la hipoglucemia debida a una reacción autoinmune, la resistencia a la insulina del tipo B con acanthosis nigricans, el hipoparatiroidismo, las enfermedades inmunes agudas asociadas al transplante de órganos, las enfermedades inmunes crónicas asociadas al transplante de órganos, la colangitis esclerosante primaria, la psoriasis del tipo 1, la psoriasis del tipo 2, la leucopenia idiopática, la neutropenia autoinmune, las enfermedades renales asociadas a la NOS, la glomerulonefritis, la vasculitis microscópica de los riñones, el lupus eritematoso discoide, la infertilidad masculina idiopática o NOS, la autoinmunidad en el esperma, la esclerosis múltiple (de cualquier subtipo), la oftalmia simpática, la hipertensión pulmonar secundaria de una enfermedad del tejido conectivo, el dolor agudo y crónico (las diversas formas del dolor), el síndrome de Goodpasture, las manifestaciones pulmonares de la poliarteritis nodosa, la fiebre reumática aguda, la espondilitis

reumática, la enfermedad de Still, la esclerosis sistémica, el síndrome de Sjögren, la enfermedad de Takayasu/la arteritis, la trombocitopenia autoinmune, la toxicidad, el rechazo de transplantes, las enfermedades relacionadas con una vascularización inapropiada, por ejemplo, la retinopatía de la premadurez, la neovascularización coroidal debida a la degeneración macular relacionada con la edad, los hemangiomas infantiles en el ser humano, el edema cerebral, las lesiones pulmonares agudas, el síndrome de dificultad respiratoria en adultos (ARDS), los trastornos proliferativos, tales como la restenosis, los trastornos fibróticos, tales como la cirrosis hepática y la aterosclerosis, los trastornos asociados a la proliferación de las células mesangiales, tales como la nefropatía diabética, la nefrosclerosis maligna, los síndromes de microangiopatía trombótica, las glomerulopatías, la angiogénesis colateral en el miocardio, en la arteria coronaria o en el cerebro, la angiogénesis en los miembros isquémicos, la lesión por isquemia/reperfusión, las enfermedades relacionadas con las úlceras pépticas provocadas por *Helicobacter*, los trastornos de angiogénesis inducidos por virus, la preeclampsia, la menometrorragia, la fiebre del rasguño de gato, la rubeosis, el glaucoma neovascular, las retinopatías, tales como las que están asociadas a la retinopatía diabética, la retinopatía de la premadurez o la degeneración macular relacionada con la edad; adicionalmente, los compuestos mencionados pueden usarse como agentes activos contra trastornos hiperproliferativos, tales como la hiperplasia de la tiroides (especialmente la enfermedad de Grave) y los quistes, tales como la hipervascularidad del estroma del ovario característica del síndrome de los ovarios poliquísticos, es decir, el síndrome de Stein-Leventhal, y las enfermedades poliquísticas de los riñones, ya que en estas enfermedades tiene lugar la proliferación de células de los vasos sanguíneos para posibilitar el crecimiento y/o las metástasis.

De acuerdo con una trigésima forma de realización, en la invención se provee un

método de acuerdo con la vigésimo novena forma de realización, donde el cáncer es un tumor sólido, un sarcoma, un fibrosarcoma, un osteoma, un melanoma, un retinoblastoma, un rabdomiosarcoma, un glioblastoma, un neuroblastoma, un teratocarcinoma, un tumor malingo hematopoyético, un ascite maligno, el sarcoma de Kaposi, la enfermedad de Hodgkin, un linfoma, un mieloma, una leucemia, un cáncer hematopoyético o un tumor maligno.

De acuerdo con una trigésimo primera forma de realización, en la invención se provee un método de acuerdo con la vigésimo novena forma de realización, donde el trastorno cardiovascular es el infarto de miocardio agudo, el síndrome coronario agudo, la insuficiencia cardíaca crónica, el infarto de miocardio, la aterosclerosis, la miocarditis viral, el rechazo de aloinjertos cardíacos, una enfermedad en una válvula cardíaca, la oclusión vascular, la enfermedad obstructiva de la carótida, la taquicardia caracterizada por un QRS regular angosto, la hipertensión renovascular, la cardiomiopatía restrictiva o la disfunción cardíaca asociada a la sepsis.

De acuerdo con una trigésimo segunda forma de realización, en la invención se provee un método de acuerdo con la vigésimo novena forma de realización, donde el trastorno que afecta el sistema nervioso central es la meningitis provocada por meningococos, la enfermedad de Alzheimer o la enfermedad de Parkinson.

De acuerdo con una trigésimo tercera forma de realización, en la invención se provee un método de acuerdo con la vigésimo novena forma de realización, donde el trastorno inmune es la artritis reumática, el asma, el asma alérgico, la osteoartritis, la artritis juvenil, la artritis reumática juvenil, la espondilitis anquilosante, la psoriasis, la artritis psoriática, la enfermedad de Crohn, la colitis ulcerosa o la enfermedad intestinal inflamatoria.

De acuerdo con una trigésimo cuarta forma de realización, en la invención se provee

un método de acuerdo con la vigésimo novena forma de realización, donde la afección ocular es el edema ocular o macular, la enfermedad neovascular ocular, la escleritis, la queratotomía radial, la uveítis, la miopía, las cavidades ópticas, el desprendimiento crónico de la retina, las complicaciones posteriores a los tratamientos con láser, la conjuntivitis, la enfermedad de Stargardt, la enfermedad de Eale, la retinopatía o la degeneración macular.

De acuerdo con una trigésimo quinta forma de realización, en la invención se provee un método de acuerdo con la vigésimo novena forma de realización, donde la afección relacionada con la diabetes es la diabetes mellitus no insulino dependiente, el glaucoma, la retinopatía diabética, la diabetes, la diabetes mellitus, la diabetes mellitus insulino dependiente o la microangiopatía.

De acuerdo con una trigésimo sexta forma de realización, en la invención se provee una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) y un vehículo o un excipiente farmacéuticamente aceptable.

### **DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION**

Las proteína quinasas son una clase amplia y diversa que abarca más de 500 enzimas, que incluye oncogenes, receptores de factores de crecimiento, intermediarios en la transducción de señales, quinasas relacionadas con la apoptosis y quinasas dependientes de ciclinas. Son responsables de la transferencia de un grupo fosfato desde un residuo de un aminoácido de tirosina, de serina o de treonina específico y se clasifican en términos generales como quinasas de tirosina o de serina/treonina, en función de la especificidad que presentan por el sustrato.

La tirosina quinasa del bazo (Syk) es una tirosina quinasa no receptora de 72 kDa que opera como un regulador fundamental de la señalización en la mayoría de las células hematopoyéticas. Su homólogo más cercano es la proteína asociada a zeta 70 (ZAP-



70). Al igual que ZAP-70, una proteína Syk completa comprende dos dominios con SH2 hacia el extremo N. Estos dominios le confieren a Syk la capacidad de unirse a los motivos de activación de los receptores inmunes di-fosforilados que están basados en la tirosina (ITAM), los cuales se hallan en la porción intercelular de una variedad de receptores que participan en la regulación inmune. Una vez que ocurre la activación y el reclutamiento hasta los receptores inmunes, Syk fosforila una variedad de proteínas celulares, que incluyen el conector para el activador de las células T (LAT), el conector para las células B (BLNK), Vav, la tirosina quinasa de Bruton, Gab, Bcap, la proteína de los leucocitos 76 que contiene un dominio de SH2 (SLP-76) y la fosfolipasa Cy.

En las células B, Syk participa esencialmente en el inicio de la señalización para los receptores de las células B (BCR), que da como resultado el desarrollo y la supervivencia de los linfocitos B en la médula ósea y en la periferia (Cheng et al. 1995, *Nature* 378:3003; Turner et al. 1995 *Nature* 378:298). Una vez que se une a los ITAM en los BCR que presentan dos fosforilaciones en las cadenas Igα/β, Syk es activada por la quinasa Lyn, que pertenece a la familia Src. Los efectos posteriores de la activación de los BCR abarcan la modificación del flujo de  $\text{Ca}^{2+}$ , la activación de las proteínas que son activadas por mitógenos (MAP) por parte de las quinasas y la activación de Akt. La señalización a través de los BCR es crítica para el desarrollo y la supervivencia de los linfocitos B en la médula ósea y en la periferia.

En los mastocitos y en los basófilos, Syk es un componente importante de la señalización mediada por FcεR1, cuyos efectos de activación ulteriores incluyen la desgranulación, la liberación de citoquinas, tales como el factor de necrosis tumoral α y la interleuquina 6, y la liberación de mediadores lipídicos, tales como LTC4 (Costello et al. 1996 *Oncogene* 13:2595). De manera similar, la señalización mediada por Syk y la tirosina es activada por el entrecruzamiento con antígenos del tipo de la IgG, lo cual

tiene lugar a través de los receptores Fc $\gamma$  que están presentes en los macrófagos, en los neutrófilos y en las células dendríticas (Kiefer et al. 1998 *Mol. Cell Biol.* 18: 4209; Sedlik et al. 2003 *J. Immun.* 170:846). En los macrófagos, se cree que la actividad de la Syk regula la fagocitosis de los antígenos extraños (y propios) opsonizados a través de los Fc $\gamma$ R. Además, Syk es importante para la presentación de los antígenos y para la maduración de las células dendríticas. Se ha propuesto la posibilidad de que Syk participe en la maduración de los osteoclastos y en la señalización del receptor DAP12 en los tipos de células que participan en el metabolismo de los huesos. Pueden hallarse revisiones de estos descubrimientos en *Expert Opin. Invest. Drugs*, 2004, 13(7), 743, y en *Expert Opin. Invest. Drugs*, 2008, 17(5), 641.

Entonces, la inhibición de Syk constituye un abordaje para afectar múltiples tipos celulares que participan en la inflamación, y podría predecirse su utilidad en la terapia de las enfermedades autoinmunes, tales como la artritis reumática, el asma, el lupus eritematoso sistémico (SLE) y la esclerosis múltiple.

La familia de las Jak quinasas (Jak1, Jak2, Jak3 y Tyk2) son tirosina quinasas citoplasmáticas que se asocian con los receptores de citoquina unidos a membrana. La unión de las citoquinas a sus receptores inician la activación de la Jak quinasa mediante procesos de trans y autofosforilación. Las Jak quinasas activadas fosforilan residuos sobre los receptores de citoquinas creando sitios de unión a fosfotirosina para proteínas que contienen al dominio SH2, tales como los factores de los transductores de señales y activadores de transcritos (STAT) y otros reguladores de señales de transducción tales como las proteínas supresoras de la señalización de citoquinas (SOCS) y fosfatasas SHIP. La activación de los factores STAT mediante este proceso conduce a su dimerización, traslocación nuclear y nueva transcripción de ARNm lo que da como resultado la expresión de proliferación de inmunocitos y factores de sobrevivencia.

así como citoquinas, quimioquinas y moléculas adicionales que facilitan el tráfico celular (véase *Journal of Immunology*, 2007, 178, pág. 2623). Las Jak quinasas transducen las señales para muchas familias de citoquinas diferentes y por ende podrían cumplir funciones en enfermedades con patologías ampliamente diferentes, incluyendo, pero en un sentido no limitativo, los siguientes ejemplos. Ambas señalizaciones Jak1 y Jak3 controlan las denominadas citoquinas de cadena gamma común (IL2, IL4, IL7, IL9, IL15 y IL21), por ende se podría predecir que una inhibición simultánea de Jak1 o Jak3 afectaría enfermedades mediadas por Th1, tal como artritis reumatoidea a través del bloqueo de la señalización de IL2, IL7 e IL15. Las enfermedades mediadas por Th2, tal como asma o dermatitis atópica, a través del bloqueo de la señalización de IL4 e IL9. Jak1 y Tyk2 intervienen en la señalización de IL13 (véase *Int. Immunity*, 2000, 12, pág. 1499). Por ende, también se podría prever que el bloqueo de ellas tendría un efecto terapéutico en el asma. Se cree también que estas dos quinasas intervienen en la señalización de interferón de Tipo I; por ello se predice que su bloqueo podría reducir la severidad de la lupus eritematoso sistémico (SLE). Tyk2 y Jak2 intervienen en la señalización de IL12 e IL23.

Jak2 también es activada en una amplia variedad de tipos de cáncer en humanos, tales como cáncer de próstata, colon, ovario y mama, melanoma, leucemia y otras formas malignas hematopoyéticas. Además, se ha identificado que la mutación puntual somática del gen de Jak2 está altamente asociada con los trastornos mieloproliferativos (MPD) clásicos y menos frecuentemente en otros trastornos mieloides. La activación constitutiva de la actividad de Jak2 también es causada por traslocación cromosómica en las formas malignas hematopoyéticas. Por consiguiente, resulta deseable identificar compuestos de moléculas pequeñas que inhiban, regulen y/o modulen la transducción de señales de las quinasas, en particular de Jak2, como

un medio para tratar o prevenir enfermedades y condiciones asociadas con distintos tipos de cáncer.

La familia de proteína quinasas C es un grupo de serina/treonina quinasas que comprende doce isoenzimas relacionadas. Sus miembros están codificados por diferentes genes y se subclasifican de acuerdo con sus requerimientos de activación. Las enzimas clásicas (cPKC) requieren de diacilglicerol (DAG), fosfatidilserina (PS) y calcio para su activación. Las nuevas PKC (nPKC) requieren de DAG y PS pero no son dependientes de calcio. Las PKC atípicas (aPKC) no requieren de calcio o ni DAG. PKCtheta es un miembro de la subfamilia nPKC (Baier, G., *et al.*, *J. Biol. Chem.*, 1993, 268, 4997). Tiene un patrón de expresión restringido, observado predominantemente en linfocitos T y músculo esquelético (Mischak, H. *et al.*, *FEBS Lett.*, 1993, 326, pág. 51), con alguna expresión en mastocitos (Liu, Y. *et al.*, *J. Leukoc. Biol.*, 2001, 69, pág. 831) y células endoteliales (Mattila, P. *et al.*, *Life Sci.*, 1994, 55, pág. 1253).

Con la activación de los linfocitos T, se forma un complejo de activación supramolecular (SMAC) en el sitio de contacto entre el linfocito T y la célula presentadora de antígenos (APC). PKCtheta es la única isoforma de PKC localizada en el SMAC (Monks, C. *et al.*, *Nature*, 1997, 385, 83), lo cual lo ubica en la cercanía de otras enzimas de señalización que intervienen en los procesos de activación de linfocitos T.

En otro estudio (Baier-Bitterlich, G. *et al.*, *Mol. Cell. Biol.*, 1996, 16, 842) se confirmó el rol de PKCtheta en la activación de AP-1, un factor de transcripción importante en la activación del gen de la IL-2. En linfocitos T no estimulados, la PKCtheta constitutivamente activa estimuló la actividad de AP-1 en tanto en células con expresión PKCtheta negativa dominante, no hubo inducción de actividad de AP-1 luego de la activación por PMA.

Se ha demostrado asimismo que los ratones deficientes en PKC $\theta$  mostraron deterioro en la inflamación pulmonar y la hipersensibilidad de las vías respiratorias (AHR) en un modelo de asma en murinos dependientes de Th2, sin defectos en la depuración viral y la función citotóxica de linfocitos T dependiente de Th1 (Berg-Brown, N.N. *et al.*, *J. Exp. Med.*, 2004, 199, pág. 743; Marsland, B.J. *et al.*, *J. Exp. Med.*, 2004, 200, pág. 181).

También existe evidencia que PKC $\theta$  participa en la respuesta mediada por el receptor de IgE (Fc $\epsilon$ RI) en mastocitos (Liu, Y. *et al.*, *J. Leukoc. Biol.*, 2001, 69, pág. 831).

Los estudios citados precedentemente y otros estudios confirman el rol crítico de PKC $\theta$  en la activación de linfocitos T y en la señalización de mastocitos (MC). Por lo tanto, sería un gran beneficio terapéutico contar con un inhibidor de PKC $\theta$  en el tratamiento de trastornos inmunológicos y otras enfermedades mediadas por una inapropiada activación de linfocitos T y señalización de MC.

Se ha encontrado que muchas de las quinasas, ya sea una tirosina quinasa de receptor o no receptor o una serina/treonina (S/T) quinas están relacionadas con las vías de señalización celular relacionadas con numerosas condiciones patogénicas, incluyendo inmunomodulación, inflamación o trastornos proliferativos, tal como cáncer. Muchas enfermedades autoinmunes y enfermedades asociadas se han relacionado con una inflamación crónica, así como las respuestas agudas, se han ligado con la producción o actividad excesiva o no regulada de una o más citoquinas.

Los compuestos de la invención también son de utilidad en el tratamiento de trastornos cardiovasculares, tales como infarto de miocardio agudo, síndrome coronario agudo, insuficiencia cardíaca crónica, infarto de miocardio, aterosclerosis, miocarditis viral, rechazo de aloinjertos cardíacos y disfunción cardíaca asociada a sepsis. Aún más, los

compuestos de la presente invención también son de utilidad para el tratamiento de trastornos del sistema nervioso central, tales como meningitis meningocócica, mal de Alzheimer y mal de Parkinson.

Los compuestos de la invención también son de utilidad en el tratamiento de artritis reumatoide, asma, asma alérgica, osteoartritis, artritis juvenil, artritis reumatoide juvenil, espondilitis anquilosante, una condición ocular, un cáncer, un tumor sólido, un sarcoma, fibrosarcoma, osteoma, melanoma, retinoblastoma, un rabdomiosarcoma, glioblastoma, neuroblastoma, teratocarcinoma, reacciones de hipersensibilidad, trastornos de movimientos hiperquinéticos, neumonitis de hipersensibilidad, hipertensión, trastornos de movimientos hipoquinéticos, aneurismas aórticos y periféricos, evaluación del eje hipotalámico-pituitario-adrenal, disección de aorta, hipertensión arterial, arteriosclerosis, fístula arteriovenosa, ataxia, degeneraciones espinocerebelosas, miositis estreptocócica, lesiones estructurales del cerebelo, panencefalitis esclerosante subaguda, síncope, sífilis del sistema cardiovascular, anafilaxis sistémica, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, artritis reumatoide juvenil de inicio sistémico, ALL de linfocitos T o FAB, telangiectasia, tromboangitis obliterans, trasplantes, traumatismo/hemorragia, reacciones de hipersensibilidad de tipo III, hipersensibilidad de tipo IV, angina inestable, uremia, urosepsis, urticaria, enfermedades de las válvulas cardíacas, venas varicosas, vasculitis, enfermedades venosas, trombosis venosa, fibrilación ventricular, infecciones virales y fúngicas, encefalitis viral/meningitis aséptica, síndrome hemofagocítico asociado a procesos vitales, síndrome de Wernicke-Korsakoff, enfermedad de Wilson, rechazo de xenoinjertos de cualquier órgano o tejido, rechazo de trasplante de corazón, hemacromatosis, hemodiálisis, síndrome urémico hemolítico/púrpura trombocitopénica trombolítica, hemorragia, fibrosis pulmonar idiopática, citotoxicidad mediada por

anticuerpos, astenia, atrofia muscular espinal infantil, inflamación de la aorta, influenza A, exposición a radiación ionizante, iridociclitis/uveítis/neuritis óptica, atrofia muscular espinal juvenil, linfoma, mieloma, leucemia, ascites maligno, distintos tipos de cáncer hematopoyéticos, condiciones diabéticas tales como diabetes mellitus insulino-dependiente, glaucoma, retinopatía diabética o microangiopatía, anemia falciforme, inflamación crónica, glomerulonefritis, rechazo de injertos, enfermedad de Lyme, enfermedad de von Hippel Lindau, penfigoide, enfermedad de Paget, fibrosis, sarcoidosis, cirrosis, tiroiditis, síndrome de hiperviscosidad, enfermedad de Osler-Weber-Rendu, enfermedad pulmonar oclusiva crónica, asma, edema después de quemaduras, traumatismo, radiación, golpes, hipoxia, isquemia, síndrome de hiperestimulación ovárica, síndrome post perfusión, síndrome post bombeo, síndrome de cardiectomía post-MI, preclampsia, menometrorragia, endometriosis, hipertensión pulmonar, hemangioma infantil, infección por Herpes simplex, Herpes zoster, virus de inmunodeficiencia humana, parapoxvirus, protozoa o toxoplasmosis, parálisis supranuclear progresiva, hipertensión pulmonar primaria, terapia por radiación, fenómeno de Raynaud, enfermedad de Raynaud, enfermedad de Refsum, taquicardia de QRS estrecho regular, hipertensión renovascular, cardiomiopatía restrictiva, sarcoma, corea senil, demencia senil de tipo cuerpos de Lewy, shock, aloinjerto de piel, síndrome de cambios de piel, edema ocular o macular, enfermedad neovascular ocular, escleritis, queratotomía radial, uveítis, vitritis, miopía, huecos ópticos, desprendimiento crónico de retina, complicaciones del tratamiento post-láser, conjuntivitis, enfermedad de Stargardt, enfermedad de Eales, retinopatía, degeneración macular, restenosis, isquemia/daño por reperfusión, golpe isquémico, oclusión vascular, enfermedad obstructiva carotídea, colitis ulcerante, enfermedad de intestino inflamatorio, diabetes, diabetes mellitus, diabetes mellitus insulino

dependiente, enfermedades alérgicas, dermatitis, escleroderma, enfermedad injerto versus huésped, rechazo de trasplante de órganos (incluyendo, pero en un sentido no limitativo, médula ósea y rechazo de órganos sólidos), enfermedad inmune aguda o crónica asociada con trasplante de órganos, sarcoidosis, coagulación intravascular diseminada, enfermedad de Kawasaki, síndrome nefrótico, síndrome de fatiga crónica, granulomatosis de Wegener, púrpura de Henoch-Schoenlein, vasculitis microscópica de los riñones, hepatitis activa crónica, shock séptico, síndrome shock tóxico, síndrome séptico, caquexia, enfermedades infecciosas, enfermedades parasitarias, síndrome de inmunodeficiencia adquirida, mielitis transversa aguda, corea de Huntington, lesiones, cirrosis biliar primaria, anemia hemolítica, formas malignas, enfermedad de Addison, enfermedad de Addison idiopática, enfermedad de Addison esporádica, deficiencia poliglandular tipo I y deficiencia poliglandular tipo II, síndrome de Schmidt, síndrome de dificultad respiratoria de adultos (agudo), alopecia, alopecia areata, artropatía seronegativa, artropatía, enfermedad de Reiter, artropatía psoriática, artropatía colítica ulcerosa, sinovitis enteropática, artropatía asociada a clamidia, yersinia y salmonella, enfermedad ateromatosa/arteriosclerosis, alergia atópica, enfermedad bullosa autoinmune, pénfigo vulgar, pénfigo foliácea, pénfigoide, enfermedad IgA lineal, anemia hemolítica autoinmune, anemia hemolítica Coombs positiva, anemia perniciosa adquirida, anemia perniciosa juvenil, trastornos vasculares periféricos, peritonitis, anemia perniciosa, encefalitis miálgica/enfermedad *Royal Free*, candidiasis crónica mucocutánea, arteritis de células gigantes, hepatitis primaria esclerosante, hepatitis criptogénica autoinmune, enfermedad/síndrome de inmunodeficiencia adquirida, enfermedades relacionadas con la inmunodeficiencia adquirida, hepatitis A, hepatitis B, hepatitis C, arritmias del haz de His, infección HIV/neuropatía HIV, inmunodeficiencia variada común (hipogammaglobulinemia



variable común), cardiomiopatía dilatada, esterilidad femenina, insuficiencia ovárica, insuficiencia ovárica prematura, enfermedad fibrótica pulmonar, cicatrización crónica de lesiones, alveolitis fibrosante criptogénica, enfermedad pulmonar intersticial post-inflamatoria, neumonitis intersticial, neumonía por *Pneumocystis carinii*, neumonía, enfermedad pulmonar intersticial asociada con enfermedad del tejido conectivo, enfermedad de tejido conectivo mixto, enfermedad pulmonar asociada, enfermedad pulmonar intersticial asociada con esclerosis sistémica, enfermedad pulmonar intersticial asociada con artritis reumatoidea, enfermedad pulmonar asociada con lupus eritematoso sistémico, enfermedad pulmonar asociada con dermatomiositis/polimiositis, enfermedad pulmonar asociada con enfermedad de Sjögren, enfermedad pulmonar asociada con espondilitis anquilosante, enfermedad pulmonar vasculítica difusa, enfermedad pulmonar asociada con hemosiderosis, enfermedad pulmonar intersticial inducida por drogas, fibrosis por radiación, bronquiolitis obliterans, neumonía eosinofílica crónica, enfermedad pulmonar linfocítica infiltrante, enfermedad pulmonar intersticial postinfecciosa, artritis gotosa, hepatitis autoinmune, hepatitis autoinmune de tipo-1 (hepatitis autoinmune clásica o lupoide), hepatitis autoinmune de tipo-2 (hepatitis con anticuerpo anti-LKM), hipoglucemia mediada por enfermedad autoinmune, resistencia a insulina de tipo B con Acanthosis nigricans, hipoparatiroidismo, enfermedad inmune aguda asociada con el trasplante de órganos, enfermedad inmune crónica asociada con el trasplante de órganos, osteoartritis, colangitis esclerosante primaria, psoriasis de tipo 1, psoriasis de tipo 2, leucopenia idiopática, neutropenia autoinmune, enfermedad renal NOS, glomerulonefritides, vasculitis microscópicas de los riñones, lupus eritematoso discoide, esterilidad masculina idiopática o NOS, autoinmunidad del espermatozoide, esclerosis múltiple (todos los subtipos), oftalmía simpática, hipertensión pulmonar

secundaria a enfermedad del tejido conectivo, dolor agudo y crónico (diferentes formas de dolor), síndrome de Goodpastur, manifestación pulmonar de poliarteritis nodosa, fiebre reumática aguda, espondilitis reumatoide, enfermedad de Still, esclerosis sistémica, síndrome de Sjögren, enfermedad de Takayasu/arteritis, trombocitopenia autoinmune, toxicidad, transplantes y enfermedades que comprenden una vascularización inapropiada por ejemplo una retinopatía diabética, retinopatía del prematuro, neovascularización coroide debido a degeneración macular relacionada con la edad y hemangiomas infantiles en seres humanos. Además, dichos compuestos pueden ser útiles en el tratamiento de trastornos tales como, edema, ascitis, efusiones y exudados, que incluyen por ejemplo edema macular, edema cerebral, lesión pulmonar aguda, síndrome de dificultad respiratoria en adultos (ARDS), trastornos proliferativos tales como restenosis, trastornos fibróticos tales como cirrosis hepática y aterosclerosis, trastornos proliferativos de las células mesangiales tales como nefropatía diabética, nefroesclerosis maligna, síndromes de microangiopatía trombótica y glomerulopatías, angiogénesis de miocardio, colaterales cerebrales y coronarios, angiogénesis isquémica de las extremidades, isquemia/lesión por reperfusión, enfermedades de úlcera péptica relacionadas con *Helicobacter*, trastornos angiogénicos inducidos viralmente, preeclampsia, menometrorragia, fiebre por arañazo de gato, rubeosis, glaucoma neovascular y retinopatías tales como aquellas que se asocian con retinopatía diabética, retinopatía en prematuros o degeneración macular relacionada con la edad. Además, estos compuestos se pueden usar como agentes activos contra trastornos hiperproliferativos tales como hiperplasia de tiroides (en especial la enfermedad de Grave) y quistes (tales como hipervascularidad del estroma de ovario característico del síndrome de ovario poliquístico (síndrome de Stein-Leventhal) y la enfermedad de riñón poliquístico dado que dichas enfermedades

requieren de la proliferación de células de los vasos sanguíneos para su crecimiento y/o metástasis.

Los compuestos de la Fórmula (I) de la invención se pueden usar solos o en combinación con un agente adicional, por ejemplo, un agente terapéutico, donde el especialista puede seleccionar dicho agente adicional según el propósito que se le desea dar. Por ejemplo, el agente adicional puede ser un agente terapéutico reconocido en la técnica como de utilidad en el tratamiento de la enfermedad o condición que se está tratando con el compuesto de la presente invención. El agente adicional también puede ser un agente que confiere un atributo benéfico a la composición terapéutica por ejemplo, un agente que afecta la viscosidad de la composición.

También se debería comprender que las combinaciones que se van a incluir en la presente invención son aquellas combinaciones útiles para el propósito que se le desea dar. Los agentes que se indican más adelante se ofrecen a efectos ilustrativos y no en un sentido limitativo. Las combinaciones, que forman parte de esta invención, pueden comprender los compuestos de la presente invención y al menos un agente adicional seleccionado del listado que se ofrece más adelante. La combinación también puede incluir más de un agente adicional, por ejemplo, dos o tres agentes adicionales, si la combinación es tal que la composición que se forma puede llevar a cabo la función que se le ha destinado.

Las combinaciones preferidas son droga(s) antiinflamatoria(s) no esteroide(s) que también se denominan NSAIDS que incluyen drogas como el ibuprofeno. Otras combinaciones preferidas son los corticosteroides incluyendo prednisolona; los bien conocidos efectos secundarios del uso de esteroides se pueden reducir o aún eliminar disminuyendo la dosis requerida de esteroide cuando los pacientes son tratados con

una combinación que incluye los compuestos de esta invención. Los ejemplos no limitativos de agentes terapéuticos para la artritis reumatoide con los cuales se puede combinar un compuesto de la Fórmula (I) de la invención incluyen los siguientes: droga(s) antiinflamatoria(s) supresor(as) de citoquina (CSAID); anticuerpos contra otras citoquinas o factores de crecimiento humanos o antagonistas de los mismos, por ejemplo, TNF, LT, IL-1, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-12, IL-15, IL-16, IL-21, IL-23, interferones, EMAP-II, GM-CSF, FGF, MMP-13 y PDGF. Los compuestos de la invención se pueden combinar con anticuerpos contra moléculas de la superficie celular tales como CD2, CD3, CD4, CD8, CD25, CD28, CD30, CD40, CD45, CD69, CD80 (B7.1), CD86 (B7.2), CD90, CTLA o sus ligandos que incluyen CD154 (gp39 o CD40L).

Las combinaciones preferidas de agentes terapéuticos pueden interferir en diferentes puntos de la cascada autoinmune y la subsiguiente cascada inflamatoria; los ejemplos preferidos incluyen antagonistas de TNF como anticuerpos quiméricos, humanizados o humanos contra TNF, D2E7 (Patente de los EE.UU. N°: 6.090.382, HUMIRA™), CA2 (REMICADE™), SIMPONI™ (golimumab), CIMZIA™, ACTEMRA™, CDP 571 y receptores de TNF p55 o p75 solubles, derivados de los mismos (p75TNFR1gG (ENBREL™) o p55TNFR1gG (Lenercept), y también inhibidores de la enzima convertidora de TNF $\alpha$  (TACE); de manera similar, los inhibidores de IL-1 (inhibidores de la enzima convertidora de interleuquina-1, IL-1RA, etc.) pueden ser eficaces por la misma razón. Otras combinaciones preferidas incluyen la interleuquina 11. Aún otras combinaciones preferidas comprenden otros miembros clave de la respuesta autoinmune que pueden actuar en paralelo, de forma dependiente o conjuntamente con la función de IL-18; se prefieren especialmente los antagonistas de la IL-12 incluyendo anticuerpos contra IL-12 o receptores de IL-12 solubles o proteínas de

unión a IL-12. Se ha demostrado que IL-12 e IL-18 tienen funciones que se superponen pero diferentes y lo más eficaz sería el uso de una combinación de antagonistas para ambas. Aún otra combinación preferida comprende inhibidores anti-CD4 no supresores. Aún otras combinaciones preferidas incluyen antagonistas de la vía coestimulante de CD80 (B7.1) o de CD86 (B7.2), incluyendo anticuerpos, receptores solubles o ligandos antagonistas.

Un compuesto de la Fórmula (I) de la invención también se puede combinar con agentes, como por ejemplo metotrexato, 6-mercaptopurina, azatioprina, sulfasalazina, mesalazina, olsalazina, cloroquinina/hidroxiclороquina, penicilamina, aurotiomalato (intramuscular y oral), azatioprina, colchicina, corticosteroides (orales, inhalados y por inyección local), agonistas de los adrenorreceptores beta-2 (salbutamol, terbutalina, salmeterol), xantinas (teofilina, aminofilina), cromoglicato, nedocromilo, ketotifeno, ipratropio y oxitropio, ciclosporina, FK506, rapamicina, micofenolato de mofetilo, leflunomida, NSAID, por ejemplo, ibuprofeno, corticosteroides tales como la prednisolona, inhibidores de fosfodiesterasa, agonistas de adenosina, agentes antitrombóticos, inhibidores del complemento, agentes que interfieren con la señalización por citoquinas proinflamatorias tales como TNF $\alpha$  o IL-1 (por ejemplo, NIK, IKK, JAK1, JAK2, KAK3, p38 o MAP), inhibidores de la enzima convertidora de IL-1 $\beta$ , inhibidores de la señalización de linfocitos T tales como inhibidores de quinasa, inhibidores de metaloproteinasas, sulfasalazina, 6-mercaptopurinas, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, receptores solubles de citoquina y derivados de los mismos (por ejemplo receptores solubles de TNF p55 o p75 y los derivados p75TNFRlgG (Enbrel<sup>TM</sup> y p55TNFRlgG (Lenercept)), sIL-1RI, sIL-1RII, sIL-6R), citoquinas antiinflamatorias (por ejemplo IL-4, IL-10, IL-11, IL-13 y TGF $\beta$ ), celecoxib, ácido fólico, sulfato de hidroxiclороquina, rofecoxib, etanorcept, infliximab, naproxeno,

valdecoxib, sulfasalazina, metilprednisolona, meloxicam, acetato de metilprednisolona, tiomalato de sodio y oro, aspirina, triancinolona acetona, napsilato de propoxifeno/apap, folato, nabumetona, diclofenac, piroxicam, etodolac, diclofenac sódico, oxaprozina, oxicodona HCl, bitartrato de hidrocodona/apap, diclofenac sódico/misoprostol, fentanilo, anakinra, tramadol HCl, salsalato, sulindac, cianocobalamina/fa/piridoxina, acetaminofeno, alendronato sódico, prednisolona, sulfato de morfina, clorhidrato de lidocaína, indometacina, sulf de glucosamina/condroitina, amitriptilina HCl, sulfadiazina, oxicodona HCl/acetaminofeno, olopatadina HCl, misoprostol, naproxeno sódico, omeprazol, ciclofosfamida, rituximab, IL-1 TRAP, MRA, CTLA4-IG, IL-18 BP, anti-IL-12, anti-IL15, BIRB-796, SCIO-469, VX-702, AMG-548, VX-740, Roflumilast, IC-485, CDC-801, agonistas de S1P1 (tal como FTY720), inhibidores de la familia PKC (tales como ruboxistaurina o AEB-071) y Mesopram. Las combinaciones preferidas incluyen metotrexato o leflunomida y en los casos de una artritis reumatoide moderada o grave, ciclosporinas y anticuerpos anti-TNF como se indicó previamente.

Los ejemplos no limitativos de agentes terapéuticos para la enfermedad de intestino inflamatorio con los cuales se puede combinar un compuesto de la Fórmula (I) de la invención incluyen los que siguen: budenosida; factor de desarrollo epidérmico; corticosteroides; ciclosporina, sulfasalazina; aminosalicilatos; 6-mercaptopurina; azatioprina; metronidazol; inhibidores de lipooxigenasa; mesalamina; olsalazina; balsalazida; antioxidantes; inhibidores de tromboxano; antagonistas del receptor de IL-1; anticuerpos monoclonales anti-IL-1 $\beta$ ; anticuerpos monoclonales anti-IL-6; factores de crecimiento; inhibidores de elastasa; compuestos piridinil-imidazol; anticuerpos para otras citoquinas o factores de crecimiento humanos o antagonistas de los mismos, por ejemplo, TNF, LT, IL-1, IL-2, IL-6, IL-7, IL-8, IL-12, IL-15, IL-16, IL-23, EMAP-II, GM-

CSF, FGF, y PDGF; moléculas de la superficie celular tales como CD2, CD3, CD4, CD8, CD25, CD28, CD30, CD40, CD45, CD69, CD90 o sus ligandos; metotrexato; ciclosporina; FK506; rapamicina; micofenolato de mofetilo; leflunomida; NSAIDs, por ejemplo, ibuprofeno; corticosteroides tales como prednisolona; inhibidores de fosfodiesterasa; agonistas de adenosina; agentes antitrombóticos; inhibidores complementarios; agentes adrenérgicos; agentes que interfieren con la señalización por citoquinas proinflamatorias tales como TNF $\alpha$  o IL-1 (por ejemplo, inhibidores de quinasas NIK, IKK, p38 o MAP); inhibidores de la enzima convertidora de IL-1 $\beta$ ; inhibidores de la enzima convertidora de TNF $\alpha$ ; inhibidores de la señalización de células T tales como inhibidores de quinasa; inhibidores de metaloproteinasas; sulfasalazina; azatioprina; 6-mercaptopurinas; inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina; receptores solubles de citoquina y derivados de los mismos (por ejemplo, receptores solubles de TNF p55 o p75, sIL-1RI, sIL-1RII, sIL-6R) y citoquinas antiinflamatorias (por ejemplo, IL-4, IL-10, IL-11, IL-13 y TGF $\beta$ ). Los ejemplos preferidos de agentes terapéuticos para la enfermedad de Crohn con los cuales se pueden combinar un compuesto de la Fórmula (I) incluyen los siguientes: antagonistas de TNF, por ejemplo, anticuerpos anti-TNF, D2E7 (Patente de los EE.UU. N°: US 6.090.382 HUMIRA®), CA2 (REMICADE™), CDP 571, construcciones TNFR-Ig, inhibidores (p75TNFR-IgG (ENBREL™) y p55TNFR-IgG (Lenercept™)) e inhibidores de PDE4. Un compuesto de la Fórmula (I) se puede combinar con corticosteroides, por ejemplo, budenosida y dexametasona; sulfasalazina, ácido 5-aminosalicílico; olsalazina; y agentes que interfieren con la síntesis o la acción de las citoquinas proinflamatorias tales como IL-1, por ejemplo, inhibidores de la enzima convertidora de IL-1 $\beta$  y IL-1 $\alpha$ ; inhibidores de la señalización de células T, por ejemplo, 6-mercaptopurina; inhibidoras de tirosina quinasas; IL-11; mesalamina; prednisona;

azatioprina; mercaptopurina; infliximab; metilprednisolona succinato de sodio; difenoxilato/atrop sulfato; clorhidrato de loperamida; metotrexato; omeprazol; folato; ciprofloxacina/dextrosa-agua; hidrocodona bitartrato/apap; clorhidrato de tetraciclina; fluocinonida; metronidazol; timerosal/ácido bórico; colesetilamina/sacarosa; clorhidrato de ciprofloxacina; sulfato de hiosciamina; clorhidrato de meperidina; clorhidrato de midazolam; oxicodona HCl/acetaminofeno; clorhidrato de prometazina; fosfato de sodio; sulfametoxazol/trimetoprim; celecoxib; policarbófilo; napsilato de propoxifeno; hidrocortisona; multivitaminas; balsalazida disódico; fosfato de codeína/apap; colesevelam HCl; cianocobalamina; ácido fólico; levofloxacina; metilprednisolona; natalizumab e interferón-gamma.

Los ejemplos no limitativos de agentes terapéuticos para esclerosis múltiple con los cuales se pueden combinar un compuesto de la Fórmula (I) incluyen los siguientes: corticosteroides; prednisolona; metilprednisolona; azatioprina; ciclofosfamida; ciclosporina; metotrexato; 4-aminopiridina; tizanidina; interferón- $\beta$ 1a (Avonex®; Biogen); interferón- $\beta$ 1b (Betaseron®; Chiron/Berlex); interferón  $\alpha$ -n3 (Interferon Sciences/Fujimoto), interferón- $\alpha$  (Alfa Wassermann/J&J), interferón  $\beta$ 1A-IF (Serono/Inhale Therapeutics), Peg-interferón  $\alpha$  2b (Enzon/Schering-Plough), Copolímero 1 (Cop-1; Copaxone®; Teva Pharmaceutical Industries, Inc.); oxígeno hiperbárico; inmunoglobulina intravenosa; clabribine; anticuerpos para otras citoquinas o factores de crecimiento humanos o antagonistas de los mismos y sus receptores, por ejemplo, TNF, LT, IL-1, IL-2, IL-6, IL-7, IL-8, IL-12, IL-23, IL-15, IL-16, EMAP-II, GM-CSF, FGF y PDGF. Un compuesto de la Fórmula (I) puede combinarse con anticuerpos contra moléculas de la superficie celular, tales como CD2, CD3, CD4, CD8, CD19, CD20, CD25, CD28, CD30, CD40, CD45, CD69, CD80, CD86, CD90 o sus ligandos. Un compuesto de la Fórmula (I) también puede combinarse con agentes



tales como el metotrexato, la ciclosporina, FK506, la rapamicina, el micofenolato de mofetil, la leflunomida, un agonista de S1P1, los NSAID, por ejemplo, el ibuprofeno, los corticosteroides, tales como la prednisolona, los inhibidores de la fosfodiesterasa, los agonistas de la adenosina, los agentes antitrombóticos, los inhibidores del complemento, los agentes adrenérgicos, los agentes que interfieren con la señalización por citoquinas proinflamatorias, tales como  $\text{TNF}\alpha$  o IL-1 (por ejemplo, inhibidores de las quinasas NIK, IKK, p38 o MAP), los inhibidores de la enzima convertidora de IL-1 $\beta$ , inhibidores de TACE, los inhibidores de la señalización de las células T, tales como los inhibidores de quinasas, los inhibidores de metaloproteinasas, la sulfasalazina, la azatioprina, las 6-mercaptopurinas, los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, los receptores de citoquinas solubles, y sus derivados (por ejemplo, receptores de TNF p55 o p75 solubles, sIL-1RI, sIL-1RII, sIL-6R), y las citoquinas antiinflamatorias (por ejemplo, IL-4, IL-10, IL-13 y  $\text{TGF}\beta$ ).

Los ejemplos preferidos de agentes terapéuticos para esclerosis múltiple con los que se pueden combinar un compuesto de la Fórmula (I) para incluir interferón- $\beta$ , son por ejemplo, IFN $\beta$ 1a y IFN $\beta$ 1b; copaxone, corticosteroides, inhibidores de caspasa, por ejemplo inhibidores de caspasa-1, inhibidores de IL-1, inhibidores de TNF, y anticuerpos para los ligandos CD40 y CD80.

Un compuesto de la Fórmula (I) también se puede combinar con agentes, como por ejemplo alemtuzumab, dronabinol, daclizumab, mitoxantrona, clorhidrato de xaliprodeno, fampridina, glatiramer acetato, natalizumab, sinnabidol, a-inmunoquina NNSO3, ABR-215062, Anergix.MS, antagonistas del receptor de quimioquinas, BBR-2778, calagualina, CPI-1189, LEM (mitoxantrona encapsulada en liposomas), THC.CBD (agonista de cannabinoides), MBP-8298, mesopram (inhibidor de PDE4),

MNA-715, receptor del anticuerpo anti-IL-6, neurovax, pirfenidona allotrap 1258 (RDP-1258), sTNF-R1, talampanel, teriflunomide, TGF-beta2, tiplimotide, antagonistas de VLA-4 (por ejemplo, TR-14035, VLA4 Ultrahaler, Antegran-ELAN/Biogen), antagonistas de interferón gamma y agonistas de IL-4.

Los ejemplos no limitativos de agentes terapéuticos para espondilitis anquilosante con los cuales se puede combinar un compuesto de la Fórmula (I) incluyen los siguientes: ibuprofeno, diclofenac, misoprostol, naproxeno, meloxicam, indometacina, diclofenac, celecoxib, rofecoxib, sulfasalazina, metotrexato, azatioprina, minociclina, prednisona y anticuerpos anti-TNF, D2E7 (Patente de los EE.UU. N°: 6.090.382; HUMIRA™), CA2 (REMICADE™), CDP 571, construcciones de TNFR-Ig, (p75TNFRIgG (ENBREL™) y p55TNFRIgG (LENERCEPT™)

Los ejemplos no limitativos de agentes terapéuticos para asma con los cuales se puede combinar un compuesto de la Fórmula (I) incluyen los que siguen: albuterol, salmeterolflicasona, montelukast sódico, propionato de flicasona, budesonida, prednisona, xinafoato de salmeterol, clorhidrato de levalbuterol, sulfato de albuterol/ipratropio, prednisolona fosfato sódico, triamcinolona acetona, dipropionato de beclometasona, bromuro de ipratropio, azitromicina, acetato de pirbuterol, prednisolona, teofilina anhidra, metilprednisolona succinato sódico, claritromicina, zafirlukast, fumarato de formoterol, vacuna del virus de la influenza, metilprednisolona, amoxicilina trihidrato, funisolida, inyección por alergia, cromolin sódico, clorhidrato de fexofenadina, funisolida/mentol, amoxicilina/clavulanato, levofloxacina, dispositivo asistente de inhaladores, guaifenesina, dexametasona fosfato sódico, clorhidrato de moxifloxacina, doxiciclina hidrato, guaifenesina/d-metorfan, p-efedrina/cod/clorfenir, gatifloxacina, clorhidrato de cetirizina, furoato de mometasona, xinafoato de salmeterol, benzonatato, cefalexina, pe/hidrocodona/clorfenir, clorhidrato de

cetirizina/pseudoefedrina, fenilefrina/cod/prometazina, codeína/prometazina, cefprozil, dexametasona, guaifenesina/pseudoefedrina, clorfeniramina/hidrocodona, nedocromil sódico, sulfato de terbutalina, epinefrina, metilprednisolona, anticuerpo anti-IL-13 y sulfato de metaproterenol.

Los ejemplos no limitativos de agentes terapéuticos para COPD con los cuales se puede combinar un compuesto de la Fórmula (I) incluyen los que siguen: sulfato de albuterol/ipratropio, bromuro de ipratropio, salmeterol/futicasona, albuterol, xinafoato de salmeterol, propionato de fluticasona, prednisona, teofilina anhidra, metilprednisolona succinato sódico, montelukast sódico, budesonida, fumarato de formoterol, triamcinolona acetona, levofloxacina, guaifenesina, azitromicina, dipropionato de beclometasona, clorhidrato de levalbuterol, flunisolida, ceftriaxona sódica, amoxicilina trihidrato, gatifloxacina, zafirlukast, amoxicilina/clavulanato, flunisolida/mentol, clorfeniramina/hidrocodona, sulfato de metaproterenol, metilprednisolona, furoato de mometasona, p-efedrina/cod/clorfenir, acetato de pirbuterol, p-efedrina/loratadina, sulfato de terbutalina, bromuro de tiotropio, (R,R)-formoterol, TgAAT, cilomilast y rofumilast.

Los ejemplos no limitativos de agentes terapéuticos para HCV con los cuales se pueden combinar un compuesto de la Fórmula (I) incluyen los siguientes: interferón- $\alpha$ -2a, interferón- $\alpha$ -2b, interferón- $\alpha$  con1, interferón- $\alpha$ -n1, interferón- $\alpha$ -2a tratado con PEG, interferón- $\alpha$ -2b tratado con PEG, ribavirina, Peg-interferón alfa-2b + ribavirina, ácido ursodesoxicólico, ácido glicirrónico, timalfasina, Maxamina, VX-497 y cualquier compuesto que se utilice para tratar HCV con intervención con los siguientes objetivos: polimerasa del HCV, proteasa del HCV, helicasa del HCV e IRES del HCV (sitio de entrada interna del ribosoma).

Los ejemplos no limitativos de agentes terapéuticos para fibrosis pulmonar idiopática

con los cuales se puede combinar un compuesto de la Fórmula (I) incluyen los siguientes: prednisona, azatioprina, albuterol, colchicina, albuterol sulfato, digoxina, gamma interferón, metilprednisolona sod succ, lorazepam, furosemide, lisinopril, nitroglicerina, espironolactona, ciclofosfamida, bromuro de ipratropio, actinomicina d, alteplase, propionato de fluticasona, levofloxacina, metaproterenol sulfato, sulfato de morfina, oxycodona HCl, cloruro de potasio, triancinolona acetona, tacrolimus anhidro, calcio, interferón- $\alpha$ , metotrexato, micofenolato de mofetilo e interferón-gamma-1 $\beta$ .

Los ejemplos no limitativos de agentes terapéuticos para infarto de miocardio con los cuales se puede combinar un compuesto de la Fórmula (I) incluyen los que siguen: aspirina, nitroglicerina, tartrato de metoprolol, enoxaparina sódica, heparina sódica, bisulfato de clopidogrel, carvedilol, atenolol, sulfato de morfina, succinato de metoprolol, warfarina sódica, lisinopril, mononitrato de isosorbida, digoxina, furosemida, simvastatina, ranapril, tenecteplase, maleato de enalapril, torsemida, retavase, losartán potásica, clorhidrato de quinapril/mag carb, bumetanida, alteplase, enalaprilat, clorhidrato de amiodarona, clorhidrato de tirofiban m-hidrato, clorhidrato de diltiazem, captopril, irbesartán, valsartán, clorhidrato de propranolol, fosinopril sódico, clorhidrato de lidocaína, eptifibatida, cefazolina sódica, sulfato de atropina, ácido aminocaproico, espironolactona, interferón, clorhidrato de sotalol, cloruro de potasio, docusato sódico, clorhidrato de dobutamina, alprazolam, pravastatina sódica, atorvastatina cálcica, clorhidrato de midazolam, clorhidrato de meperidina, dinitrato de isosorbida, epinefrina, clorhidrato de dopamina, bivalirudina, rosuvastatina, ezetimibe/simvastatina, avasimibe, cariporida.

Los ejemplos no limitativos de agentes terapéuticos para psoriasis con los cuales se pueden combinar un compuesto de la Fórmula (I) incluyen los siguientes: calcipotrieno,

propionato de clobetasol, triancinolona acetonida, propionato de halobetasol, tazaroteno, metotrexato, fluocinonide, betametasona diprop aumentada, fluocinolona acetonida, acitretin, champú de alquitrán, valerato de betametasona, mometasona furoato, ketoconazol, pramoxine/fluocinolona, valerato de hidrocortisona, flurandrenolide, urea, betametasona, clobetasol propionato/emoll, propionato de fluticasona, azitromicina, hidrocortisona, fórmula humectante, ácido fólico, desonide, pimecrolimus, alquitrán de carbón, diacetato de diflorasona, etanorcept folato, ácido láctico, metoxsalen, hc/bismuto subgal/znox/resor, acetato de metilprednisolona, prednisona, pantalla solar, halcinonide, ácido salicílico, antralina, pivalato de clocortolona, extracto de carbón mineral, alquitrán de carbón/ácido salicílico, alquitrán de carbón/ácido salicílico/azufre, desoximetasona, diazepam, emoliente, fluocinonide/emoliente, aceite mineral/aceite de castor/na lact, aceite mineral/aceite de maní, petróleo/miristato de isopropilo, psoralen, ácido salicílico, jabón/tribromsalan, timerosal/ácido bórico, celecoxib, infliximab, ciclosporina, alefacept, efalizumab, tacrolimus, pimecrolimus, PUVA, UVB, sulfasalazina, ABT-874, D2E7 (Patente de los EE.UU. 6090382; HUMIRA<sup>TM</sup>), y ustekinumab.

Los ejemplos no limitativos de agentes terapéuticos para artritis psoriásica con los cuales se puede combinar un compuesto de la Fórmula (I) incluyen los siguientes: metotrexato, etanorcept, rofecoxib, celecoxib, ácido fólico, sulfasalazina, naproxeno, leflunomida, acetato de metilprednisolona, indometacina, sulfato de hidroxiclороquina, prednisona, sulindac, betametasona diprop aumentada, infliximab, metotrexato, folato, triancinolona acetonida, diclofenac, dimetilsulfóxido, piroxicam, diclofenac sódico, ketoprofeno, meloxicam, metilprednisolona, nabumetona, tolmetín sódico, calcipotrieno, ciclosporina, diclofenac sódico/misoprostol, fluocinonide, sulfato de glucosamina, tiomalato sódico de oro, hidrocodona bitartrato/apap, ibuprofeno,

risedronato sódico, sulfadiazina, tioguanina, valdecoxib, alefacept, D2E7 (Patente de los EE. UU. 6.090.382, HUMIRA<sup>TM</sup>) y efalizumab.

Los ejemplos no limitativos de agentes terapéuticos para restenosis con los cuales se puede combinar un compuesto de la Fórmula (I) incluyen los siguientes: sirolimus, paclitaxel, everolimus, tacrolimus, ABT-578, y acetaminofeno.

Los ejemplos no limitativos de agentes terapéuticos para ciática con los cuales se puede combinar un compuesto de la Fórmula (I) incluyen los siguientes: hidrocodona bitartrato/apap, rofecoxib, ciclobenzaprina HCl, metilprednisolona, naproxeno, ibuprofeno, oxicodona HCl/acetaminofeno, celecoxib, valdecoxib, acetato de metilprednisolona, prednisona, fosfato de codeína/apap, tramadol HCl/acetaminofeno, metaxalona, meloxicam, metocarbamol, clorhidrato de lidocaína, diclofenac sódico, gabapentin, dexametasona, carisoprodol, ketorolac trometamina, indometacina, acetaminofeno, diazepam, nabumetona, oxicodona HCl, tizanidina HCl, diclofenac sódico/misoprostol, napsilato de propoxifeno/apap, asa/oxico/oxicodona ter, ibuprofeno/hidrocodona bit, tramadol HCl, etodolac, propoxifeno HCl, amitriptilina HCl, carisoprodol/codeína fos/asa, sulfato de morfina, multivitaminas, naproxeno sódico, citrato de orfenadrina y temazepam.

Los ejemplos preferidos de agentes terapéuticos para SLE (Lupus) con los cuales se puede combinar un compuesto de la fórmula I incluyen los siguientes: NSAIDS, por ejemplo, diclofenac, naproxeno, ibuprofeno, piroxicam, indometacina; inhibidores de COX2, por ejemplo, celecoxib, rofecoxib, valdecoxib; anti-malaria, por ejemplo, hidroxiclороquina; esteroides, por ejemplo, prednisona, prednisolona, budenosida, dexametasona; citotóxicos, por ejemplo, azatioprina, ciclofosfamida, micofenolato de mofetilo, metotrexato; inhibidores de PDE4 o un inhibidor de la síntesis de purina, por ejemplo Cellcept®. Un compuesto de la Fórmula (I) también se puede combinar con

agentes tales como sulfasalazina, ácido 5-aminosalicílico, olsalazina, Imuran® y agentes que interfieren con la síntesis, producción o acción de citoquinas proinflamatorias tales como IL-1, por ejemplo, inhibidores de caspasa como inhibidores de la enzima convertidora de IL-1 $\beta$  y IL-1ra. Un compuesto de la Fórmula (I) también se puede usar con inhibidores de la señalización de células T, por ejemplo, inhibidores de tirosina quinasa; o moléculas dirigidas a moléculas de activación de células T, por ejemplo, CTLA-4-IgG o anticuerpos de la familia anti-B7, anticuerpos de la familia anti-PD-1. Un compuesto de la Fórmula (I) se puede combinar con IL-11 o anticuerpos anti-citoquina, por ejemplo, fonotolizumab (anticuerpo anti-IFN $\gamma$ ) o anticuerpos anti-receptor receptor, por ejemplo, anticuerpo anti-receptor de IL-6 y anticuerpos contra moléculas B de la superficie celular. Un compuesto de la Fórmula (I) también se puede usar con UP 394 (abetimus), agentes que reducen o inactivan las células B, por ejemplo, Rituximab (anticuerpo anti-CD20), linfofof-B (anticuerpo anti-B1yS), antagonistas de TNF, por ejemplo, anticuerpos anti-TNF, D2E7 (Patente de los EE. UU. 6.090.382; HUMIRA<sup>TM</sup>), CA2 (REMICADE<sup>TM</sup>), CDP 571, construcciones de TNFR-Ig, (p75TNFR-IgG (ENBREL<sup>TM</sup>) y p55TNFR-IgG (LENERCEPT<sup>TM</sup>)).

En la presente invención, se aplican las siguientes definiciones:

Una “cantidad eficaz para uso terapéutico” es una cantidad de un compuesto de la Fórmula (I) o una combinación de dos o más de dichos compuestos, que inhibe, total o parcialmente, el progreso de la condición o alivia, por lo menos parcialmente, uno o más síntomas de la condición. Una cantidad eficaz para uso terapéutico también puede ser una cantidad que sea eficaz para la profilaxis. La cantidad que es eficaz para uso terapéutico dependerá del tamaño y género del paciente, de la condición que se va a tratar, de la gravedad de la condición y del resultado buscado. Para un determinado paciente, la cantidad eficaz para uso terapéutico se puede determinar

usando métodos conocidos por los especialistas en la técnica.

Las “sales farmacéuticamente aceptables” se refieren a aquellas sales que retienen la eficacia biológica y las propiedades de las bases libres y que se obtienen por reacción con ácidos inorgánicos, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico y ácido fosfórico o ácidos orgánicos tales como ácido sulfónico, ácido carboxílico, ácido fosfórico orgánico, ácido metansulfónico, ácido etansulfónico, ácido p-toluensulfónico, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido succínico, ácido benzoico, ácido salicílico, ácido láctico, ácido tartárico (por ejemplo ácido (+) o (-)-tartárico o mezclas de los mismos), aminoácidos (por ejemplo aminoácidos (+) o (-) o mezclas de los mismos) y semejantes. Dichas sales se pueden preparar usando métodos conocidos por los especialistas en la técnica.

Ciertos compuestos de la Fórmula (I) que tienen sustituyentes de carácter ácido pueden existir como sales con bases farmacéuticamente aceptables. La presente invención incluye dichas sales. Los ejemplos de dichas sales incluyen sales de sodio, sales de potasio, sales de lisina y sales de arginina. Dichas sales se pueden preparar usando métodos conocidos por los especialistas en la técnica.

Ciertos compuestos de la Fórmula (I) y las sales de los mismos pueden existir en más de una forma cristalina y la presente invención incluye a cada forma cristalina y a las mezclas de las mismas.

Ciertos compuestos de la Fórmula (I) y las sales de los mismos también pueden existir en la forma de solvatos, por ejemplo hidratos, y la presente invención incluye a cada solvato y a las mezclas de los mismos.

Ciertos compuestos de la Fórmula (I) pueden contener uno o más centros quirales, y existen en diferentes formas ópticamente activas. Cuando los compuestos de la Fórmula (I) contienen un centro quiral, los compuestos existen en dos formas



enantiómericas y la presente invención incluye a ambos enantiómeros y a las mezclas de enantiómeros, como por ejemplo mezclas racémicas. Los enantiómeros se pueden resolver usando métodos conocidos por los especialistas en la técnica, por ejemplo por formación de sales diastereoisoméricas que se pueden separar, por ejemplo, por cristalización; formación de derivados o complejos diastereoisoméricos que se pueden separar, por ejemplo, por cristalización, cromatografía gas-líquido o de líquidos; reacción selectiva de un enantiómero con un reactivo específico para enantiómeros, por ejemplo esterificación enzimática; o cromatografía gas-líquido o de líquidos en un ambiente quiral, por ejemplo sobre un soporte quiral por ejemplo sílice con un ligando quiral unido o en presencia de un solvente quiral. Se podrá apreciar que cuando el enantiómero deseado es convertido en otra entidad química mediante uno de los procedimientos de separación descritos anteriormente, se requiere de un paso adicional para liberar la forma enantiomérica deseada. Como alternativa, se pueden sintetizar enantiómeros específicos por síntesis asimétrica usando reactivos, sustratos, catalizadores o solventes ópticamente activos, o convirtiendo un enantiómero en el otro mediante una transformación asimétrica.

Cuando un compuesto de la Fórmula (I) contiene más de un centro quiral, este puede existir en formas diastereoisoméricas. Los compuestos diastereoisoméricos se pueden separar usando métodos conocidos por los especialistas en la técnica, por ejemplo cromatografía o cristalización y los enantiómeros individuales se pueden separar según se describió anteriormente. La presente invención incluye a cada diastereoisómero de los compuestos de la Fórmula (I) y mezclas de los mismos.

Ciertos compuestos de la Fórmula (I) pueden existir en diferentes formas tautoméricas o como diferentes isómeros geométricos, y la presente invención incluye cada tautómero y/o isómero geométrico de los compuestos de la Fórmula (I) y mezclas de

los mismos.

Ciertos compuestos de la Fórmula (I) pueden existir en diferentes formas conformacionales estables que pueden ser separables. La asimetría torsional debida a una rotación restringida alrededor de una unión simple asimétrica, por ejemplo debido al impedimento estérico o tensión en el anillo, puede permitir la separación de los diferentes conformeros. La presente invención incluye cada isómero conformacional de los compuestos de la Fórmula (I) y mezclas de los mismos.

Ciertos compuestos de la Fórmula (I) pueden existir en una forma dipolar y la presente invención incluye cada forma dipolar de los compuestos de la Fórmula (I) y mezclas de las mismas.

Según se usa en la presente, el término “profármaco” se refiere a un agente que es convertido *in vivo* en la droga principal mediante algún proceso químico fisiológico (por ejemplo, al llevar un profármaco al pH fisiológico se convierte a la forma de droga deseada). Los profármacos a menudo son de utilidad porque, en algunas situaciones, pueden ser más fáciles de administrar que la droga principal. Por ejemplo, las mismas pueden estar biodisponibles para una administración por vía oral, en tanto la droga principal no lo está. El profármaco también puede tener una mayor solubilidad en composiciones farmacológicas que la droga principal. Un ejemplo, sin limitaciones, de un profármaco podría ser un compuesto de la presente invención donde se administra como un éster (el “profármaco”) para facilitar la transmisión a través de una membrana celular donde la solubilidad en agua no es beneficiosa, pero luego se hidroliza metabólicamente al ácido carboxílico una vez que alcanza el interior de la célula donde la solubilidad en agua es beneficiosa

Los profármacos tienen muchas propiedades útiles. Por ejemplo, un profármaco puede ser más soluble en agua que la droga definitiva, facilitando de esa manera la

administración intravenosa de la droga. Un profármaco también puede tener un mayor nivel de biodisponibilidad oral que la droga definitiva. Después de la administración, el profármaco es clivada enzimática o químicamente para administrar la droga definitiva en la sangre o tejido.

Algunos profármacos liberan, luego del clivaje, el correspondiente ácido libre, y dichos residuos formadores de ésteres hidrolizables de los compuestos de esta invención incluyen, pero en un sentido no limitativo, sustituyentes de ácido carboxílico en donde el hidrógeno libre es reemplazado por (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alquilo, (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)alcanoiloximetilo, (C<sub>4</sub>-C<sub>9</sub>)1-(alcanoiloxi)etilo, 1-metil-1-(alcanoiloxi)-etilo que tiene entre 5 y 10 átomos de carbono, alcóxicarboniloximetilo que tiene entre 3 y 6 átomos de carbono, 1-(alcóxicarboniloxi)etilo que tiene entre 4 y 7 átomos de carbono, 1-metil-1-(alcóxicarboniloxi)etilo que tiene entre 5 y 8 átomos de carbono, N-(alcóxicarbonil)aminometilo que tiene entre 3 y 9 átomos de carbono, 1-(N-(alcóxicarbonil)amino)etilo que tiene entre 4 y 10 átomos de carbono, 3-ftalidilo, 4-crotonolactonilo, gamma-butirolacton-4-ilo, di-N,N-(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)alquilamino(C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>)alquilo (tal como β-dimetilaminoetilo), carbamoil-(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)alquilo, N,N-di(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-alquilcarbamoil-(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)alquilo y piperidin, pirrolidin o morfolin(C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>)alquilo.

Otros ejemplos de profármacos liberan un alcohol de la Fórmula (I) en donde el hidrógeno libre del sustituyente hidroxilo (por ejemplo, R<sup>1</sup> contiene hidroxilo) es reemplazado por (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcanoiloximetilo, 1-((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcanoiloxi)etilo, 1-metil-1-((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcanoiloxi)etilo, (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)alcóxicarboniloximetilo, N-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcóxicarbonilaminometilo, succinoílo, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcanoílo, α-amino(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alcanoílo, arilactilo y α-aminoacilo o α-aminoacil-α-aminoacilo en donde dichos grupos α-aminoacilo son, de manera independiente, cualquiera de los L-aminoácidos naturales que se encuentran en las proteínas, P(O)(OH)<sub>2</sub>, -P(O)(O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquil)<sub>2</sub> o glicosilo (el radical resultante del

desprendimiento del hidroxilo del hemiacetal de un carbohidrato).

Según se usa en la presente, el término "anillo ( $C_5$ - $C_{12}$ )carbocíclico con puente" se refiere a un grupo de hidrocarburo saturado o insaturado, bicíclico o policíclico con puente que tiene dos o tres anillos  $C_3$ - $C_{10}$  cicloalquilo. Se excluyen los cicloalquilos sin puente. Los cicloalquilos con puente pueden incluir porciones, por ejemplo, biciclo[2.1.1]hexilo, biciclo[2.2.1]heptilo, biciclo[2.2.2]octilo, biciclo[3.2.1]octilo, biciclo[4.3.1]decilo, biciclo[3.3.1]nonilo, bornilo, bornenilo, norbornilo, norbornenilo, 6,6-dimetilbiciclo[3.1.1]heptilo, triciclobutilo y adamantilo.

Según se usa en la presente el término "anillo ( $C_2$ - $C_{10}$ )heterocíclico con puente" se refiere a grupos de hidrocarburos bicíclicos o policíclicos con puentes aza y pueden incluir azanorbornilo, quinuclidinilo, isoquinuclidinilo, tropanilo, azabicyclo[3.2.1]octanilo, azabicyclo[2.2.1]heptanilo, 2-azabicyclo[3.2.1]octanilo, azabicyclo[3.2.1]octanilo, azabicyclo[3.2.2]nonanilo, azabicyclo[3.3.0]nonanilo y azabicyclo [3.3.1]nonanilo.

Los términos "heterocíclico", "heterociclilo" o heterociclileno, según se usan aquí, incluyen sistemas de anillos no aromáticos, que incluyen, pero en un sentido no limitativo, anillos monocíclicos, bicíclicos, tricíclicos y espirocíclicos, que pueden estar completamente saturados o que pueden contener una o más unidades de insaturación (para evitar dudas, el grado de insaturación no da como resultado un sistema de anillo aromático) y tienen entre 4 y 12 átomos que incluyen por lo menos un heteroátomo, como por ejemplo nitrógeno, oxígeno o azufre. A los efectos de una ejemplificación, que no debería considerarse como limitativo del alcance de esta invención, los siguientes son ejemplos de anillos heterocíclicos azepinilo, azetidinilo, indolinilo, isoindolinilo, morfolinilo, piperazinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, quinuclidinilo, tiomorfolinilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidroindolilo, tiomorfolinilo y tropanilo.

El término “heteroarilo” o “heteroarileno” según se usa en la presente, incluye sistemas de anillos aromáticos, que incluyen, pero en un sentido no limitativo, anillos monocíclicos, bicíclicos y tricíclicos, y tiene entre 5 y 12 átomos que incluyen por lo menos un heteroátomo, como por ejemplo nitrógeno, oxígeno o azufre. A efectos de una ejemplificación, que no debería considerarse como limitativa del alcance de esta invención, los ejemplos incluyen azaindolilo, benzo(b)tienilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, benzoxadiazolilo, furanilo, imidazolilo, imidazopiridinilo, indolilo, indazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, oxazolilo, purinilo, piranilo, pirazinilo, pirazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirrolilo, pirrol[2,3-*d*]pirimidinilo, pirazol[3,4-*d*]pirimidinilo, quinolinilo, quinazolinilo, triazolilo, tiazolilo, tiofenilo, tetrazolilo, tiadiazolilo, tienilo, 6*H*-pirrol[2,3-*e*][1,2,4]triazol[4,3-*a*]pirazinilo, 6*H*-imidazo[1,5-*a*]pirrol[2,3-*e*]pirazinilo, 1,6-dihidropirazol[3,4-*d*]pirrol[2,3-*b*]piridina, 3*H*-3,4,6,8a-tetraaza-asindacenilo, 3*H*-imidazo[1,2-*a*]pirrol[2,3-*e*]pirazinilo, pirazol[3,4-*d*]pirrol[2,3-*b*]piridinilo, 1,6-dihidro-1,2,5,6-tetraza-asindacenilo, 3*H*-3,4,8a-triaza-asindacenilo, 6*H*-3-oxa-2,5,6-triaza-asindacenilo, 3,6-dihidro-2,3,6-tetraaza-asindacenilo, 1,6-dihidro-dipirrol[2,3-*b*;2'3'-*d*]piridinilo, 6*H*-3-tia-2,5,6-triaza-asindacenilo o 1,6-dihidroimidazo[4,5-*d*]pirrol[2,3-*b*]piridina.

Según se usa en la presente, un “alquilo” o “alquileno” incluye hidrocarburos de cadena lineal o ramificada que están completamente saturados. Los ejemplos de alquilos son metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, pentilo, hexilo e isómeros de los mismos. Según se usa en la presente, “alquenilo”, “alquenileno”, “alquinileno” y “alquinilo” significa C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> e incluye hidrocarburos de cadena lineal o ramificada que contienen una o más unidades de insaturación, uno o más enlaces dobles para el alquenilo y una o más uniones triples para el alquinilo.

Según se usa en la presente, los grupos “arilo” o “arileno” incluyen sistemas de anillos carbocíclicos aromáticos (por ejemplo, fenilo) y sistemas de anillos aromáticos policíclicos fusionados (por ejemplo, naftilo, bifenilenilo y 1,2,3,4-tetrahidronaftilo).

Según se usa en la presente, un “cicloalquilo” o “cicloalquileno” significa hidrocarburos de C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> monocíclicos o multicíclicos (por ejemplo, bicíclicos, tricíclicos, espirocíclicos, etc.) que están completamente saturados o que tienen uno o más enlaces insaturados pero no alcanza a ser un grupo aromático. Los ejemplos de grupos cicloalquilo son ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo y ciclohexenilo.

Según se usa en la presente, muchas unidades o sustituyentes se denominan como “sustituídos” u “opcionalmente sustituídos”. Cuando una unidad está modificada por uno de dichos términos, a no ser que se especifique de otra manera, esto denota que cualquier porción de la unidad que los especialistas en la técnica saben que está disponible para sustitución puede estar sustituida, incluyendo uno o más sustituyentes, donde si hay más de un sustituyente entonces cada sustituyente se selecciona de manera independiente. Dichos medios de sustitución son bien conocidos en la técnica y/o se explican en la presente memoria descriptiva. A efectos de una ejemplificación, que no debería considerarse limitativa del alcance de esta invención, algunos ejemplos de grupos que son sustituyentes son: grupos (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)alquilo, grupos (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)alquenilo, grupos (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)alquinilo, grupos (C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>)cicloalquilo, halógeno (F, Cl, Br o I), grupos (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)alquilo halogenado (por ejemplo, pero en un sentido no limitativo, -CF<sub>3</sub>), grupos -O-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)alquilo, -OH, grupos -S-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)alquilo, -SH, grupos -NH(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)alquilo, grupos -N((C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)alquilo)<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub>, -C(O)NH<sub>2</sub>, grupos -C(O)NH(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)alquilo, -C(O)N((C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)alquilo)<sub>2</sub>, -NHC(O)H, grupos -NHC(O) (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)alquilo, grupos -NHC(O) (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)cicloalquilo, -N((C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)alquil)C(O)H, grupos -N((C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)alquil)C(O)(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)alquilo, -NHC(O)NH<sub>2</sub>, grupos -NHC(O)NH(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)alquilo, grupos -N((C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)alquil)C(O)NH<sub>2</sub>,

grupos  $\text{-NHC(O)N}((\text{C}_1\text{-C}_8)\text{alquil})_2$ , grupos  $\text{-N}((\text{C}_1\text{-C}_8)\text{alquil})\text{C(O)N}((\text{C}_1\text{-C}_8)\text{alquil})_2$ ,  $\text{-N}((\text{C}_1\text{-C}_8)\text{alquil})\text{C(O)NH}((\text{C}_1\text{-C}_8)\text{alquilo})$ ,  $\text{-C(O)H}$ , grupos  $\text{-C(O)}(\text{C}_1\text{-C}_8)\text{alquilo}$ ,  $\text{-CN}$ ,  $\text{-NO}_2$ , grupos  $\text{-S(O)}(\text{C}_1\text{-C}_8)\text{alquilo}$ , grupos  $\text{-S(O)}_2(\text{C}_1\text{-C}_8)\text{alquilo}$ , grupos  $\text{-S(O)}_2\text{N}((\text{C}_1\text{-C}_8)\text{alquilo})_2$ , grupos  $\text{-S(O)}_2\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_8)\text{alquilo}$ , grupos  $\text{-S(O)}_2\text{NH}(\text{C}_3\text{-C}_8)\text{cicloalquilo}$ , grupos  $\text{-S(O)}_2\text{NH}_2$ , grupos  $\text{-NHS(O)}_2(\text{C}_1\text{-C}_8)\text{alquilo}$ , grupos  $\text{-N}((\text{C}_1\text{-C}_8)\text{alquil})\text{S(O)}_2(\text{C}_1\text{-C}_8)\text{alquilo}$ , grupos  $\text{-(C}_1\text{-C}_8)\text{alquil-O-(C}_1\text{-C}_8)\text{alquilo}$ , grupos  $\text{-O-(C}_1\text{-C}_8)\text{alquil-O-(C}_1\text{-C}_8)\text{alquilo}$ ,  $\text{-C(O)OH}$ , grupos  $\text{-C(O)O(C}_1\text{-C}_8)\text{alquilo}$ ,  $\text{NHOH}$ , grupos  $\text{NHO(C}_1\text{-C}_8)\text{alquilo}$ , grupos  $\text{-O-(C}_1\text{-C}_8)\text{alquilo}$  halogenado (por ejemplo, pero en un sentido no limitativo,  $\text{-OCF}_3$ ), grupos  $\text{-S(O)}_2\text{-halogenado (C}_1\text{-C}_8)\text{alquilo}$  (por ejemplo, pero en un sentido no limitativo,  $\text{-S(O)}_2\text{CF}_3$ ), grupos  $\text{-S-halogenado (C}_1\text{-C}_8)\text{alquilo}$  (por ejemplo, pero en un sentido no limitativo,  $\text{-SCF}_3$ ),  $\text{-(C}_1\text{-C}_6)$  heterociclo (por ejemplo, pero en un sentido no limitativo, pirrolidina, tetrahydrofurano, pirano o morfolino),  $\text{-(C}_1\text{-C}_6)$  heteroarilo (por ejemplo, pero en un sentido no limitativo, tetrazol, imidazol, furano, pirazina o pirazol),  $\text{-fenilo}$ , grupos  $\text{-NHC(O)O-(C}_1\text{-C}_6)\text{alquilo}$ , grupos  $\text{-N}((\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alquil})\text{C(O)O-(C}_1\text{-C}_6)\text{alquilo}$ , grupos  $\text{-C(=NH)-(C}_1\text{-C}_6)\text{alquilo}$ , grupos  $\text{-C(=NOH)-(C}_1\text{-C}_6)\text{alquilo}$  o grupos  $\text{-C(=N-O-(C}_1\text{-C}_6)\text{alquil)-(C}_1\text{-C}_6)\text{alquilo}$ .

En la presente, se definen diversas porciones o sustituyentes como "saturados o parcialmente saturados". Cuando una porción está modificada por uno de estos términos, a menos que se indique lo contrario, significa que una o más de las uniones de la porción pueden no estar saturadas.

Se pueden administrar uno o más compuestos de la presente invención a un paciente humano por sí mismos o en composiciones farmacéuticas donde se mezclan con vehículos o excipiente(s) apropiados para uso biológico en dosis para tratar o aliviar una enfermedad o condición según se describe aquí. Las mezclas de dichos compuestos también se pueden administrar al paciente como una simple mezcla o en

composiciones farmacéuticas formuladas apropiadamente. Una dosis efectiva para uso terapéutico se refiere a aquella cantidad del compuesto o compuestos que es suficiente para dar como resultado la prevención o atenuación de una enfermedad o condición según se describe aquí. Las técnicas para la formulación y administración de los compuestos de la presente solicitud se pueden encontrar en referencias bien conocidas por el especialista en la técnica, como por ejemplo "Remington's Pharmaceutical Sciences", Mack Publishing Co., Easton, PA, última edición.

Por ejemplo, las rutas de administración apropiadas pueden incluir una administración oral, por gotas oftalmológicas, rectal, transmucosa, tópica o intestinal; una administración parenteral, inclusive inyecciones intramusculares, subcutáneas, intramedulares, así como inyecciones intratecales, intraventriculares directas, intravenosas, intraperitoneales, intranasales o intraoculares.

Como alternativa, el compuesto se puede administrar en forma local en vez de sistémica, por ejemplo, inyectando el compuesto directamente al interior de un sitio edematoso, frecuentemente en un depósito o como una formulación de liberación sostenida.

Además, la droga se puede administrar en un sistema de administración de droga dirigido a un objetivo, por ejemplo, en un liposoma recubierto con un anticuerpo específico para células del endotelio.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden elaborar de una manera conocida por sí misma, por ejemplo, por medio de procesos convencionales de mezclado, disolución, granulación, elaboración de grageas, levigación, emulsión, encapsulado, atrapado o liofilización.

De esa manera, las composiciones farmacéuticas para utilizar de acuerdo con la presente invención se pueden formular de una manera convencional usando uno o



más vehículos fisiológicamente aceptables que comprenden excipientes y auxiliares que facilitan el tratamiento de los compuestos activos para dar preparados que se pueden utilizar para uso farmacéutico. La formulación correcta depende de la ruta de administración seleccionada.

Para inyección, los agentes de la invención se pueden formular en soluciones acuosas, preferiblemente en soluciones amortiguadoras del pH compatibles para uso fisiológico tales como la solución de Hanks, la solución de Ringer o solución salina fisiológica amortiguadora del pH. Para una administración transmucosa, se pueden emplear penetradores apropiados para la barrera a permear en la formulación. Dichos penetradores son conocidos en general en la técnica.

Para la administración oral, los compuestos se pueden formular fácilmente combinando los compuestos activos con vehículos farmacéuticamente aceptables bien conocidos en la técnica. Dichos vehículos permiten formular los compuestos de la invención como tabletas, píldoras, grageas, cápsulas, líquidos, geles, jarabes, suspensiones, suspensiones espesas, etcétera, para la ingestión oral por parte de un paciente que será tratado. Los preparados farmacéuticos para uso oral se pueden obtener combinando el compuesto activo con un excipiente sólido, opcionalmente moliendo una mezcla que se obtiene como resultado, y tratando la mezcla de gránulos, después de agregar auxiliares apropiados, si se deseara, para obtener tabletas o núcleos de grageas. Los excipientes apropiados son, en particular, cargas tales como azúcares, que incluyen lactosa, sacarosa, manitol o sorbitol; preparados de celulosa tales como, por ejemplo, almidón de maíz, almidón de trigo, almidón de arroz, almidón de papa, gelatina, goma tragacanto, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica y/o polivinilpirrolidona (PVP). Si se desea, se pueden agregar agentes desintegrantes, como por ejemplo polivinilpirrolidona reticulada, agar

o ácido algínico o una sal de los mismos, tal como alginato de sodio.

Los núcleos de grageas se suministran con recubrimientos apropiados. Para tal fin, se pueden usar soluciones concentradas de azúcares, que opcionalmente pueden contener goma arábica, talco, polivinilpirrolidona, gel carbopol, polietilenglicol y/o dióxido titanio, soluciones de laca y solventes orgánicos adecuados o mezclas de solventes. A los recubrimientos de tabletas o grageas se les pueden agregar tinturas o pigmentos para su identificación o para caracterizar diferentes combinaciones de dosis de compuesto activo.

Las preparaciones farmacéuticas que se pueden usar por vía oral incluyen cápsulas a presión [*push-fit*] elaboradas de gelatina, así como cápsulas blandas, selladas elaboradas con gelatina y un plastificante, tal como glicerol o sorbitol. Las cápsulas armadas pueden contener los ingredientes activos mezclados con cargas tales como lactosa, aglutinantes tales como almidones, y/o lubricantes, tales como talco o estearato de magnesio, y, opcionalmente, estabilizantes. En las cápsulas blandas, los compuestos activos pueden estar disueltos o suspendidos en líquidos apropiados, como por ejemplo aceites grasos, parafina líquida o polietilenglicoles líquidos. Además, se pueden agregar estabilizantes. Todas las formulaciones para la administración oral deberían presentarse en dosificaciones apropiadas para dicha administración.

Para una administración por vía bucal, las composiciones pueden tomar la forma de tabletas o grageas formuladas de manera convencional.

Para la administración por inhalación, los compuestos para utilizar de acuerdo con la presente invención se suministran convenientemente en una forma de presentación de aerosol que se rocía desde envases presurizados o un nebulizador, con el uso de un propelente apropiado, por ejemplo, diclorodifluorometano, triclorofluorometano,

diclorotetrafluoroetano, dióxido de carbono u otro gas apropiado. En el caso del aerosol presurizado la unidad de dosificación se puede determinar proporcionando una válvula para administrar una cantidad medida. Las cápsulas y cartuchos de, por ejemplo, gelatina para su uso en un inhalador o insuflador se pueden formular para que contengan una mezcla de polvos del compuesto y una base adecuada para el polvo, tal como lactosa o almidón.

Los compuestos se pueden formular para una administración parenteral por inyección, por ejemplo, por inyección de un bolo o por infusión continua. Las formulaciones para inyección se pueden presentar en una forma de dosificación unitaria (por ejemplo, en ampollas o recipientes con dosificaciones múltiples) con adición de un conservante. Las composiciones pueden tomar formas tales como suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos al aceite o acuosos, y pueden contener agentes de la formulación tales como agentes de suspensión, estabilizantes y/o dispersantes.

Las formulaciones farmacéuticas para administración parenteral incluyen soluciones acuosas de los compuestos activos en forma soluble en agua. Además, se pueden preparar suspensiones de los compuestos activos como suspensiones inyectables oleosas apropiadas. Los solventes o vehículos lipofílicos adecuados incluyen aceites grasos tal como aceite de sésamo, ésteres de ácidos grasos sintéticos tal como oleato de etilo y triglicéridos, o liposomas. Las suspensiones acuosas inyectables pueden contener sustancias que incrementan la viscosidad de la suspensión, tal como carboximetilcelulosa sódica, sorbitol o dextrano. Opcionalmente, la suspensión también puede contener estabilizantes apropiados o agentes que aumenten la solubilidad de los compuestos para permitir la preparación de soluciones altamente concentradas.

Como alternativa, el ingrediente activo se puede encontrar en la forma de un polvo,

que se puede reconstituir con un vehículo apropiado, por ejemplo, agua estéril libre de pirógenos, antes del uso.

Los compuestos también se pueden formular en composiciones para la vía rectal, tales como supositorios o enemas de retención, por ejemplo, que contienen bases para supositorios convencionales tales como manteca de cacao u otros glicéridos.

Además de las formulaciones descritas anteriormente, los compuestos también se pueden formular como una preparación depot. Dichas formulaciones de acción prolongada pueden ser administradas mediante implantes (por ejemplo, subcutáneos o intramusculares) o por inyección intramuscular. Así, por ejemplo, los compuestos se pueden formular con materiales poliméricos o hidrofóbicos adecuados (por ejemplo, como una emulsión en un aceite aceptable) o con resinas de intercambio iónico o como derivados escasamente solubles, por ejemplo, como una forma salina escasamente soluble.

Un ejemplo de un vehículo farmacéutico para los compuestos hidrofóbicos de la invención es un sistema de cosolvente que comprende alcohol bencílico, un tensioactivo no polar, un polímero orgánico miscible en agua y una fase acuosa. El sistema de cosolventes puede ser el sistema de cosolventes VPD. VPD es una solución al 3% de peso en volumen de alcohol bencílico, 8% de peso en volumen del tensioactivo no polar Polisorbate 80 y 65% de peso en volumen de polietilenglicol 300, llevada a volumen con etanol absoluto. El sistema de cosolventes VPD (VPD:5W) consiste en VPD diluido 1:1 con una solución al 5% de dextrosa en agua. Este sistema de cosolventes disuelve bien a los compuestos hidrofóbicos y produce en sí mismo una baja toxicidad en la administración sistémica. Naturalmente, las proporciones de un sistema de cosolventes pueden variar considerablemente sin inutilizar sus características de solubilidad y toxicidad. Aún más, la identidad de los componentes de

cosolventes puede variar: por ejemplo, se pueden usar otros agentes tensioactivos no polares, de baja toxicidad, en lugar de polisorbato; el tamaño de la fracción de polietilenglicol puede variar; otros polímeros biocompatibles pueden reemplazar el polietilenglicol, por ejemplo, polivinilpirrolidona; y otros azúcares o polisacáridos pueden sustituir la dextrosa.

Como alternativa, se pueden emplear otros sistemas de administración para los compuestos farmacéuticos hidrofóbicos. Los liposomas y emulsiones son ejemplos bien conocidos de vehículos de administración o vehículos para drogas hidrofóbicas. También se pueden emplear determinados solventes orgánicos, tal como dimetilsulfóxido, aunque habitualmente a costa de una mayor toxicidad. Además, los compuestos se pueden suministrar usando un sistema de liberación sostenida, tales como matrices semipermeables de polímeros hidrofóbicos sólidos que contienen al agente terapéutico. Se han establecido diversos materiales de liberación sostenida y los especialistas en la técnica los conocen bien. Dependiendo de su naturaleza química las cápsulas de liberación sostenida pueden liberar los compuestos durante unas pocas semanas hasta más de cien días. Dependiendo de la naturaleza química y la estabilidad biológica del reactivo terapéutico, se pueden emplear estrategias adicionales para la estabilización de proteínas.

Las composiciones farmacéuticas también pueden comprender vehículos o excipientes adecuados en fase sólida o gel. Los ejemplos de dichos vehículos o excipientes incluyen, pero en un sentido no limitativo, carbonato de calcio, fosfato de calcio, diversos azúcares, almidones, derivados de celulosa, gelatina y polímeros tales como polietilenglicoles.

Muchos de los compuestos de la invención se pueden proporcionar como sales con contraiones compatibles para uso farmacéutico. Las sales compatibles para uso

farmacéutico se pueden formar con muchos ácidos, que incluyen, pero en un sentido no limitativo, los ácidos clorhídrico, sulfúrico, acético, láctico, tartárico, málico, succínico, etc. Las sales tienden a ser más solubles en solventes acuosos u otros solventes próticos en las correspondientes formas de base libre.

Las composiciones farmacéuticas apropiadas para utilizar en la presente invención incluyen composiciones que contienen los ingredientes activos en una cantidad efectiva para alcanzar el propósito pretendido. Más específicamente, una cantidad terapéuticamente efectiva significa una cantidad efectiva para impedir el desarrollo de síntomas o para aliviar los síntomas existentes en el sujeto bajo tratamiento. La determinación de las cantidades efectivas es propia de la capacidad de los especialistas en la técnica.

Para cualquiera de los compuestos de los que se utilizan en un método de la presente invención, la dosis efectiva para uso terapéutico se puede estimar inicialmente a partir de ensayos celulares. Por ejemplo, se puede formular una dosis en modelos celulares y de animales para obtener un rango de concentración en circulación que incluya a la  $IC_{50}$  determinada en ensayos celulares (por ejemplo, la concentración del compuesto de prueba que permita obtener la mitad de la inhibición máxima de la actividad de una determinada proteína quinasa). En algunos casos es apropiado determinar la  $IC_{50}$  en presencia de entre 3 y 5% de albúmina en suero porque una determinación de ese tipo se aproxima a los efectos de unión de las proteínas plasmáticas al compuesto. Dicha información se puede utilizar para determinar las dosis útiles en humanos con más precisión. Además, los compuestos más preferidos para una administración sistémica inhiben efectivamente la señalización de proteína quinasas en células intactas a niveles que se pueden lograr de manera segura en plasma.

Una dosis efectiva para uso terapéutico se refiere a aquella cantidad del compuesto

que da como resultado el alivio de los síntomas en un paciente. La toxicidad y eficacia terapéutica de dichos compuestos se puede determinar mediante procedimientos farmacéuticos estándar en cultivos celulares o animales experimentales, por ejemplo, para determinar la máxima dosis tolerada (MTD) y la  $ED_{50}$  (dosis efectiva para una respuesta del 50% de la máxima). La proporción de dosis entre los efectos tóxico y terapéutico es el índice terapéutico y se puede expresar como la proporción entre MTD y  $ED_{50}$ . Se prefieren los compuestos que presentan índices terapéuticos altos. Los datos que se obtienen de dichos ensayos con cultivos de células y de los estudios con animales se pueden utilizar para formular un rango de dosificación de utilidad en humanos. La dosificación de dichos compuestos se encuentra preferentemente dentro de un rango de concentraciones en circulación que incluyen la  $ED_{50}$  con poca o ninguna toxicidad. La dosificación puede variar dentro de este rango dependiendo de la forma de dosificación empleada y la ruta de administración utilizada. El médico individual puede elegir una formulación exacta, ruta de administración y dosificación en vista de la condición del paciente (véase, por ejemplo, Fingl, et al., 1975 En: *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, Cap. En el tratamiento de crisis, puede ser necesaria la administración de un bolo agudo o una infusión que se aproxima a la MTD para obtener una respuesta rápida.

La cantidad y el intervalo de dosis pueden ajustarse de manera individual para proporcionar niveles plasmáticos del grupo activo que sean suficientes para mantener los efectos moduladores de la quinasa o la concentración mínima eficaz (MEC). La MEC variará para cada compuesto pero se puede estimar a partir de datos *in vitro*; por ejemplo la concentración necesaria para obtener una inhibición del 50-90% de la proteína quinasa usando los ensayos que se describen en la presente. Las dosificaciones necesarias para obtener la MEC dependerán de las características

individuales y de la ruta de administración. Sin embargo, se pueden utilizar ensayos con HPLC o bioensayos para determinar las concentraciones en plasma.

Los intervalos entre dosificaciones también se pueden determinar usando el valor MEC. Los compuestos se deberían administrar usando un régimen que mantenga a los niveles en plasma sobre la MEC durante el 10-90% del tiempo, preferiblemente entre 30-90% y más preferiblemente entre 50-90% hasta lograr el alivio deseado de los síntomas. En los casos de una administración local o absorción selectiva, la concentración local efectiva de la droga puede no estar relacionada con la concentración en plasma.

La cantidad de composición administrada dependerá, por supuesto, del sujeto bajo tratamiento, del peso del sujeto, de la severidad de la dolencia, de la manera de administración y del buen juicio del profesional que la prescribe.

Las composiciones se pueden presentar, si se deseara, como un envase o dispositivo dosificador que puede contener una o más formas de dosificación unitarias que contienen al ingrediente activo. El envase puede comprender, por ejemplo, papel metalizado o de plástico, tal como un blíster. El envase o el dispositivo de administración puede venir con instrucciones de administración. Las composiciones que comprenden un compuesto de la invención formulado en un vehículo farmacéuticamente compatible también se pueden preparar, colocar en un contenedor apropiado y rotular para el tratamiento de una afección indicada.

En algunas formulaciones, puede ser beneficioso usar los compuestos de la presente invención en la forma de partículas de tamaño muy pequeño, por ejemplo como las que se obtienen por molienda de energía fluida.

El uso de compuestos de la presente invención en la elaboración de composiciones farmacéuticas se ilustra mediante la siguiente descripción. En esta descripción el



término “compuesto activo” denota cualquier compuesto de la invención pero en particular cualquier compuesto que es el producto final de uno de los Ejemplos siguientes.

a) *Cápsulas*

En la preparación de cápsulas, se pueden disgregar y mezclar 10 partes en peso de compuesto activo y 240 partes en peso de lactosa. La mezcla se puede usar para rellenar cápsulas de gelatina dura, cada una de cuyas cápsulas contiene una dosis unitaria o parte de una dosis unitaria del compuesto activo.

b) *Tabletas*

Se pueden preparar tabletas, por ejemplo, a partir de los siguientes ingredientes.

|                      | Partes en peso |
|----------------------|----------------|
| Compuesto activo     | 10             |
| Lactosa              | 190            |
| Almidón de maíz      | 22             |
| Polivinilpirrolidona | 10             |
| Esterato de magnesio | 3              |

El compuesto activo, la lactosa y parte del almidón se pueden disgregar, mezclar y la mezcla resultante se puede granular con una solución de la polivinilpirrolidona en etanol. El granulado seco se puede mezclar con el estearato de magnesio y el resto del almidón. Luego se comprime la mezcla en una máquina tableteadora para obtener tabletas, cada una de las cuales contiene una dosis unitaria o una parte de una dosis unitaria del compuesto activo.

c) *Tabletas con recubrimiento entérico*

Las tabletas se pueden preparar usando el método descrito antes en (b). Las tabletas se pueden dotar de un recubrimiento entérico de una manera convencional usando

una solución de acetato ftalato de celulosa al 20% y ftalato de dietilo al 3% en etanol:diclorometano (1:1).

d) *Supositorios*

En la preparación de supositorios se pueden incorporar, por ejemplo, 100 partes en peso de compuesto activo en 1300 partes en peso de base de triglicéridos para supositorios y a la mezcla se le puede dar forma de supositorios, cada uno de los cuales contiene una cantidad terapéuticamente efectiva del ingrediente activo.

Si se desea, en las composiciones de la presente invención el compuesto activo se puede asociar con otros ingredientes compatibles con actividad farmacológica. Por ejemplo, los compuestos de la presente invención se pueden administrar en combinación con otro agente terapéutico que se sepa que sirve para tratar una enfermedad o condición descrita en la presente. Por ejemplo, con uno o más agentes farmacéuticos adicionales que inhiben o impiden la producción de VEGF o angiopoyetinas, atenúan las respuestas intracelulares a VEGF o angiopoyetinas, bloquean la transducción de la señal intracelular, inhiben la hiperpermeabilidad vascular, reducen la inflamación, o inhiben o impiden la formación de edema o neovascularización. Los compuestos de la invención se pueden administrar antes, a continuación o de manera simultánea con el agente farmacéutico adicional, cualquiera sea la vía de administración apropiada. Los agentes farmacéuticos adicionales incluyen, de manera no taxativa, esteroides anti-edémicos, NSAIDS, inhibidores de ras, agentes anti-TNF, agentes anti-IL1, antihistaminas, antagonistas del PAF, inhibidores de COX-1, inhibidores de COX-2, inhibidores de NO sintasa, inhibidores de Akt/PTB, inhibidores de IGF-1R, inhibidores de PKC, inhibidores de quinasa PI3, inhibidores de calcineurina e inmunosupresores. Los compuestos de la invención y los agentes farmacéuticos adicionales actúan de manera aditiva o de manera sinérgica.

Por lo tanto, la administración de una combinación de sustancias con dichas características que inhiben la angiogénesis, la hiperpermeabilidad vascular y/o inhiben la formación de edema puede proveer mayor alivio de los efectos perjudiciales de un trastorno hiperproliferativo, angiogénesis, hiperpermeabilidad vascular o edema que la administración de cualquier sustancia sola. El alcance de la presente invención incluye el tratamiento de trastornos malignos, las combinaciones con una quimioterapia antiproliferativa o citotóxica o con radiación.

La presente invención también comprende el uso de un compuesto de la Fórmula (I) como un medicamento.

Un aspecto adicional de la presente invención proporciona el uso de un compuesto de la Fórmula (I) o una sal del mismo en la elaboración de un medicamento para tratar la hiperpermeabilidad vascular, trastornos dependientes de angiogénesis, enfermedades proliferativas y/o trastornos del sistema inmune en mamíferos, en particular en seres humanos.

La presente invención también proporciona un método para tratar la hiperpermeabilidad vascular, una neovascularización inapropiada, enfermedades proliferativas y/o trastornos del sistema inmune, que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula (I) a un mamífero, en particular a un ser humano, que lo necesita.

#### ABREVIATURAS

|                |                               |
|----------------|-------------------------------|
| aa.            | Aminoácidos                   |
| Ac             | Acilo o acetato               |
| AcOH           | Ácido acético glacial         |
| <i>t</i> -AmOH | alcohol de <i>tert</i> -amilo |
| ATP:           | adenosina trifosfato          |

|                    |                                              |
|--------------------|----------------------------------------------|
| Boc                | t-butoxicarbonilo                            |
| Boc <sub>2</sub> O | dicarbonato de di- <i>tert</i> -butilo       |
| BOP-Cl             | cloruro de bi(2-oxo-3-oxazolidinil)fosfínico |
| <i>t</i> -BuOH     | <i>tert</i> -Butanol                         |
| BSA                | albúmina de suero bovino                     |
| Bu <sub>4</sub> NI | ioduro de tetrabutilamonio                   |
| Cbz                | Carboxibencilo                               |
| CDI                | 1,1'-carbonildiimidazol                      |
| CT                 | Tomografía computada                         |
| d                  | Doblete                                      |
| Db                 | Dibencilidenacetona                          |
| DBU                | 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno           |
| DCE                | 1,2-Dicloroetano                             |
| DCI                | <i>N,N'</i> -carbonildiimidazol              |
| DCM                | diclorometano (cloruro de metileno)          |
| dd                 | Doblete de dobletes                          |
| DIBAL-H            | Hidruro de diisobutilaluminio                |
| DIEA               | <i>N,N</i> -diisopropiletilamina             |
| DMA                | Dimetilacetamida                             |
| DMAP               | <i>N,N</i> -dimetilaminopiridina             |
| DME                | 1,2-dimetoxietano                            |
| DMEM               | Medio de Eagle modificado por Dulbecco       |
| DMF                | <i>N,N</i> -dimetilformamida                 |
| DMSO               | dimetilsulfóxido                             |
| DNP-HSA            | Dinitrofenil-albúmina de suero humano        |

|                   |                                                                            |
|-------------------|----------------------------------------------------------------------------|
| DTT               | Ditiotreitol                                                               |
| dppf              | 1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno                                          |
| EDC•HCl           | clorhidrato de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida               |
| EDTA              | ácido etilendiamintetracético                                              |
| EPO               | Eritropoyetina                                                             |
| equiv             | equivalente(s)                                                             |
| EtOAc             | acetato de etilo                                                           |
| Et <sub>2</sub> O | Dietiléter                                                                 |
| EtOH              | Etanol                                                                     |
| FBS               | Suero fetal bovino                                                         |
| FLAG              | Secuencia peptídica DYKDDDDK                                               |
| Fmoc              | Fluorenilmetiloxycarbonilo                                                 |
| g                 | Gramo(s)                                                                   |
| GM-CSF            | factor estimulante de colonias de granulocitos macrófagos                  |
| GST               | Glutación S-transferasa                                                    |
| h                 | Hora(s)                                                                    |
| HATU              | hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio |
| HEPES             | Ácido <i>N</i> -2-hidroxietilpiperazin- <i>N'</i> -2-etansulfónico         |
| HOBt              | 1-Hidroxibenzotriazol                                                      |
| HPLC              | cromatografía líquida de alta presión                                      |
| HPMC              | Hidroxipropilmetilcelulosa                                                 |
| IBCF              | Cloroformiato de isobutilo                                                 |
| i.d.              | intradérmica                                                               |
| IFA               | Adyuvante de Freund incompleto                                             |

|                |                                                        |
|----------------|--------------------------------------------------------|
| IPA            | alcohol isopropílico;                                  |
| KHMDS          | bis(trimetilsilil)amida de potasio                     |
| KOAc           | acetato de potasio                                     |
| KOt-Bu         | <i>tert</i> -butóxido de potasio                       |
| LAH            | Hidruro de aluminio y litio                            |
| LC/MS          | cromatografía líquida/espectrometría de masa           |
| LDA            | Diisopropilamida de litio                              |
| LiHMDS         | bis(trimetilsilil)amida de litio                       |
| m              | Multiplete                                             |
| M              | Molar                                                  |
| MeCN           | Acetonitrilo                                           |
| MeOH           | Alcohol metílico                                       |
| min            | Minuto(s)                                              |
| mmol           | Millimol                                               |
| MOPS           | ácido 3-( <i>N</i> -morfolin)-propansulfónico          |
| MOPSO          | ácido 3-( <i>N</i> -morfolin)-2-hidroxipropansulfónico |
| MS             | espectrometría de masas                                |
| MsCl           | cloruro de metansulfonilo                              |
| MsOH           | ácido metansulfónico                                   |
| <i>n</i> -     | Normal (no ramificado)                                 |
| N              | Normal                                                 |
| NaHMDS         | bi(trimetilsilil)amida de sodio                        |
| NaOEt          | etóxido de sodio                                       |
| NaOMe          | metóxido de sodio                                      |
| <i>n</i> -BuLi | <i>n</i> -butillitio                                   |

|                                                    |                                                       |
|----------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|
| NaOt-Bu                                            | <i>tert</i> -butóxido de sodio                        |
| NH <sub>4</sub> OAc                                | Acetato de amonio                                     |
| NMP                                                | N-metilpirrolidinona                                  |
| NMR                                                | resonancia magnética nuclear                          |
| OD                                                 | Densidad óptica                                       |
| or                                                 | Rotación óptica                                       |
| OVA                                                | Ovalbúmina                                            |
| PBS                                                | solución amortiguadora de pH salina fosfato           |
| Pd <sub>2</sub> dba <sub>3</sub>                   | Tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0)                 |
| Pd(OAc) <sub>2</sub>                               | acetato de paladio(II)                                |
| Pet ether                                          | éter de petróleo                                      |
| pH                                                 | -log[H <sup>+</sup> ]                                 |
| pNAG                                               | Nitrofenil-N-acetil-β-D-glucosaminida                 |
| Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>                 | tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0)                   |
| Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> | cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II)            |
| PPh <sub>3</sub>                                   | Trifenilfosfina                                       |
| ppm                                                | Partes por millón                                     |
| PPTS                                               | <i>p</i> -toluensulfonato de piridinio                |
| PrOH                                               | <i>n</i> -Propanol                                    |
| Psi                                                | libras por pulgada cuadrada                           |
| <i>p</i> -TSA                                      | ácido <i>p</i> -toluensulfónico                       |
| rcf                                                | Fuerza centrífuga relativa                            |
| RP- HPLC                                           | Cromatografía líquida de alta presión en fase reversa |
| RPM                                                | Revoluciones por minuto                               |
| Rt                                                 | Tiempo de retención                                   |

|                           |                                                               |
|---------------------------|---------------------------------------------------------------|
| rt                        | temperatura ambiente                                          |
| RuPhos                    | 2-Diciclohexilfosfino-2',6'-diisopropoxibifenilo              |
| s                         | Singulete                                                     |
| SEM                       | 2-(trimetilsilil)etoximetilo                                  |
| SEM-Cl                    | Cloruro de 2-(trimetilsilil)etoximetilo                       |
| SFC                       | Cromatografía de fluidos supercríticos                        |
| SLM                       | Litro estándar por minuto                                     |
| SPE                       | Extracción de fase sólida                                     |
| t                         | Triplete                                                      |
| <i>t</i> -                | Terciario                                                     |
| TBDMSCl                   | <i>tert</i> -Butildimetilclorosilano                          |
| TBDMSOTf                  | triflato de <i>tert</i> -Butildimetilsililo                   |
| TEA                       | Trietilamina                                                  |
| <i>tert</i> -             | Terciario                                                     |
| <i>tert</i> -Butyl X-Phos | 2-di- <i>tert</i> -butilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo |
| TESCl                     | Trietilclorosilano                                            |
| TFA                       | ácido trifluoroacético                                        |
| THF                       | Tetrahidrofurano                                              |
| THP                       | Tetrahidropirano                                              |
| TIPS                      | Triisopropilsililo                                            |
| TLC                       | Cromatografía en capa delgada                                 |
| TMS                       | Trimetilsililo                                                |
| TMSCl                     | Trimetilclorosilano                                           |
| TsCl                      | Cloruro de <i>para</i> -toluensulfonilo                       |
| USP                       | Farmacopea de los Estados Unidos                              |



|          |                                                     |
|----------|-----------------------------------------------------|
| UV       | Ultravioleta                                        |
| %p       | Porcentaje en peso                                  |
| Xantphos | 4,5-Bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno          |
| X-Phos   | 2-Diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo |

## ENSAYOS

### **Medición *in vitro* de la actividad de la quinasa Syk por medio de una transferencia de energía de resonancia de fluorescencia con resolución temporal (trFRET)**

Se mezcló el dominio catalítico de Syk purificado (los aminoácidos 356-635, con una marca de His en el extremo C; se lo sometió a un procedimiento de purificación a medida basado en una cromatografía de intercambio iónico, con una inmovilización con un metal, en una concentración final de 0,14 nM) con un sustrato peptídico (biotina-TYR1, con la secuencia biotina-(Ahx)-GAEEIYAAFFA-COOH, en una concentración final de 0,2 µM), en presencia de diversas concentraciones del inhibidor, en un amortiguador de reacción que comprendió MOPSO 50 mM a pH 6,5, MgCl<sub>2</sub> 10 mM, MnCl<sub>2</sub> 2 mM, DTT 2,5 mM, 0,01% de BSA, Na<sub>3</sub>VO<sub>4</sub> 0,1 mM y ATP 0,001 mM. Después de incubar durante aproximadamente 60 minutos a temperatura ambiente, se fraguó la reacción agregando EDTA (en una concentración final de 100 mM) y se la reveló agregando los reactivos de revelado (las concentraciones finales aproximadas fueron de 30 mM para el HEPES a pH 7,0, de 0,06% para el BSA, de 0,006% para el Tween-20, de 0,24 M para el KF, de 80 ng/ml para PT66K (un anticuerpo anti-fosfotirosina marcado con europio, cat. N° 61T66KLB Cisbio, Bedford, MA) y de 0,6 µg/ml para SAXL (un anticuerpo aceptor basado en alofococianina y marcado con estreptavidina de Phycolink, cat. N° PJ25S, Prozyme, San Leandro, CA). La reacción revelada se incubó en la oscuridad, a aproximadamente 4°C durante

aproximadamente 14 horas o a temperatura ambiente durante aproximadamente 60 minutos. Luego se realizó una lectura en un detector de fluorescencia con resolución temporal (Rubystar, BMG Labtech), usando un láser a 337 nm para la excitación y una longitud de onda de 665 nm para monitorear la emisión. Dentro del rango lineal del ensayo, la señal observada a 665 nm estuvo relacionada directamente con el producto fosforilado, por lo que fue posible usarla para calcular los valores de la  $IC_{50}$ . Para los propósitos de las tablas y los ejemplos más adelante, la  $IC_{50}$  de cada compuesto sobre Syk, que puede determinarse de acuerdo con el método de evaluación que se describe en la presente, usando el dominio catalítico de Syk (los aminoácidos 356-635, con una marca de His en el extremo C; se lo sometió a un procedimiento de purificación a medida basado en una cromatografía de intercambio iónico, con una inmovilización con un metal), se expresa como se detalla a continuación: A = un compuesto que presenta una  $IC_{50}$  sobre Syk que es inferior a 0,1  $\mu M$ , B = un compuesto que presenta una  $IC_{50}$  sobre Syk que se halla en el rango de entre 0,1 y 1,0  $\mu M$ , C = un compuesto que presenta una  $IC_{50}$  sobre Syk que se halla en el rango de entre 1,0 y 10,0  $\mu M$  y D = un compuesto que presenta una  $IC_{50}$  sobre Syk que es superior a 10  $\mu M$ .

También se usó una enzima Syk completa comercial (Millipore, cat. N° 14-314; pueden hallarse más detalles en la tabla 1) para evaluar la potencia de la enzima. Se llevaron a cabo ensayos adicionales para determinar la selectividad de la quinasa usando un protocolo similar (véase la tabla 1). Adicionalmente, se empleó una enzima Jak1 purificada (los aminoácidos 845-1142; se la expresó en células SF9 en forma de una fusión con GST y se la purificó por medio de una cromatografía de afinidad con glutatión), una enzima Lck purificada (los aminoácidos 62-509; se la sometió a un procedimiento de purificación a medida basado en una cromatografía de intercambio

iónico en DEAE y una cromatografía de afinidad con ATP-sefarosa) y una enzima ITK purificada (los aminoácidos 354-620, con una marca de His en el extremo C; se la sometió a un procedimiento de purificación a medida basado en una cromatografía de intercambio iónico, con una inmovilización con un metal, y una cromatografía de intercambio iónico mono Q), todas las cuales se expresaron en células SF9. Las otras enzimas que se emplearon se adquirieron en fuentes comerciales. Las enzimas se mezclaron con los sustratos biotinilados, con diversas concentraciones del inhibidor y en diversos amortiguadores de reacción (véase la tabla 1). Después de incubar durante aproximadamente 60 minutos a temperatura ambiente, se fraguó la reacción agregando EDTA y se la reveló agregando los reactivos de revelado (las concentraciones finales aproximadas fueron de 30 mM para el HEPES a pH 7,0, de 0,06% para el BSA, de 0,006% para el Tween-20 y de 0,24 M para el KF; también se emplearon diversas cantidades de los anticuerpos donantes marcados con europio y de los anticuerpos aceptores basados en alofcocianina y marcados con estreptavidina (SAXL)). Las reacciones reveladas se incubaron en la oscuridad, a aproximadamente 4°C durante aproximadamente 14 horas o a temperatura ambiente durante aproximadamente 60 minutos. Luego se realizó una lectura en un detector de fluorescencia con resolución temporal (Rubystar, BMG Labtech), tal como se describió con anterioridad.

**Tabla 1. Condiciones específicas para las diversas enzimas (cada 40 µl de la reacción enzimática)**

| Enzima    | Construcción              | Sustrato     | Amortiguador de ensayo | Conc. de la enzima (ng/cavidad) | Conc. del sustrato | Conc. de ATP (mM) | Conc. de DMSO (%) | Duración de la reacción (minutos) | Condiciones de la detección                      |
|-----------|---------------------------|--------------|------------------------|---------------------------------|--------------------|-------------------|-------------------|-----------------------------------|--------------------------------------------------|
| Jak1      | Aminoácidos 845-1142      | Biotina-TYR2 | MOPSO                  | 5                               | 2 µM               | 0,001             | 5                 | 60                                | 8 ng/cavidad de PT66K, 0,39 µg/cavidad de SAXL   |
| Jak2      | Millipore, cat. N° 14-640 | Biotina-TYR1 | MOPSO                  | 2,5                             | 2 µM               | 0,001             | 5                 | 60                                | 8 ng/cavidad de PT66K, 0,078 µg/cavidad de SAXL  |
| Jak3      | Millipore, cat. N° 14-629 | Biotina-TYR2 | MOPSO                  | 1                               | 2 µM               | 0,001             | 5                 | 60                                | 8 ng/cavidad de PT66K, 0,078 µg/cavidad de SAXL  |
| MARK2/EMK | Invitrogen, cat. N° 3878  | KinEASE S1   | MOPS                   | 0,4                             | 1 µM               | 0,01              | 5                 | 60                                | 15 ng/cavidad EuSTK, 0,34 µg/cavidad de SAXL     |
| ITK       | Aminoácidos 354-620       | Biotina-TYR1 | MOPSO                  | 25                              | 4 µM               | 0,01              | 5                 | 60                                | 10 ng/cavidad de PT66K, 0,078 µg/cavidad de SAXL |

|                             |                              |                  |       |     |        |       |   |    |                                                               |
|-----------------------------|------------------------------|------------------|-------|-----|--------|-------|---|----|---------------------------------------------------------------|
| Lck                         | Aminoácidos<br>62-509        | Biotina-<br>TYR1 | MOPSO | 2,1 | 4 µM   | 0,01  | 5 | 60 | 10 ng/cavidad<br>de PT66K,<br>0,078<br>µg/cavidad de<br>SAXL  |
| Syk (dominio<br>catalítico) | Aminoácidos<br>356-635       | Biotina-<br>TYR1 | MOPSO | 0,2 | 0,2 µM | 0,001 | 5 | 60 | 10 ng/cavidad<br>de PT66K,<br>0,078<br>µg/cavidad de<br>SAXL  |
| Syk<br>(completa)           | Millipore, cat.<br>Nº 14-314 | Biotina-<br>TYR1 | MOPSO | 3   | 0,1 µM | 0,01  | 5 | 60 | 11,3ng/cavidad<br>de PT66K,<br>0,075<br>µg/cavidad de<br>SAXL |

### **Amortiguadores de reacción**

El amortiguador MOPSO contiene MOPSO 50 mM a pH 6,5,  $\text{MgCl}_2$  10 mM,  $\text{MnCl}_2$  2 mM, DTT 2,5 mM, 0,01% de BSA y  $\text{Na}_3\text{VO}_4$  0,1 mM.

El amortiguador HEPES contiene HEPES 50 mM a pH 7,1, DTT 2,5 mM,  $\text{MgCl}_2$  10 mM,  $\text{MnCl}_2$  2 mM, 0,01% de BSA y  $\text{Na}_3\text{VO}_4$  0,1 mM.

El amortiguador MOPS contiene MOPS 20 mM a pH 7,2,  $\text{MgCl}_2$  10 mM, EGTA 5 mM, beta-fosfoglicerol 5 mM,  $\text{Na}_3\text{VO}_4$  1 mM, 0,01% de Triton-X-100 y DTT 1 mM.

### **Sustratos**

Secuencia del péptido biotina-TYR1: biotina-(Ahx)-GAEEEEIYAAFFA-COOH.

Secuencia del péptido biotina-TYR2: biotina-(Ahx)-AEEYFFLFA-amida.

Los péptidos KinEASE S1 se adquirieron en Cisbio (cat. N° 62ST0PEB, Bedford, MA)

### **Reactivos de detección**

PT66K se adquirió en Cisbio (cat. N° 61T66KLB, Bedford, MA).

EuSTK se adquirió en Cisbio (cat. N° 62ST0PEB, Bedford, MA).

SAXL se adquirió en Prozyme (cat. N° PJ25S, San Leandro, CA).

### **Ensayo con IL-2 y pSTAT5 en blastos T humanos**

#### Materiales

Los blastos T con fitohemaglutinina se prepararon a partir de Leukopacks, que se adquirieron en Biological Specialty Corporation, Colmar, PA 18915. Antes del ensayo, se los criopreservó en una mezcla de DMSO al 5% y el medio. En este ensayo, las células se descongelaron en un medio de ensayo que comprendió un medio RPMI 1640 (Gibco 11875093) con L-glutamina 2 mM (Gibco 25030-081), HEPES 10 mM (Gibco 15630-080), 100  $\mu\text{g}/\text{ml}$  de penicilina/estreptomicina (Gibco 15140-122) y 10% de FBS inactivado con calor (Gibco 10438026). En este ensayo, también se usó DMSO (Sigma D2650), una placa de dilución de 96 cavidades (de polipropileno;

Corning N° 3365), una placa de ensayo de 384 cavidades (gris, de ½ área y 384 cavidades; Perkin Elmer 6005350), D-PBS (Gibco 14040133), IL-2 (Rd 202-IL-10 (10 µg)), el conjunto de elementos AlphaScreen pSTAT5 (Perkin Elmer TGRS5S10K) y el conjunto de elementos con la proteína A AlphaScreen (Perkin Elmer 6760617M).

### Métodos

Los blastos T se descongelaron y se cultivaron durante aproximadamente 3 días en un medio que contenía IL-2, y luego durante otras 24 horas en un medio sin IL-2, antes del ensayo. Se sometieron los compuestos de prueba o los controles a diluciones en serie en DMSO al 100%. Luego se sometieron las soluciones madre en DMSO a diluciones de 1:50 en el medio para cultivar las células, de manera tal de crear soluciones madre 4x de los compuestos (que contenían 2% de DMSO). Las células se sembraron en placas grises de 384 cavidades, a razón de  $1 \times 10^5/5$  µl/cavidad, en 5 µl del medio, a lo que siguió la adición de 5 µl de la solución madre 4x de un compuesto de prueba, por duplicado. Las células se incubaron con el compuesto durante aproximadamente 0,5 horas a aproximadamente 37°C. Después, se agregaron 2,5 µl de la solución madre de IL-2 en una concentración final de 20 ng/ml. La IL-2 se almacenó como una solución madre con una concentración de 10 µg/ml, de acuerdo con las especificaciones del fabricante, en alícuotas a una temperatura de aproximadamente -20°C. Justo antes de usarla, se la sometió a una dilución de 1:50 con el medio de ensayo (hasta alcanzar una concentración de 80 ng/ml). Se mezclaron los contenidos de las cavidades golpeando varias veces los lados de las placas con cuidado. Después, se llevó a cabo una incubación a aproximadamente 37°C durante aproximadamente 20 minutos. El ensayo se terminó agregando 2,5 µl del amortiguador de lisis de AlphaScreen 5x y realizando una agitación en un agitador orbital durante aproximadamente 10 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de esferas

aceptoras y la mezcla de esferas donantes del conjunto de elementos AlphaScreen se reconstituyeron de acuerdo con el protocolo de Perkin Elmer. Se preparó una mezcla con volúmenes idénticos de las esferas aceptoras y las esferas donantes y se colocaron 21 µl de la mezcla de esferas en las placas de ensayo. Las placas se cubrieron con una lámina de aluminio y se agitaron en un agitador orbital durante aproximadamente 16 horas a una velocidad baja, a una temperatura aproximadamente 25°C. Las placas se leyeron con un lector de placas EnVision, de acuerdo con el protocolo del conjunto de elementos AlphaScreen de Perkin Elmer, con una excitación a 680 nm y una emisión a 570 nm. Dentro del rango lineal del ensayo, la señal observada a 570 nm estuvo relacionada directamente con la concentración de pSTAT5, por lo que fue posible usarla para calcular los valores de la IC<sub>50</sub>.

### **Ensayo con IL-6 y pSTAT3 en células TF-1**

#### Materiales

Se emplearon células TF-1 (ATCC N° CRL-2003). El medio de cultivo comprendió un medio RPMI (Gibco 21870) con L-glutamina 2 mM (Gibco 25030-081), HEPES 10 mM (Gibco 15630-080), 100 µg/ml de penicilina/estreptomicina (Gibco 15140-122), 10% de FBS inactivado con calor (Gibco 10437-028) y 2 ng/ml de GM-CSF (Rd 215-GM-010). En este ensayo, también se usó DMSO (Sigma D2650), una placa de dilución de 96 cavidades (de polipropileno; Corning N° 3365), una placa de ensayo de 384 cavidades (gris, de ½ área y 384 cavidades; Perkin Elmer 6005350), D-PBS (Gibco 14040133), IL-2 (Rd 202-IL-10 (10 µg)), el conjunto de elementos AlphaScreen pSTAT5 (Perkin Elmer TGRS5S10K) y el conjunto de elementos con la proteína A AlphaScreen (Perkin Elmer 6760617M).

#### Métodos

Antes del ensayo, las células se cultivaron durante aproximadamente 18 horas en un



medio de cultivo sin GM-CSF. Se sometieron los compuestos de prueba o los controles a diluciones en serie en DMSO al 100%. Luego se sometieron las soluciones madre en DMSO a diluciones de 1:50 en el medio para cultivar las células, de manera tal de crear soluciones madre 4x de los compuestos (que contenían 2% de DMSO). Las células se sembraron en placas grises de 384 cavidades, a razón de  $1 \times 10^5/5$   $\mu\text{l}$ /cavidad, en 5  $\mu\text{l}$  del medio, a lo que siguió la adición de 5  $\mu\text{l}$  de la solución madre 4x de un compuesto de prueba, por duplicado. Las células se incubaron con el compuesto durante aproximadamente 0,5 horas a aproximadamente 37°C. Después, se agregaron 2,5  $\mu\text{l}$  de una solución con una concentración de 400 ng/ml de IL-6. La IL-6 se almacenó en alícuotas de 10  $\mu\text{g/ml}$ , usando D-PBS libre de endotoxinas (con 0,1% de BSA), a una temperatura de aproximadamente -20°C. Antes del ensayo, la IL-6 se diluyó hasta 400 ng/ml en el medio de cultivo y se aplicó (a razón de 2,5  $\mu\text{l}$ /cavidad) a todas las cavidades, excepto por las cavidades que se emplearon para el control negativo, en cada una de las cuales se agregaron 2,5  $\mu\text{l}$  del medio. Se mezclaron los contenidos de las cavidades golpeando varias veces los lados de las placas con cuidado. Las placas se incubaron a aproximadamente 37°C durante aproximadamente 30 minutos. Las células se lisaron colocando 2,5  $\mu\text{l}$  del amortiguador de lisis de AlphaScreen 5x en todas las cavidades y realizando una agitación durante aproximadamente 10 minutos a temperatura ambiente. Luego se llevó a cabo el ensayo. Como alternativa, se congelaron las placas de ensayo a aproximadamente -80°C y se las descongeló más tarde a temperatura ambiente. Usando el conjunto de elementos del ensayo SureFire pSTAT3 (Perkin Elmer, N° TGRS3S10K), se reconstituyó la mezcla de esferas aceptoras y la mezcla de esferas donantes del conjunto de elementos AlphaScreen de acuerdo con el protocolo de Perkin Elmer. Se preparó una mezcla con volúmenes idénticos de las esferas aceptoras y las esferas

donantes y se colocaron 21  $\mu$ l de la mezcla de esferas en las placas de ensayo. Las placas se cubrieron con una lámina de aluminio y se agitaron en un agitador orbital durante aproximadamente 16 horas a una velocidad baja, a una temperatura aproximadamente 25°C. Las placas se leyeron con un lector de placas EnVision, de acuerdo con el protocolo del conjunto de elementos AlphaScreen de Perkin Elmer, con una excitación a 680 nm y una emisión a 570 nm. Dentro del rango lineal del ensayo, la señal observada a 570 nm estuvo relacionada directamente con la concentración de pSTAT3, por lo que fue posible usarla para calcular los valores de la IC<sub>50</sub>.

### **Ensayo con pSTAT5 en células UT7/EPO**

#### Materiales

Las células UT7/EPO se sometieron a pasajes con eritropoyetina (EPO) y se separaron dos veces por semana, momento en el cual se descongeló medio de cultivo fresco y se lo agregó. El medio de cultivo fue un medio DMEM (Gibco 11960-044) con L-glutamina 2 mM (Gibco 25030-081), HEPES 10 mM (Gibco 15630-080), 100 U/ml de penicilina/estreptomicina (Gibco 15140-122), 10% de FBS inactivado con calor (Gibco 10437-028) y EPO (5  $\mu$ l/ml = 7,1  $\mu$ l de una solución madre con una concentración de 7  $\mu$ g/ml por ml del medio). Como medio de ensayo, se empleó DMEM con L-glutamina 2 mM, 5% de FBS y HEPES 10 mM. En este ensayo, también se usó DMSO (Sigma D2650), una placa de dilución de 96 cavidades (de polipropileno; Corning N° 3365), una placa de ensayo de 96 cavidades (blanca, de ½ área y 96 cavidades; Corning 3642), D-PBS (Gibco 14040133), IL-2 (Rd 202-IL-10 (10  $\mu$ g)), el conjunto de elementos AlphaScreen pSTAT5 (Perkin Elmer TGRS5S10K) y el conjunto de elementos con la proteína A AlphaScreen (Perkin Elmer 6760617M).

#### Métodos

Antes de poner en práctica el ensayo, se cultivaron las células durante

aproximadamente 16 horas sin EPO. Se sometieron los compuestos de prueba o los controles a diluciones en serie en DMSO al 100%. Luego se sometieron las soluciones madre en DMSO a diluciones de 1:50 en el medio para cultivar las células, de manera tal de crear soluciones madre 4x de los compuestos (que contenían 2% de DMSO). Usando una placa Corning blanca de 96 cavidades y  $\frac{1}{2}$  área, se sembraron las células en una cantidad de  $2 \times 10^5/10 \mu\text{l}$ /cavidad en  $10 \mu\text{l}$  del medio, a lo que siguió la adición de  $5 \mu\text{l}$  de la solución madre 4x de un compuesto de prueba, por duplicado. Las células se incubaron con el compuesto durante aproximadamente 0,5 horas a aproximadamente  $37^\circ\text{C}$ . Después de la incubación, se agregaron  $5 \mu\text{l}$  de EPO para obtener una concentración final de EPO 1 nM. Se mezclaron los contenidos de las cavidades golpeando varias veces los lados de las placas con cuidado. Después, se llevó a cabo una incubación a aproximadamente  $37^\circ\text{C}$  durante aproximadamente 20 minutos. Se agregaron  $5 \mu\text{l}$  del amortiguador de lisis AlphaScreen 5x y se agitó en un agitador orbital durante aproximadamente 10 minutos a temperatura ambiente. Después de reconstituir la solución de acuerdo con el protocolo del conjunto de elementos AlphaScreen de Perkin Elmer, se agregaron  $30 \mu\text{l}$ /cavidad de esferas aceptoras, se cubrió la placa con una lámina de aluminio y se la agitó en un agitador orbital durante aproximadamente 2 minutos a una velocidad elevada, a lo que siguió una agitación durante aproximadamente 2 horas a una velocidad baja. Las esferas donantes se reconstituyeron de acuerdo con el protocolo del conjunto de elementos AlphaScreen de Perkin Elmer, después de lo cual se las agregó a razón de  $12 \mu\text{l}$ /cavidad, se cubrió la placa con una lámina de aluminio y se la agitó en un agitador orbital durante aproximadamente 2 minutos a una velocidad elevada, a lo que siguió una agitación durante aproximadamente 2 horas a una velocidad baja. Las placas se leyeron con un lector de placas EnVision, de acuerdo con el protocolo del conjunto de

elementos AlphaScreen de Perkin Elmer, con una excitación a 680 nm y una emisión a 570 nm. Dentro del rango lineal del ensayo, la señal observada a 570 nm estuvo relacionada directamente con la concentración de pSTAT5, por lo que fue posible usarla para calcular los valores de la IC<sub>50</sub>.

### **Desgranulación de las células RBL-2H3 inducida por el antígeno**

Las células RBL-2H3 se mantuvieron en frascos T75 a aproximadamente 37°C con 5% de CO<sub>2</sub>. Se las sometió a pasajes cada 3-4 días. Con el fin de cosechar las células, se usaron 20 ml de PBS para lavar el frasco una vez, después de lo cual se agregaron 3 ml de tripsina-EDTA y se incubó a aproximadamente 37°C durante aproximadamente 2 minutos. Las células se transfirieron a un tubo con 20 ml del medio, se centrifugaron a 1000 RPM a temperatura ambiente durante aproximadamente 5 minutos y se suspendieron nuevamente hasta alcanzar una concentración de  $1 \times 10^6$  células/ml. Las células se sensibilizaron agregando una IgE de ratón con especificidad por DNP (Sigma N° D8406), en una concentración final de 0,1 µg/ml. Se colocaron 50 µl de las células en cada cavidad de una placa de 96 cavidades de fondo plano (a razón de  $50 \times 10^3$  células/cavidad) y se incubó durante la noche a aproximadamente 37°C con 5% de CO<sub>2</sub>. Al día siguiente, se prepararon los compuestos en DMSO al 100%, en una concentración de 10 mM. Luego se sometió cada compuesto a una serie de seis diluciones de 1:4 en DMSO al 100%, después de lo cual se realizaron diluciones adicionales de 1:20 y de 1:25 en el amortiguador de Tyrode (HBSS con Ca<sup>++</sup> y Mg<sup>++</sup> (Gibco N° 14025) con Hepes 20 mM (Gibco N° 15630), 0,2 mg/ml de BSA (Sigma N° 8527) y glucosa 5,6 mM (Sigma G8270)). Se aspiró el medio de las placas con las células y se lavaron las células dos veces con 100 µl del amortiguador de Tyrode (que había sido precalentado a aproximadamente 37°C). Se colocaron 50 µl de los compuestos diluidos en el amortiguador de Tyrode en cada cavidad y se incubaron las

placas durante aproximadamente 15 minutos, a aproximadamente 37°C con 5% de CO<sub>2</sub>. Luego se colocaron 50 µl de una solución con 0,2 µg/ml de DNP-HSA (Bioreserch Technologies, Inc. N° D-5059-100) en el amortiguador de Tyrode en cada cavidad y se incubaron las placas durante aproximadamente 30 minutos, a aproximadamente 37°C con 5% de CO<sub>2</sub>. La concentración final de los diversos componentes en la mezcla de incubación fue de entre 0,002 y 10 µM para los compuestos, de 0,1% para el DMSO y de 0,1 µg/ml para DNP-HSA. Como control, se colocó el amortiguador de Tyrode con DNP-HSA en un conjunto de cavidades que contenían DMSO al 0,2%, sin los compuestos, de manera tal de determinar la liberación máxima en presencia de estimulación. Un control adicional comprendió el amortiguador de Tyrode sin DNP-HSA, que se colocó en un conjunto de cavidades que contenían DMSO al 0,2%, sin los compuestos. El objetivo de este control fue determinar la liberación en ausencia de estimulación. Al final del período de incubación de 30 minutos, se colocaron 100 µl de 4-metilumbeliferil *N*-acetil-β-D-glucosaminida 1 mM preparada recientemente (MUG; Sigma N° M2133) en cada cavidad y se incubaron las placas durante aproximadamente 45 minutos, a aproximadamente 37°C con 5% de CO<sub>2</sub>. Luego se leyeron las placas con un lector de placas EnVision, con una excitación a 355 nm y una emisión a 460 nm. Dentro del rango lineal del ensayo, la señal observada a 460 nm estuvo relacionada directamente con la generación del producto de la reacción, MUG, por lo que fue posible usarla para calcular los valores de la IC<sub>50</sub>.

### **Evaluación del flujo de calcio en células de Ramos**

#### **Materiales**

Las células de Ramos (ATCC N° CRL-1596) se mantuvieron en frascos T150 a aproximadamente 37°C con 5% de CO<sub>2</sub>. Como medio de cultivo, se empleó un medio

RPMI (Invitrogen N° 21870-075) con la adición de 10% de FBS inactivado con calor (Invitrogen N° 10438-026) y 1% de penicilina/estreptomicina (Invitrogen N° 15140-122). Como amortiguador de ensayo, se empleó HBSS (Invitrogen N° 14025-092) con Hepes 40 mM (Invitrogen N° 15630-080), 0,1% de albúmina de suero bovino (BSA; Sigma N° A8577), Probenecid 2,5 mM (Invitrogen N° P36400) y glucosa 10 mM (Sigma N° G-7528). En este ensayo, también se usó DMSO (Sigma D8418), una placa de dilución de 96 cavidades (de polipropileno; Corning N° 3365), una placa de ensayo de 96 cavidades (Corning N° 3603), el conjunto de elementos para analizar el calcio en lotes FLIPR 5 (Molecular Devices N° R8186), un fragmento Fab2 de una IgM de burro anti-humana purificada por afinidad (Jackson ImmunoResearch Laboratories N° 709-006-073) y un aparato de FLIPR TETRA (Molecular Devices).

### Métodos

Aproximadamente 16-18 horas antes del ensayo, se sembraron las células en una cantidad de  $5 \times 10^5$  en el medio de cultivo. El día del ensayo, las células se centrifugaron a 1000 rpm durante 5 minutos, se las suspendió nuevamente en el medio de cultivo y se las contó. Se colocó un volumen apropiado de la suspensión celular, en una concentración de  $2 \times 10^6$  células/ml, en el medio de cultivo regular, después de lo cual se realizó una siembra en las placas de ensayo, a razón de  $2 \times 10^5$  células/cavidad (100 µl/cavidad). Se preparó una solución madre del colorante de calcio 5 agregando 10 ml del amortiguador de ensayo en cada recipiente de coloración del conjunto de elementos. Se preparó una solución de coloración 2x combinando 1 ml de la solución de coloración madre con 9 ml del amortiguador de ensayo. Se colocó esta solución en las placas de ensayo (a razón de 100 µl/cavidad) y se incubó durante aproximadamente 1 hora aproximadamente 37°C, con 5% de CO<sub>2</sub>. Se prepararon soluciones madre del compuesto en DMSO disolviendo y diluyendo en serie los

compuestos de prueba o los controles en DMSO al 100%. Inmediatamente antes de evaluar los compuestos, se sometieron las soluciones de los compuestos en DMSO a una dilución de 1:33 en el amortiguador de ensayo para preparar la solución madre del compuesto 6x (con 2% de DMSO). Usando el aparato de FLIPR Tetra, se transfirió la solución de estimulación 6x a las células (a razón de 50  $\mu$ l/cavidad, con una concentración final de DMSO de 0,33%) y se monitoreó el flujo potencial de calcio durante aproximadamente 3,5 minutos después de agregar el anticuerpo (con una longitud de onda de excitación de 470/495 nm y una longitud de onda de emisión de 515/575 nm; con un primer intervalo de lectura de 1 segundo, una cantidad de lecturas de 60, una cantidad de lecturas antes de la administración de 10, un segundo intervalo de lectura de 6 segundos y una cantidad de lecturas para este caso de 30). Los compuestos se incubaron durante 30 minutos a temperatura ambiente. Antes de agregar las células, se preparó una nueva solución de estimulación 6x, para lo cual se diluyeron 1,3 mg/ml de la solución madre del anticuerpo anti-IgM en 60  $\mu$ g/ml del amortiguador de ensayo. Una vez realizada la incubación con el compuesto, mediante el aparato de FLIPR Tetra se transfirió la solución de estimulación 6x a las células (a razón de 50  $\mu$ l/cavidad, con una concentración final del anticuerpo anti-IgM de 10  $\mu$ g/ml) y se monitoreó el flujo de calcio durante aproximadamente 3,5 minutos después de agregar el anticuerpo (con una longitud de onda de excitación de 470/495 nm y una longitud de onda de emisión de 515/575 nm; con un primer intervalo de lectura de 2 segundos, una cantidad de lecturas de 60, una cantidad de lecturas antes de la administración de 10, un segundo intervalo de lectura de 6 segundos y una cantidad de lecturas para este caso de 80). Luego se calcularon los valores de la IC<sub>50</sub> de los compuestos evaluados sobre la base del porcentaje de inhibición del flujo de calcio a causa del anticuerpo anti-IGM.

Las mediciones agudas *in vivo* de la inhibición de la señalización del receptor  $Fc\gamma$  por parte de los compuestos se realizan de acuerdo con el modelo inverso pasivo de Arthus.

#### **Modelo inverso pasivo de Arthus**

El día 0, se preparó OVA en PBS en una concentración de 17 mg/ml. Para ello, se agitó suavemente hasta que se formó una solución. Luego se agregó una solución azul de Evans al 2% (Sigma Aldrich, cat. N° E2129) para duplicar el volumen y alcanzar una concentración final de 8,5 mg/ml de OVA y 1% del colorante azul de Evans. Se descongeló una solución madre de un anticuerpo anti-OVA (Abazyme), que tenía una concentración de 10 mg/ml, y se preparó una solución con una concentración de 4 mg/ml con PBS. Los compuestos se combinaron con 0,5% de HPMC y 0,02% de Tween 80 y se agitaron durante aproximadamente 15 segundos. Después, se los homogenizó durante un mínimo de aproximadamente 2 minutos a 28000 RPM, de manera tal de formar una suspensión de partículas pequeñas sin grumos del compuesto. Las ratas se pesaron y se dosificaron con el compuesto, en un momento predeterminado que se basó en el  $T_{max}$  que se había determinado para el compuesto en los estudios farmacocinéticos. Luego se sometieron los animales a una anestesia general con una mezcla de isoflourano al 5% y oxígeno y se los afeitó. Usando una jeringa para insulina de 0,5 cc, se aplicaron dos inyecciones i.d. en sendos sitios: en un sitio se administraron 100  $\mu$ l de una solución del anticuerpo anti-OVA en una concentración de 4,0 mg/ml, y en el otro se administraron 100  $\mu$ l de PBS estéril. Cada sitio de inyección fue señalado con un marcador permanente. Inmediatamente después de las inyecciones i.d., a los animales se les inyectaron 200  $\mu$ l de la mezcla de OVA (10 mg/kg) y azul de Evans al 1%. La inyección se aplicó por vía i.v., usando una jeringa para insulina de 0,5 cc. Aproximadamente 4 horas después



de la inyección, se sacrificaron los animales, se los exsangüinó a través de una punción cardíaca y se recolectó la sangre en tubos para separar el plasma. Las muestras de sangre se almacenaron en hielo hasta centrifugarlas (lo cual se realizó aproximadamente 2 horas después de la recolección). Cada sitio de inyección se extrajo con un dispositivo para biopsias descartable (Acuderm Acu-Punch Disposable, de 12 mm), se cortó en cuatro trozos y se colocó en un tubo Eppendorf de 2 ml que había sido etiquetado con antelación. Se agregó un ml de DMF (al 99%) a cada tubo de biopsia. Se colocaron los tubos en un bloque de calentamiento a aproximadamente 50°C durante aproximadamente 24 horas. Después de la incubación, se transfirieron 100 µl de cada muestra a una placa de 96 cavidades de fondo plano y se realizó una lectura a 620 nm en un lector de placas, para lo cual se empleó el software Softmax. Se eliminó la señal de fondo sustrayéndole la OD correspondiente al sitio donde se había inyectado PBS a la OD correspondiente al sitio donde se había inyectado el anticuerpo anti-OVA en cada animal. Las muestras de plasma se centrifugaron en una microcentrífuga (Eppendorf 5415R) durante aproximadamente 5 minutos a 16,1 rcf. Se colocaron 200 µl de plasma en un tubo Eppendorf de 1,7 ml para determinar los niveles de la droga y se almacenaron los tubos a -80°C hasta evaluarlos.

#### **Artritis inducida con colágeno (CIA)**

Se solubilizó colágeno tipo II (CII), derivado de un septo nasal bovino (Elastin Products, cat. N° CN276) en AcOH 0,01 M (150 µl de AcOH de grado USP, J.T. Baker, número de orden 9522-03, y 250 ml de agua Milli Q) para obtener una concentración de 4 mg/ml. El recipiente se cubrió con una lámina de aluminio y se colocó en un agitador a aproximadamente 4°C durante la noche. Se sometió la solución madre de colágeno a una dilución de 1:1 con el coadyuvante incompleto de Freund (IFA; Difco Labs, cat. N° 263910) y se preparó una emulsión en jeringas de vidrio Hamilton Luer

Lock (SGE Syringe Perfection VWR, cat. N° 007230), con una concentración final de 2 mg/ml. Se anestesiaron ratas Lewis hembra que pesaban aproximadamente 150 g (Charles River Laboratories) con isoflurano (5%) y oxígeno en una recámara de anestesia. La anestesia se mantuvo usando un cono nasal durante las inyecciones. Se afeitaron las ratas en la base de la cola y se administraron 600 µg de colágeno en tres inyecciones i.d. de 100 µl, que se aplicaron sobre el lomo de la rata (n = 9 por grupo). Un grupo control negativo se inmunizó con una emulsión 1:1 de AcOH 0,01 M e IFA (n = 6). El día 6 del estudio, se les aplicó una refuerzo a los animales, lo cual se efectuó de una manera idéntica a la inmunización. La administración del compuesto comenzó 10 días después de la inmunización inicial, cuando se observaron los primeros signos de la enfermedad. Los compuestos se formularon en un vehículo inerte, tal como HPMC al 0,5% (Sigma, cat. N° H3785) o Tween 80 al 0,02% (Sigma, cat. N° 4780) en agua, y se administraron por vía oral una o dos veces por día, durante al menos 9 días. Se determinó el volumen basal de las patas el día 7, antes del comienzo de la enfermedad. Esto se realizó usando un pletismógrafo basado en el desplazamiento de agua (Vgo Basile North America Inc. PA 19473, modelo N° 7140). Las ratas fueron sometidas a una anestesia leve con un anestésico inhalable (isoflurano). Se sumergieron sus dos patas traseras en el pletismógrafo para registrar su volumen. Las ratas se evaluaron 3 veces por semana, entre los días 10 y 18 después de la inmunización. El día 18 después de la inmunización, todas las ratas fueron exsanguinadas a través de una punción cardíaca, bajo anestesia con isoflurano, y se recolectaron las patas traseras para determinar el impacto sobre la erosión de los huesos a través de un análisis de micro-CT (SCANCO Medical, Southeastern, PA, modelo N° µCT 40). Se emplearon muestras de 18 µm, un umbral de 400, un valor de sigma-gauss de 0,8 y un valor de soporte-gauss de 1,0. Se determinó el volumen y la

densidad de los huesos en una sección vertical de 360  $\mu\text{m}$  (un corte 200) que abarcaba la porción del tarso de la pata. La sección de 360  $\mu\text{m}$  se analizó desde la base de los metatarsos hasta la parte superior de la tibia. El punto de referencia inferior se fijó en la unión entre la tibia y el tarso. Se determinó la exposición a la droga en el plasma usando una LC/MS.

Las descripciones de todas las referencias, que incluyen los trabajos publicados, las patentes y las solicitudes de patentes publicadas, se incorporan en la presente a modo de referencia en su totalidad.

Los siguientes ejemplos se proveen con fines ilustrativos y no han de ser interpretados como límites para el alcance de la presente invención.

### **Esquemas generales de síntesis**

Los compuestos de la invención pueden prepararse de acuerdo con las transformaciones de síntesis que se ilustran en los esquemas I y II. Los materiales de partida se encuentran disponibles comercialmente o pueden prepararse de acuerdo con los procedimientos que se describen en la presente, de acuerdo con los procedimientos que se describen en la literatura o de acuerdo con procedimientos que han de resultar conocidos para aquellos versados en la técnica de la química orgánica. En el esquema I se ilustran métodos para preparar los compuestos de furo[3,2-*d*]pirimidina-2,4-diamina 5 de la invención. De acuerdo con el esquema I, puede hacerse reaccionar la 2,4-diclorofuro[3,2-*d*]pirimidina 1, que se halla disponible comercialmente (ArkPharm), con una amina 2 (esquema I, paso a), tal como se describe en el procedimiento general A, de manera tal de obtener una 2-clorofuro[3,2-*d*]pirimidin-4-amina 3, la cual está sustituida con los sustituyentes  $\text{R}^a$  y  $\text{R}^b$ . A través de una reacción subsiguiente con una amina primaria 4 (esquema I, paso b) bajo condiciones apropiadas para una unión de Buchwald, tal como se describe en el

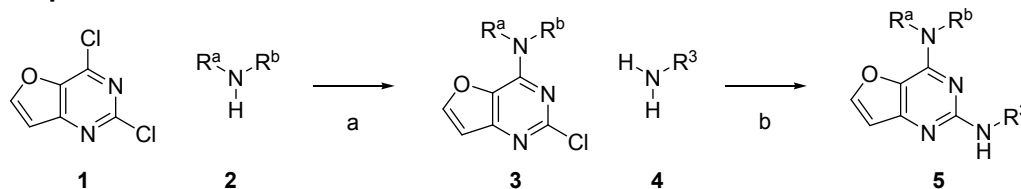
procedimiento general B, puede obtenerse la furo[3,2-*d*]pirimidina-2,4-diamina 5. Como alternativa, esta transformación puede efectuarse con una 2-clorofuro[3,2-*d*]pirimidin-4-amina 3, una amina primaria 4 y una fuente de ácidos, que puede ser TFA, HCl o AcOH, con un calentamiento o sin él, de manera tal de obtener la furo[3,2-*d*]pirimidina-2,4-diamina 5. Las aminas 2 y/o 4 se encuentran disponibles comercialmente o pueden prepararse de acuerdo con métodos bien conocidos por aquellos versados en la técnica (véanse, por ejemplo, Larock, R.C. "Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations", 2ª edición: 1999, Wiley-VCH, o los procedimientos generales más adelante). Si se lo desea, puede llevarse a cabo una funcionalización adicional de cualquiera de los intermediarios, por ejemplo, los compuestos 2, 3 y/o 4 en el esquema I, y/o los compuestos de furo[3,2-*d*]pirimidina-2,4-diamina 5, con una funcionalidad apropiada en R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup> y/o R<sup>3</sup>, a través de reacciones conocidas por aquellos versados en la técnica (véanse, por ejemplo, Larock, R.C. [que fue citado con anterioridad] o los procedimientos generales más adelante). Por ejemplo, es posible preparar amidas o sulfonamidas haciendo reaccionar una amina primaria o secundaria con un haluro ácido o con un ácido carboxílico, o como alternativa, con un cloruro de sulfonilo (véanse, por ejemplo, los procedimientos generales D, E.1 y E.2). Adicionalmente, las amidas pueden prepararse saponificando los ésteres para obtener ácidos carboxílicos (véase, por ejemplo, el procedimiento general AI), después de lo cual éstos pueden hacerse reaccionar con una amina primaria o secundaria, de acuerdo con los métodos que se describieron con anterioridad para la preparación de las amidas. Los amino alcoholes pueden ciclarse para obtener carbamatos (véase, por ejemplo, el procedimientos general AL). Las aminas pueden prepararse de diversas maneras que han de resultar conocidas para aquellos versados en la técnica. Por ejemplo, los grupos nitro pueden

reducirse para obtener aminas primarias (véase, por ejemplo, el procedimiento general I). Las aminas pueden prepararse convirtiendo los alcoholes en mesilatos (véase, por ejemplo, el procedimiento general V), que luego pueden sustituirse directamente con aminas (véase, por ejemplo, el procedimiento general U) o pueden convertirse en azidas, las cuales pueden reducirse posteriormente (véase, por ejemplo, el procedimiento general F) para obtener las aminas. Como alternativa, los alcoholes pueden oxidarse para obtener cetonas o aldehídos (véase, por ejemplo, el procedimiento general P), los cuales pueden someterse posteriormente a una aminación reductiva con una amina primaria o secundaria (véase, por ejemplo, el procedimiento general H), de manera tal de obtener las aminas. Adicionalmente, los nitrilos pueden convertirse en aminas a través de una reducción (véase, por ejemplo, el procedimiento general AE). Los nitrilos pueden obtenerse a partir de aldehídos (véase, por ejemplo, el procedimiento general AA). Los alcoholes pueden obtenerse a partir de la reducción de un éster, con el propósito de proveer alcoholes (véase, por ejemplo, el procedimiento general W). Adicionalmente, los alcoholes pueden obtenerse a través de la reacción de las cetonas o los aldehídos con reactivos de Grignard (véanse, por ejemplo, WO2010138487 y la preparación del reactivo 5), o también por medio de la reducción de las cetonas o los aldehídos con agentes reductores (véanse, por ejemplo WO20110092475, el intermediario 39a o *European Journal of Organic Chemistry* 2009, (9), 1372). Los arilos o los heteroarilos que comprenden haluros pueden unirse a un boronato o un ácido borónico de un arilo o de un heteroarilo (véase, por ejemplo, el procedimiento general Z). Los intermediarios o los compuestos finales pueden someterse a una funcionalización adicional a través de una alquilación en la posición  $\alpha$ , con el fin de obtener un nitrilo (véanse, por ejemplo, el procedimiento general AF o *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 2010, 20(2), 608) o un éster

(véanse, por ejemplo, la  $\alpha$  fluoración, el procedimiento general X o WO 2008108957). Adicionalmente, los carbamatos pueden alquilarse (véase, por ejemplo, el procedimiento general L). En determinados casos en el contexto del esquema I, puede ser necesario proteger los intermediarios que se emplean para sintetizar los materiales de partida 2 y 4, lo cual puede efectuarse bajo condiciones como las que se describen en Greene, T.W. y Wuts, P.G.M. [que fue citado con anterioridad]. Por ejemplo, puede usarse un grupo Boc (véase, por ejemplo, el procedimiento general O) o Cbz (véase, por ejemplo, el procedimiento general O) para formar una amina protegida. Los nitrógenos de los heteroarilos pueden protegerse con grupos Boc (véase, por ejemplo, el procedimiento general O), tosilo (véase, por ejemplo, el procedimiento general AJ), SEM (véase, por ejemplo, el procedimiento general N) o THP (véase, por ejemplo, el procedimiento general AB). Los alcoholes pueden protegerse como éteres (véase, por ejemplo, *Journal of Medicinal Chemistry* 2008, 51(20), 6538, o 2011, 54(3), 869) o como éteres de sililo (véase, por ejemplo, el procedimiento general AH). También, pueden desprotegerse los compuestos 5 y los intermediarios 2, 3 y/o 4, que contienen una amina primaria o secundaria protegida, para obtener los compuestos no protegidos, bajo condiciones como las que se describen en Greene, T.W. y Wuts, P.G.M. "Protective Groups in Organic Synthesis", 3ª edición, 1999, Wiley-Interscience, o en los procedimientos generales C, G, J, K, S, T, AN o AC. Por ejemplo, puede separarse un grupo protector como Boc de una amina protegida para obtener la amina no protegida (véase, por ejemplo, el procedimiento general C o el paso E del ejemplo 3), después de lo cual pueden hacerse reaccionar los compuestos desprotegidos 5 como se describió con anterioridad. Adicionalmente, es posible hidrolizar un carbamato cíclico para obtener un amino alcohol, bajo condiciones como las que se describen en el procedimiento general AM. También, es posible desproteger los

compuestos 5 y los intermediarios 2, 3 y/o 4, que contienen un alcohol protegido con sililo, con el objeto de obtener los compuestos no protegidos, bajo condiciones como las que se describen en Greene, T.W. y Wuts, P.G.M. [que fue citado con anterioridad], o en el procedimiento general R. En algunos casos, es posible separar diversos grupos protectores de naturalezas diferentes según se describe en los procedimientos generales Q, AD, AG y AK. Por ejemplo, es posible desproteger un compuesto de diamina protegida que contiene un grupo Boc y un grupo SEM de acuerdo con el procedimiento general Q, de manera tal de obtener la diamina desprotegida (por ejemplo, véase el paso E del ejemplo 5).

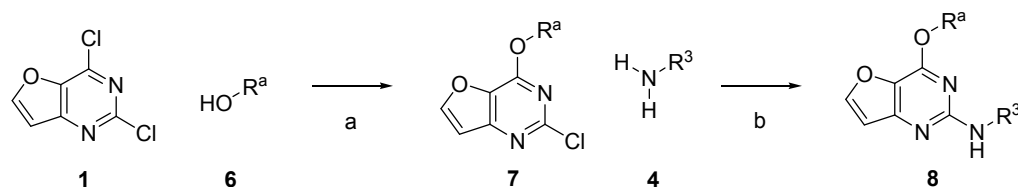
#### Esquema I



En el esquema II se ilustran métodos para preparar los compuestos de 4-alcoxi-2-aminofuro[3,2-*d*]pirimidina 8 de la invención. De acuerdo con el esquema II, puede hacerse reaccionar la 2,4-diclorofuro[3,2-*d*]pirimidina 1, que se encuentra disponible comercialmente (ArkPharm), con un alcohol 6 (esquema II, paso a), tal como se describe en el procedimiento general Y, de manera tal de obtener la 2-cloro-4-alcoxifuro[3,2-*d*]pirimidina 7, que está sustituida con un sustituyente R<sup>a</sup>. Por medio de una reacción subsiguiente con una amina primaria 4 (esquema II, paso b), bajo condiciones apropiadas para una unión de Buchwald, tal como se describe en el procedimiento general B, es posible obtener la 4-alcoxi-2-aminofuro[3,2-*d*]pirimidina 8. Los alcoholes 6 y/o las aminas 4 están disponibles comercialmente o pueden prepararse de acuerdo con métodos que han de resultar conocidos para aquellos versados en la técnica (véanse, por ejemplo, Larock, R.C. [que fue citado con

anterioridad] o los procedimientos generales más adelante). Si se lo desea, puede llevarse a cabo una funcionalización adicional de cualquiera de los intermediarios (por ejemplo, los compuestos 6, 7 y/o 4 en el esquema II) y/o de los compuestos de 4-alcoxi-2-aminofuro[3,2-*d*]pirimidina 8 con una funcionalidad apropiada en R<sup>a</sup> y/o R<sup>3</sup>, a través de reacciones conocidas por aquellos versados en la técnica (véanse, por ejemplo, Larock, R.C. [que fue citado con anterioridad] o los procedimientos generales más adelante), según se describió para el esquema I en el párrafo anterior. Adicionalmente, en determinados casos, puede ser necesario proteger los intermediarios que se emplean para sintetizar los materiales de partida 4 y 6, lo cual puede efectuarse bajo condiciones como las que se describen en Greene, T.W. y Wuts, P.G.M. [que fue citado con anterioridad], según se describió para el esquema I en el párrafo anterior.

### Esquema II



Si se lo desea, es posible llevar a cabo la separación quiral de cualquiera de los compuestos quirales en los esquemas I y II, de acuerdo con métodos que han de resultar conocidos para aquellos versados en la técnica, tales como la SFC quiral (por ejemplo, de acuerdo con el procedimiento general M), la HPLC preparativa quiral o la cristalización de las sales diastereoméricas.

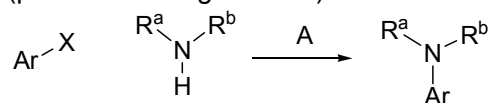
### Procedimientos generales y ejemplos

Los procedimientos de síntesis que se emplearon para preparar la mayoría de los compuestos que se describen en esta solicitud se detallan en los esquemas 1-41 más adelante. Estos esquemas se proveen solamente con fines ilustrativos, y no han de ser

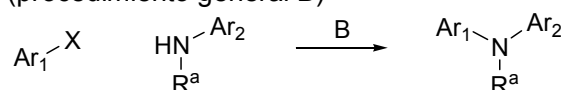


interpretados como límites para el alcance de la invención.

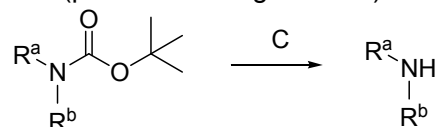
**Esquema 1.** Desplazamiento nucleofílico de un haluro de arilo con una amina (procedimiento general A)



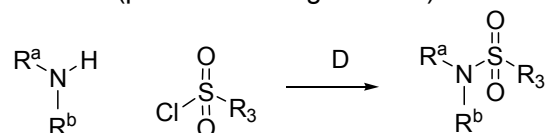
**Esquema 2.** Reacción de Buchwald de un haluro de arilo con una anilina (procedimiento general B)



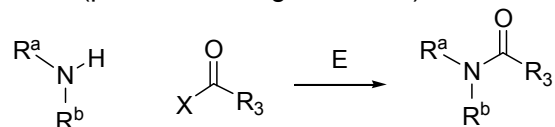
**Esquema 3.** Remoción de un grupo Boc de una amina o un heteroaromático con *N*-Boc (procedimiento general C)



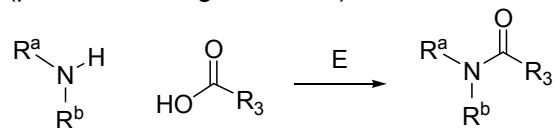
**Esquema 4.** Formación de una sulfonamida a partir de una amina y un cloruro de sulfonilo (procedimiento general D)



**Esquema 5.** Formación de una amida a partir de una amina y un haluro o un anhídrido ácido (procedimiento general E.1)

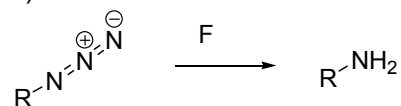


**Esquema 6.** Formación de una amida a partir de una amina y un ácido carboxílico (procedimiento general E.2)

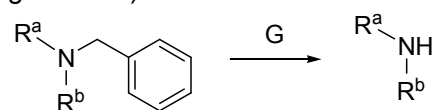


**Esquema 7.** Reducción de una azida para obtener una amina (procedimiento general

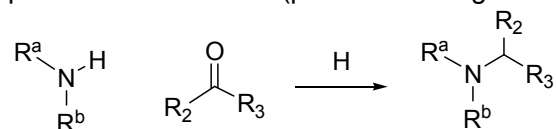
F)



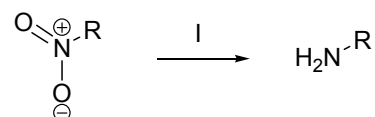
**Esquema 8.** Remoción de un grupo bencilo de una *N*-bencil amina (procedimiento general G)



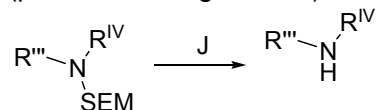
**Esquema 9.** Aminación reductiva de un aldehído o de una cetona con una amina primaria o secundaria (procedimiento general H)



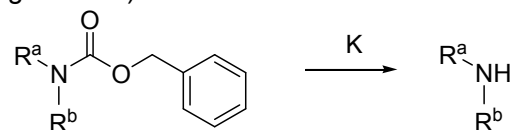
**Esquema 10.** Reducción de un grupo nitro para obtener una amina (procedimiento general I)

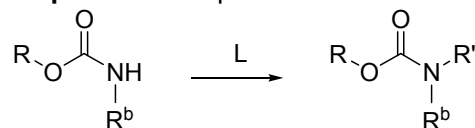
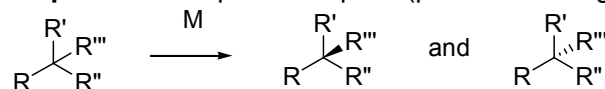
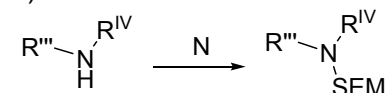
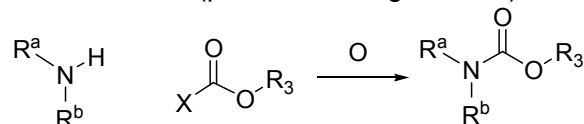
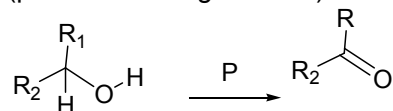
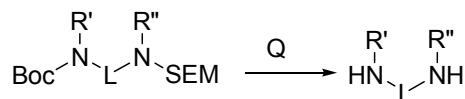


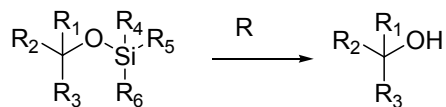
**Esquema 11.** Remoción de un grupo SEM de un heteroaromático con *N*-SEM (procedimiento general J)



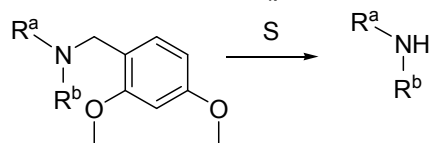
**Esquema 12.** Remoción de un grupo Cbz de una amina con *N*-Cbz (procedimiento general K)



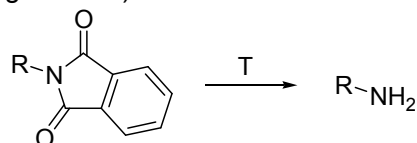
**Esquema 13.** Alquilación de un carbamato (procedimiento general L)**Esquema 14.** Separación quiral (procedimiento general M)**Esquema 15.** Preparación de un heteroaromático con *N*-SEM (procedimiento general N)**Esquema 16.** Formación de un carbamato a partir de una amina y un clorofornato o un bicarbonato (procedimiento general O)**Esquema 17.** Oxidación de un alcohol para obtener un aldehído o una cetona (procedimiento general P)**Esquema 18.** Remoción de un grupo Boc de una amina o un heteroaromático *N*-Boc y remoción de un grupo SEM de un heteroaromático con *N'*-SEM (procedimiento general Q)**Esquema 19.** Remoción de un grupo sililo de un éter de *O*-sililo (procedimiento general R)



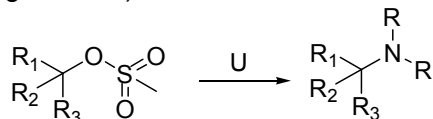
**Esquema 20.** Remoción de un grupo 2,4-dimetoxibencilo de una *N*-2,4-dimetoxibencilamina (procedimiento general S)



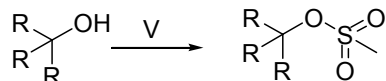
**Esquema 21.** Hidrólisis de una ftalamida para obtener una amina (procedimiento general T)



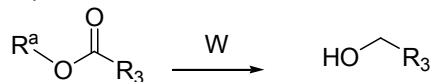
**Esquema 22.** Sustitución de un mesilato con un nucleófilo de amina (procedimiento general U)



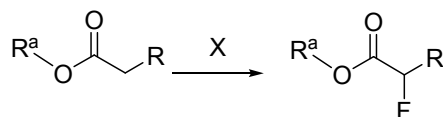
**Esquema 23.** Formación de un mesilato a partir de un alcohol (procedimiento general V)



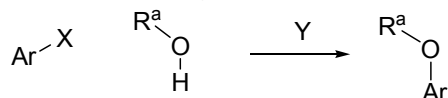
**Esquema 24.** Reducción de un éster para obtener un alcohol (procedimiento general W)



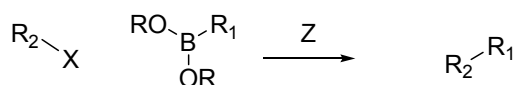
**Esquema 25.** Fluoración nucleofílica en la posición  $\alpha$  de un éster (procedimiento general X)



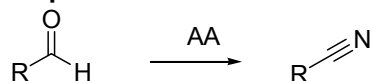
**Esquema 26.** Desplazamiento nucleofílico de un haluro de arilo con un alcohol (procedimiento general Y)



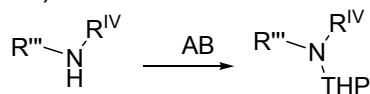
**Esquema 27.** Reacción de Suzuki de un haluro de arilo o de heteroarilo con un ácido borónico o un boronato de arilo o de heteroarilo (procedimiento general Z)



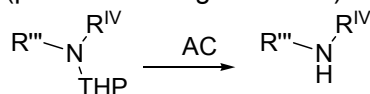
**Esquema 28.** Conversión de un aldehído en un nitrilo (procedimiento general AA)



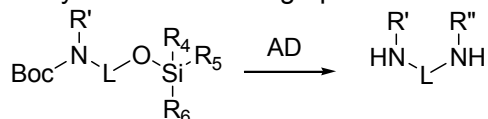
**Esquema 29.** Formación de un heteroaromático con *N*-THP (procedimiento general AB)



**Esquema 30.** Remoción de un grupo THP de un heteroaromático con *N*-THP (procedimiento general AC)

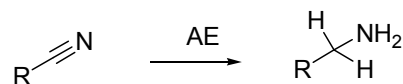
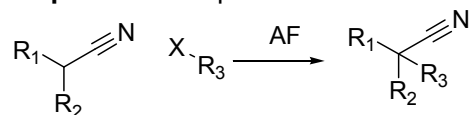
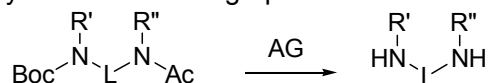
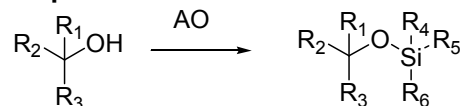
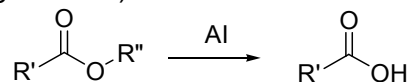
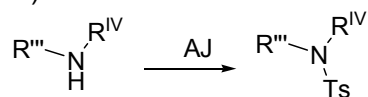
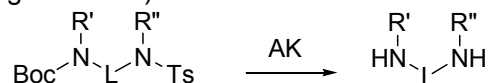


**Esquema 31.** Remoción de un grupo Boc de una amina o un heteroaromático con *N*-Boc y remoción de un grupo sililo de un éter de *O*-sililo (procedimiento general AD)

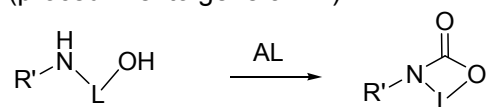


**Esquema 32.** Reducción de un nitrilo para obtener una amina (procedimiento general

AE)

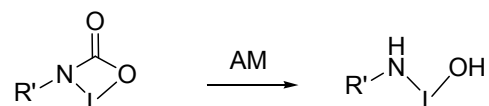
**Esquema 33.** Alquilación de un nitrilo en la posición  $\alpha$  (procedimiento general AF)**Esquema 34.** Remoción de un grupo Boc de una amina o un heteroaromático con *N*-Boc y remoción de un grupo acilo de una *N'*-acil amina (procedimiento general AG)**Esquema 35.** Formación de un éter de O-sililo (procedimiento general AH)**Esquema 36.** Hidrólisis de un éster para obtener un ácido carboxílico (procedimiento general AI)**Esquema 37.** Formación de un heteroaromático con *N*-tosilo (procedimiento general AJ)**Esquema 38.** Remoción de un grupo Boc de una amina o un heteroaromático con *N*-Boc y remoción de un grupo tosilo de un heteroaromático con *N*-tosilo (procedimiento general AK)**Esquema 39.** Formación de un carbamato cíclico a partir de un amino alcohol

(procedimiento general AL)



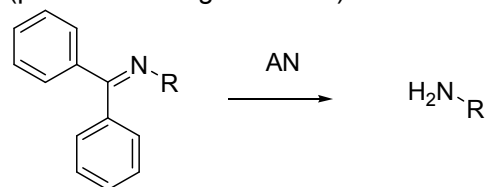
**Esquema 40.** Hidrólisis de un carbamato cíclico para obtener un amino alcohol

(procedimiento general AM)



**Esquema 41.** Remoción de una bencilidina de una imina de benzofenona

(procedimiento general AN)



### Lista de procedimientos generales

Procedimiento general A. Desplazamiento nucleofílico de un haluro de arilo con una amina.

Procedimiento general B. Reacción de Buchwald de un haluro de arilo con una anilina

Procedimiento general C. Remoción de un grupo Boc de una amina o un heteroaromático con *N*-Boc.

Procedimiento general D. Formación de una sulfonamida a partir de una amina y un cloruro de sulfonilo.

Procedimiento general E.1. Formación de una amida a partir de una amina y un haluro o un anhídrido ácido.

Procedimiento general E.2. Formación de una amida a partir de una amina y un ácido carboxílico.

Procedimiento general F. Reducción de una azida para obtener una amina.

Procedimiento general G. Remoción de un grupo bencilo de una *N*-bencil amina.

Procedimiento general H. Aminación reductiva de un aldehído o de una cetona con una amina primaria o secundaria.

Procedimiento general I. Reducción de un grupo nitro para obtener una amina.

Procedimiento general J. Remoción de un grupo SEM de un heteroaromático con *N*-SEM.

Procedimiento general K. Remoción de un grupo Cbz de una amina con *N*-Cbz.

Procedimiento general L. Alquilación de un carbamato.

Procedimiento general M. Separación quiral.

Procedimiento general N. Preparación de un heteroaromático con *N*-SEM.

Procedimiento general O. Formación de un carbamato a partir de una amina y un cloroformato o un bicarbonato.

Procedimiento general P. Oxidación de un alcohol para obtener un aldehído o una cetona.

Procedimiento general Q. Remoción de un grupo Boc de una amina o un heteroaromático *N*-Boc y remoción de un grupo SEM de un heteroaromático con *N*<sup>2</sup>-SEM.

Procedimiento general R. Remoción de un grupo sililo de un éter de *O*-sililo.

Procedimiento general S. Remoción de un grupo 2,4-dimetoxibencilo de una *N*-2,4-dimetoxibencilamina.

Procedimiento general T. Hidrólisis de una ftalamida para obtener una amina.

Procedimiento general U. Sustitución de un mesilato con un nucleófilo de amina.

Procedimiento general V. Formación de un mesilato a partir de un alcohol.

Procedimiento general W. Reducción de un éster para obtener un alcohol.

Procedimiento general X. Fluoración nucleofílica en la posición  $\alpha$  de un éster.



Procedimiento general Y. Desplazamiento nucleofílico de un haluro de arilo con un alcohol.

Procedimiento general Z. Reacción de Suzuki de un haluro de arilo o de heteroarilo con un ácido borónico o un boronato de arilo o de heteroarilo.

Procedimiento general AA. Conversión de un aldehído en un nitrilo.

Procedimiento general AB. Formación de un heteroaromático con *N*-THP.

Procedimiento general AC. Remoción de un grupo THP de un heteroaromático con *N*-THP.

Procedimiento general AD. Remoción de un grupo Boc de una amina o un heteroaromático con *N*-Boc y remoción de un grupo sililo de un éter de *O*-sililo.

Procedimiento general AE. Reducción de un nitrilo para obtener una amina.

Procedimiento general AF. Alquilación de un nitrilo en la posición  $\alpha$ .

Procedimiento general AG. Remoción de un grupo Boc de una amina o un heteroaromático con *N*-Boc y remoción de un grupo acilo de una *N'*-acil amina.

Procedimiento general AH. Formación de un éter de *O*-sililo.

Procedimiento general AI. Hidrólisis de un éster para obtener un ácido carboxílico.

Procedimiento general AJ. Formación de un heteroaromático con *N*-tosilo.

Procedimiento general AK. Remoción de un grupo Boc de una amina o un heteroaromático con *N*-Boc y remoción de un grupo tosilo de un heteroaromático con *N*-tosilo.

Procedimiento general AL. Formación de un carbamato cíclico a partir de un amino alcohol.

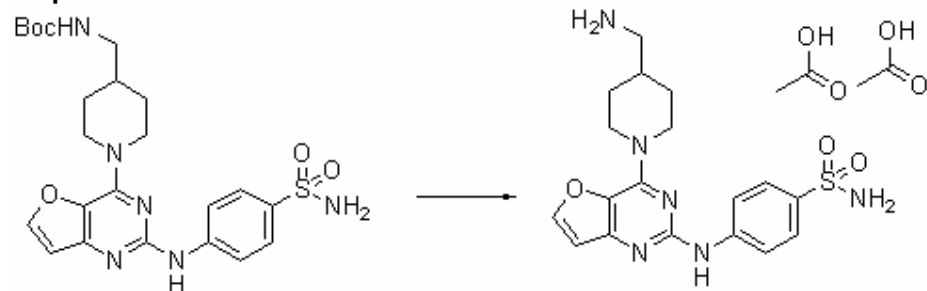
Procedimiento general AM. Hidrólisis de un carbamato cíclico para obtener un amino alcohol.

Procedimiento general AN. Remoción de una bencilidina de una imina de

benzofenona.

Los ejemplos más adelante están ordenados de acuerdo con el procedimiento general final que se emplea para prepararlos. Las rutas para sintetizar los intermediarios novedosos se detallan de manera consecutiva en el listado de procedimientos generales (códigos de letras), entre paréntesis después del nombre correspondiente, con los reactivos adicionales apropiados. Más adelante se provee un ejemplo de trabajo no limitativo de este protocolo. Se trata del ejemplo C.1, que es el diacetato de 4-(4-(4-(aminometil)piperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)bencenosulfonamida, que se preparó a partir de (1-(2-(4-sulfamilfenilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-4-il)piperidin-4-il)metilcarbamato de *ter*-butilo, de acuerdo con el procedimiento general C, que se representa en el esquema A.

#### Esquema A

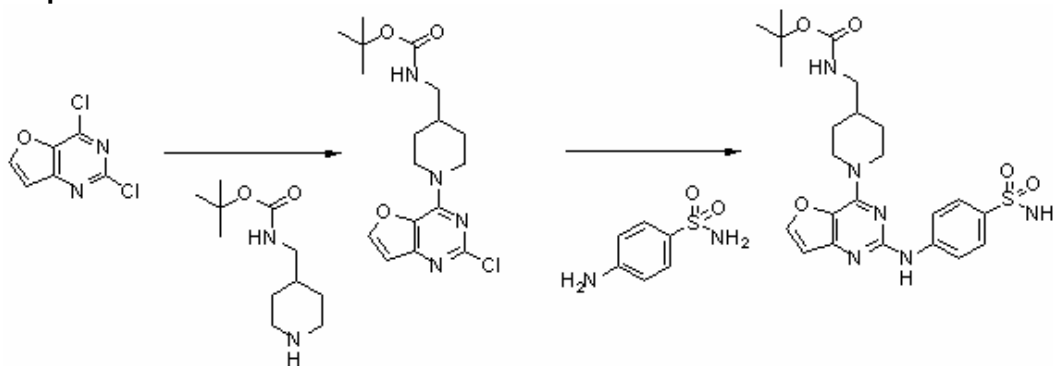


Precursor del ejemplo C.1      Procedimiento general C      Ejemplo C.1

El precursor del ejemplo C.1, el (1-(2-(4-sulfamilfenilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-4-il)piperidin-4-il)metilcarbamato de *ter*-butilo, se preparó como se ilustra en el esquema B. Se hizo reaccionar 2,4-diclorofuro[3,2-*d*]pirimidina [Ark Pharm] y piperidin-4-ilmetilcarbamato de *ter*-butil [Astatech] bajo las condiciones que se detallan en el procedimiento general A, de manera tal de obtener el (1-(2-clorofuro[3,2-*d*]pirimidin-4-il)piperidin-4-il)metilcarbamato de *ter*-butilo. Luego se hizo reaccionar el intermediario con 4-aminobencenosulfonamida bajo las condiciones que se describen en el

procedimiento general B, de manera tal de obtener el precursor del ejemplo C.1. La secuencia de reacción que se detalló con anterioridad se provee en la sección de preparaciones y ejemplos como “la preparación de A con 2,4-diclorofuro[3,2-*d*]pirimidina [ArkPharm] y piperidin-4-ilmetilcarbamato de *ter*-butilo [Astatech] y la preparación de B con 4-aminobencenosulfonamida”.

### Esquema B



Procedimiento general A

Procedimiento general B

Precursor del ejemplo C.1

### Métodos analíticos

En los procedimientos más adelante, en las ilustraciones de los procedimientos generales y en las tablas de los ejemplos se incluyen los datos analíticos. A menos que se indique lo contrario, todos los datos de  $^1\text{H}$  RMN se obtuvieron con un instrumento Varian Mercury Plus a 400 MHz, con un instrumento Varian Inova a 600 MHz, con un instrumento Varian Inova a 500 MHz, con un instrumento Bruker AVIII a 400 MHz o con un instrumento Bruker AVIII a 300 MHz. Las desviaciones químicas se expresan en partes por millón (ppm). Los datos de las LC/MS y las HPLC se proveen en la tabla 2, donde se detallan las condiciones para las LC/MS y las HPLC para cada uno de los métodos, que se designan con letras minúsculas.

**Tabla 2. Métodos de LC/MS y de HPLC**

| Método | Condiciones |
|--------|-------------|
|--------|-------------|

|   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|---|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| a | <p>LC/MS. La LC-MS analítica se llevó a cabo en un espectrómetro de masa Finnigan Navigator y en un sistema de HPLC Agilent 1100 con los programas Xcalibur 1.2, Open-Access 1.3 y un software de registro propio, o bien en un espectrómetro de masa Thermo MSQ-Plus y en un sistema de HPLC Agilent 1200 con los programas Xcalibur 2.0.7, Open-Access 1.4 y un software de registro propio. El espectrómetro de masa se operó bajo condiciones de ionización APCI positiva. El sistema de HPLC comprendió una bomba cuaternaria Agilent, un desgasificador, un compartimiento para la columna, un analizador automático de muestras y un detector con una serie de diodos, con un analizador de la dispersión evaporativa de la luz Polymer Labs ELS-2100. La columna usada fue una Fenomenex Luna Combi-HTS C8(2), de 5 <math>\mu\text{m}</math>, 100 Å (2,1 mm x 50 mm), que se operó a una temperatura de 55°C.</p> <p>En el método con TFA, se empleó un gradiente con 10-100% de MeCN (A) y 0,1% de TFA en agua (B), con una velocidad de flujo de 2,0 ml/minuto (0-0,1 minutos: 10% de A, 0,1-2,6 minutos: 10-100% de A, 2,6-2,9 minutos: 100% de A, 2,9-3,0 minutos: 100-10% de A, con una demora de 0,5 minutos después del procedimiento).</p> |
|---|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

|   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|---|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| b | <p>HPLC preparativa. Se empleó un sistema de HPLC preparativa Waters a pequeña escala (10 mg-300 mg).</p> <p>Las muestras se sometieron a una HPLC preparativa en una columna Waters Sunfire C8 de 5 <math>\mu</math>m (30 mm x 75 mm). Se empleó un gradiente de MeOH (A) y 0,1% de TFA en agua o de NH<sub>4</sub>OH 10 mM en agua (B), con una velocidad de flujo de 50 ml/minuto (0-0,5 minutos: 0% de A, 0,5-7,0 minutos: un gradiente lineal de 0-90% de A, 7,1-10,0 minutos: 95% de A, 10,0-12,0 minutos: un gradiente lineal de 95-10% de A). Las muestras se inyectaron en 1,5 ml de una mezcla de DMSO y MeOH (1:1). Se usó un sistema de purificación a medida que consistió en los siguientes módulos: una bomba preparativa Waters LC4000, un detector con una serie de diodos Waters 996, un analizador automático de muestras Waters 717+, un módulo Waters SAT/IN, una caja de interfase Gilson 506C y dos recolectores de fracciones Gilson FC204. El sistema se controló usando el software Waters Millennium32 y estuvo automatizado con una aplicación para Visual Basic desarrollada por Abbott para controlar la recolección de las fracciones y para rastrear las fracciones. Las fracciones se recolectaron sobre la base del umbral de la señal UV. Luego se sometieron las fracciones seleccionadas a un análisis de espectrometría de masa, usando una ionización APCI positiva en un sistema Finnigan aQa, con una mezcla 70:30 de MeOH y NH<sub>4</sub>OH 10 mM en agua, a una velocidad de flujo de 0,8 ml/minuto. El sistema Finnigan aQa estuvo controlado con el software Navigator 1.2 y con un manipulador de líquidos Gilson 215 para inyectar las fracciones, que a su vez estuvo controlado con una aplicación para Visual Basic desarrollada por Abbott.</p> |
|---|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

|   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|---|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| c | <p>LC/MS: La columna que se empleó para la cromatografía fue una MAC-MOD Halo C18 de 4,6 x 50 mm (con partículas de 2,7 <math>\mu</math>m). El gradiente comprendió 5-60% de B en 1,5 minutos, seguido por 60-95% de B en 2,5 minutos, con una retención en 95% de B durante 1,2 minutos (con una velocidad de flujo de 1,3 ml/minuto). La fase móvil A comprendió <math>\text{NH}_4\text{OAc}</math> 10 mM, la fase móvil B comprendió MeCN de grado de HPLC. Los dispositivos que se emplearon para la detección comprendieron un detector con una serie de diodos (DAD), un analizador de la dispersión evaporativa de la luz (ELSD) y un detector de la ionización por electronebulización positiva/negativa.</p> |
| d | <p>LC/MS. La columna usada fue una XBridge C18, de 4,6 x 50 mm, 3,5 <math>\mu</math>m (2,1 mm x 50 mm), a una temperatura de 50°C.</p> <p>Se usó un gradiente de 5-95% de MeCN (A) y <math>\text{NH}_4\text{HCO}_3</math> 10 mM en agua (B), a una velocidad de flujo de 2,3 ml/minuto (0-0,2 minutos: 5% de A, 0,2-1,9 minutos: 5-95% de A, 1,9-3,3 minutos: 95% de A, 3,3-3,4 minutos: 95-5% de A).</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| e | <p>LC/MS. La columna usada fue una XBridge C18, de 4,6 x 50 mm, 3,5 <math>\mu</math>m (2,1 mm x 50 mm), a una temperatura de 50°C.</p> <p>Se usó un gradiente de 5-95%-0,05% de TFA en MeCN (A) y 0,05% de TFA en agua (B), a una velocidad de flujo de 2,3 ml/minuto (0-0,2 minutos: 5% de A, 0,2-1,9 minutos: 5-95% de A, 1,9-3,2 minutos: 95% de A, 3,2-3,3 minutos: 95-5% de A).</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| f | <p>LC/MS. La columna usada fue una XBridge C18, de 4,6 x 50 mm, 3,5 <math>\mu</math>m (2,1 mm x 50 mm), a una temperatura de 50°C.</p> <p>Se usó un gradiente de 5-95% de MeCN (A) y <math>\text{NH}_4\text{HCO}_3</math> 10 mM en agua</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |

|   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|---|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|   | (B), a una velocidad de flujo de 1,8 ml/minuto (0-0,2 minutos: 5% de A, 0,2-1,8 minutos: 5-95% de A, 1,8-3,6 minutos: 95% de A, 3,6-3,7 minutos: 95-5% de A).                                                                                                                                                                                                                                             |
| g | <p>LC/MS. La columna usada fue una SunFire C18, de 4,6 x 50 mm, 3,5 <math>\mu</math>m (2,1 mm x 50 mm), a una temperatura de 50°C.</p> <p>Se usó un gradiente de 5-95%-0,05% de TFA en MeCN (A) y 0,05% de TFA en agua (B), a una velocidad de flujo de 2,5 ml/minuto (0-0,2 minutos: 5% de A, 0,2-1,9 minutos: 5-95% de A, 1,9-3,2 minutos: 95% de A, 3,2-3,3 minutos: 95-5% de A).</p>                  |
| h | <p>LC/MS. La columna usada fue una XBridge C18, de 4,6 x 50 mm, 3,5 <math>\mu</math>m (2,1 mm x 50 mm), a una temperatura de 50°C.</p> <p>Se usó un gradiente de 5-95% de MeCN (A) y <math>\text{NH}_4\text{HCO}_3</math> 10 mM en agua (B), a una velocidad de flujo de 2,1 ml/minuto (0-0,2 minutos: 5% de A, 0,2-1,9 minutos: 5-95% de A, 1,9-3,3 minutos: 95% de A, 3,3-3,4 minutos: 95-5% de A).</p> |
| i | <p>LC/MS. La columna usada fue una XBridge C18, de 4,6 x 50 mm, 3,5 <math>\mu</math>m (2,1 mm x 50 mm), a una temperatura de 50°C.</p> <p>Se usó un gradiente de 5-95%-0,01% de TFA en MeCN (A) y 0,01% de TFA en agua (B), a una velocidad de flujo de 2,3 ml/minuto (0-0,2 minutos: 5% de A, 0,2-1,9 minutos: 5-95% de A, 1,9-3,2 minutos: 95% de A, 3,2-3,3 minutos: 95-5% de A).</p>                  |
| j | <p>LC/MS. La columna usada fue una XBridge C18, de 4,6 x 50 mm, 3,5 <math>\mu</math>m (2,1 mm x 50 mm), a una temperatura de 50°C.</p> <p>Se usó un gradiente de 5-95% de MeCN (A) y 10 mM de <math>\text{NH}_4\text{HCO}_3</math> en agua (B), a una velocidad de flujo de 2,1 ml/minuto (0-0,2 minutos: 5% de</p>                                                                                       |

|   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|---|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|   | A, 0,2-1,9 minutos: 5-95% de A, 1,9-3,0 minutos: 95% de A, 3,0-3,1 minutos: 95-5% de A).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| k | <p>LC/MS. La columna usada fue una Zorbax SB-C18 de resolución rápida HT, de 4,6 x 30 mm, 1,8 <math>\mu</math>m (2,1 mm x 50 mm), a una temperatura de 45°C.</p> <p>Se usó un gradiente de 5-95% de TFA al 0,01% en MeCN (A) y 0,01% de TFA en agua (B), a una velocidad de flujo de 3,0 ml/minuto (0-0,1 minutos: 5% de A, 0,1-0,8 minutos: 5-95% de A, 0,8-1,7 minutos: 95% de A, 1,7-1,8 minutos: 95-5% de A).</p>                                                                                    |
| l | <p>LC/MS. La fase móvil A comprendió agua y 0,01% de TFA, la fase móvil B comprendió MeCN y 0,01% de TFA.</p> <p>El gradiente comprendió 5% de B durante 0,1 minutos, 95% de B en 0,7 minutos, 95% de B durante 0,9 minutos, 5% de B en 0,01 minuto.</p> <p>La velocidad de flujo fue de 3,0 ml/minuto.</p> <p>La columna fue una Zorbax SB-C18 de resolución rápida HT, de 4,6 x 30 mm, 1,8 <math>\mu</math>m.</p> <p>La temperatura de la columna fue de 45°C. La detección fue UV a 214 y 254 nm.</p> |
| m | <p>LC/MS. La columna usada fue una XBridge C18, de 4,6 x 50 mm, 3,5 <math>\mu</math>m (2,1 mm x 50 mm), a una temperatura de 50°C.</p> <p>Se usó un gradiente de 5-95% de MeCN (A) y <math>\text{NH}_4\text{HCO}_3</math> 10 mM en agua (B), a una velocidad de flujo de 1,81 ml/minuto (0-0,2 minutos: 5% de A, 0,2-1,4 minutos: 5-95% de A, 1,4-3,0 minutos: 95% de A, 3,0-3,1 minutos: 95-5% de A).</p>                                                                                               |
| n | LC/MS: El gradiente comprendió 5-60% de B en 1,5 minutos, luego 60-95%                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |



|   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|---|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|   | de B en 2,5 minutos, con una retención en 95% de B durante 1,2 minutos (con una velocidad de flujo de 1,3 ml/minuto). La fase móvil A comprendió $\text{NH}_4\text{OAc}$ 10 mM en agua, la fase móvil B comprendió MeCN de grado de HPLC. La columna que se empleó para la cromatografía fue una MAC-MOD Halo C8 de 4,6 x 50 mm (con partículas de 2,7 $\mu\text{m}$ ). Los dispositivos que se emplearon para la detección comprendieron un detector con una serie de diodos (DAD), un analizador de la dispersión evaporativa de la luz (ELSD) y un detector de la ionización por electronebulización positiva/negativa. |
| o | HPLC preparativa. El gradiente comprendió 30-55% de B durante 8 minutos y una retención en 100% de B durante 6 minutos (con una velocidad de flujo de 30 ml/minuto). La fase móvil A comprendió agua con 0,05% de $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ y la fase móvil B comprendió MeCN de grado de HPLC. La columna que se empleó para la cromatografía fue una XBridge Prep C18, de 5 $\mu\text{m}$ . Para la detección, se empleó un método UV (es decir, una detección a 214/254 nm).                                                                                                                                            |
| p | HPLC preparativa. El gradiente comprendió 20-50% de B durante 8,7 minutos y una retención en 100% de B durante 3,6 minutos (con una velocidad de flujo de 30 ml/minuto). La fase móvil A comprendió agua con 0,05% de $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ y la fase móvil B comprendió MeCN de grado de HPLC. La columna que se empleó para la cromatografía fue una XBridge Prep C18 OBD de 19 x 250 mm, 10 $\mu\text{m}$ . Para la detección, se empleó un método UV (es decir, una detección a 214/254 nm).                                                                                                                       |
| q | HPLC preparativa. El gradiente comprendió 25-50% de B durante 8 minutos y una retención en 100% de B durante 6 minutos (con una                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |

|   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|---|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|   | <p>velocidad de flujo de 30 ml/minuto). La fase móvil A comprendió agua con 0,05% de <math>\text{NH}_4\text{HCO}_3</math> y la fase móvil B comprendió MeCN de grado de HPLC. La columna que se empleó para la cromatografía fue una XBridge Prep C18, de 5 <math>\mu\text{m}</math>. Para la detección, se empleó un método UV (es decir, una detección a 214/254 nm).</p>                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| r | <p>HPLC preparativa. El gradiente comprendió 20-60% de B durante 8,7 minutos y una retención en 100% de B durante 3,6 minutos (con una velocidad de flujo de 30 ml/minuto). La fase móvil A comprendió agua con <math>\text{NH}_4\text{HCO}_3</math> 0,01 N y la fase móvil B comprendió MeCN de grado de HPLC. La columna que se empleó para la cromatografía fue una XBridge Prep C18 OBD de 19 x 250 mM, 10 <math>\mu\text{m}</math>. Para la detección, se empleó un método UV (es decir, una detección a 214/254 nm).</p>                                                                                                                 |
| s | <p>UPLC-MS. La UPLC-MS analítica se llevó a cabo en un espectrómetro de masa Waters SQD y un sistema de UPLC Acquity con el software MassLynx 4.1 y Openlynx 4.1. El espectrómetro de masa SQD se operó bajo condiciones de ionización APCI positiva. La columna usada fue una Waters BEH C8, de 1,7 <math>\mu\text{m}</math> (2,1 mm x 30 mm) a una temperatura de 55°C. En el método con TFA, se empleó un gradiente con 10-100% de MeCN (A) y 0,1% de TFA en agua (B), con una velocidad de flujo de 1,0 ml/minuto (0-0,1 minutos: 10% de A, 0,1-1,1 minutos: 10-100% de A, 1,1-1,3 minutos: 100% de A, 1,3-1,4 minutos: 100-10% de A).</p> |
| t | <p>HPLC preparativa. Se empleó un instrumento Gilson 281 (PHG008). La columna fue una Waters X-bridge OBD C18 de 19 x 250 mm, 10 <math>\mu\text{m}</math>. La fase móvil A comprendió agua con <math>\text{NH}_4\text{HCO}_3</math> 10 mM. La fase móvil B comprendió MeCN. El gradiente comprendió 25-80% de B en 8 minutos y</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |

|   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|---|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|   | <p>una detención a los 15 minutos La velocidad de flujo fue de 30 ml/minuto. La longitud de onda del detector fue de 214\254 nm.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| u | <p>LC/MS: El gradiente comprendió 5-60% de B en 0,75 minutos, seguido por 60-95% de B en 1,15 minutos, con una retención en 95% de B durante 0,75 minutos (con una velocidad de flujo de 1,3 ml/minuto). La fase móvil A comprendió NH<sub>4</sub>OAc 10 mM, la fase móvil B comprendió MeCN de grado de HPLC. La columna que se empleó para la cromatografía fue una MAC-MOD Halo C8 de 4,6 x 50 mm (con partículas de 2,7 µm). Los dispositivos que se emplearon para la detección comprendieron un detector con una serie de diodos (DAD), un analizador de la dispersión evaporativa de la luz (ELSD) y un detector de la ionización por electronebulización positiva/negativa.</p> |
| v | <p>HPLC preparativa. Se empleó un instrumento Waters 2767 PHW003. La columna usada fue una Boston C18, de 10 µm, 21 x 250 mm. La fase móvil A comprendió agua con 0,05% de NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>. La fase móvil B comprendió MeCN. El gradiente comprendió 25-50% de B en 8 minutos y una detención a los 14 minutos La velocidad de flujo fue de 30 ml/minuto. La longitud de onda del detector fue de 214\254 nm.</p>                                                                                                                                                                                                                                                         |
| w | <p>HPLC preparativa. Se empleó un instrumento Waters 2767. La columna usada fue una YMC-Triart C18, de 150 x 20 mm, S-5 µm, 12 nm. La fase móvil A comprendió agua con 0,05% de NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>. La fase móvil B comprendió MeCN. El gradiente comprendió 40-70% de B en 8 minutos. La velocidad de flujo fue de 20 ml/minuto. La longitud de onda del detector fue de 214\254 nm.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| x | <p>HPLC/MS preparativa. El gradiente comprendió una retención en 14,5% de</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |

|  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|--|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  | <p>B durante 2,50 minutos, seguida por 14,5-19% de B durante 0,50 minutos, 19-82% de B durante 6 minutos, una retención en 82% de B durante 0,1 minutos y 82-95,5% de B durante 1,5 minutos (con una velocidad de flujo de 25 ml/minuto). La fase móvil A comprendió NH<sub>4</sub>OAc 50 mM (pH 4,5), y la fase móvil B comprendió MeCN de grado de HPLC. La columna que se empleó para la cromatografía fue una Waters Atlantis T3 OBD C18 de 19 x 50 mm (con partículas de 5 µm). Los métodos que se emplearon para la detección comprendieron una serie de fotodiodos DAD y un espectrómetro de masa Waters ZQ 2000.</p> |
|--|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

**Tabla 3. Métodos que se emplearon para la separación quiral**

| <b>Método</b> | <b>Condiciones</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|---------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1             | <p>Separación preparativa. Se empleó un flujo isocrático de 75% de A con un ciclo de 2,5 minutos (con una velocidad de flujo de 60 g/minuto y una presión de 100 bar). La fase móvil A comprendió CO<sub>2</sub> supercrítico, la fase móvil B comprendió MeOH de grado de HPLC con la adición de 0,1% de dietilamina. La columna que se empleó para la cromatografía fue una ChiralPak OJ-H (Daicel), de 20 x 250 mm (con partículas de 5 µm), con una temperatura de 35°C. Para la detección, se empleó un método UV, con una longitud de onda de 214 nm.</p> |
| 2             | <p>Separación preparativa. Se empleó un flujo isocrático de 70% de A (con una velocidad de flujo 70 ml/minuto y una presión de 100 bar). La fase móvil A comprendió CO<sub>2</sub> supercrítico, la fase móvil B comprendió MeOH de grado de HPLC con la adición de 0,5% de dietilamina. La columna que se empleó para la cromatografía fue una ChiralPak AS-H (Daicel), de 30 x 250 mm (con partículas de 5 µm), con una temperatura de 35°C. Para la</p>                                                                                                      |

| Método | Condiciones                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|--------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|        | detección, se empleó un método UV, con una longitud de onda de 214 nm.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| 3      | Separación analítica. Se empleó un flujo isocrático de 70% de A (con una velocidad de flujo de 2,1 ml/minuto y una presión 100 bar). La fase móvil A comprendió CO <sub>2</sub> supercrítico, la fase móvil B comprendió MeOH de grado de HPLC con 0,1% la adición de dietilamina. La columna que se empleó para la cromatografía fue una ChiralPak AS-H (Daicel), de 4,6 x 250 mm (con partículas de 5 µm), con una temperatura de 40,8°C. El método de detección comprendió PDA, con un monitoreo a una longitud de onda de 214-359 nm. |

### Métodos generales de purificación

Para poner en práctica los procedimientos generales, los compuestos finales pueden purificarse de acuerdo con cualquier procedimiento o combinación de procedimientos conocidos por aquellos versados en la técnica. Algunos ejemplos, que no son limitativos, incluyen la cromatografía en columna con una fase sólida (es decir, gel de sílice, alúmina, etcétera) y un solvente (o una combinación de solventes) para eluir los compuestos deseados (es decir, hexanos, heptano, EtOAc, DCM, MeOH, EtOH, MeCN, agua, etcétera); la TLC preparativa con una fase sólida (es decir, gel de sílice, alúmina, etcétera) y un solvente (o una combinación de solventes) para eluir los compuestos deseados (es decir, hexanos, heptano, EtOAc, DCM, MeOH, EtOH, MeCN, agua, etcétera); la HPLC de fase inversa (en la tabla 2 pueden hallarse ejemplos no limitativos de condiciones posibles); la recristalización a partir de un solvente apropiado (es decir, MeOH, EtOH, IPA, EtOAc, tolueno, etcétera) o a partir de una combinación de solventes (es decir, EtOAc/heptano, EtOAc/MeOH, etcétera); la

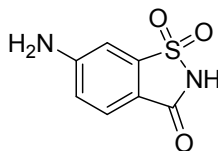
LC quiral con una fase sólida y un solvente apropiado (es decir, EtOH/heptano, MeOH/heptano, IPA/heptano, etcétera, con un modificador, tal como la dietilamina, el TFA, etcétera, o sin él) para eluir el compuesto deseado; la SFC quiral con una fase sólida y CO<sub>2</sub>, con un modificador apropiado (es decir, MeOH, EtOH, IPA, con un modificador adicional, tal como la dietilamina, el TFA, etcétera, o sin él); la precipitación a partir de una combinación de solventes (es decir, DMF/agua, DMSO/DCM, EtOAc/heptano, etcétera); la titulación con un solvente apropiado (es decir, EtOAc, DCM, MeCN, MeOH, EtOH, IPA, PrOH, etcétera); la extracción, que abarca la disolución del compuesto en un líquido y el lavado con un líquido inmiscible apropiado (es decir, DCM/agua, EtOAc/agua, DCM/NaHCO<sub>3</sub> saturado, EtOAc/NaHCO<sub>3</sub> saturado, DCM/HCl acuoso al 10%, EtOAc/HCl acuoso al 10%, etcétera); la destilación (que puede ser simple, fraccionada, en un dispositivo Kugelrohr, etcétera); la cromatografía gaseosa a una temperatura apropiada, con la aplicación de un vehículo gaseoso y una velocidad de flujo apropiada; la sublimación a una temperatura y una presión apropiadas; la filtración a través de un medio (es decir, Florosil<sup>®</sup>, alúmina, Celite<sup>®</sup>, gel de sílice, etcétera) con un solvente (es decir, heptano, hexanos, EtOAc, DCM, MeOH, etcétera) con una combinación de solventes; la formación de una sal con un soporte sólido (basado en una resina, es decir, el intercambio iónico) o sin él. Pueden hallarse descripciones de estos procedimientos en Gordon, A. J. y Ford, R. A. "The Chemist's Companion", 1972; Palleros, D. R. "Experimental Organic Chemistry", 2000; Still, W. C., Kahn, M. y Mitra, A. *J. Org. Chem.* 1978, 43, 2923; Yan, B. "Analysis and Purification Methods in Combinatorial Chemistry" 2003; Harwood, L. M., Moody, C. J. y Percy, J. M. "Experimental Organic Chemistry: Standard and Microscale", 2<sup>a</sup> edición, 1999; Sticlmair, J. G. y Fair, J. R. "Distillation; Principles and Practices" 1998; Beesley T. E. y Scott, R. P. W. "Chiral Chromatography", 1999; Landgrebe, J. A.

“Theory and Practice in the Organic Laboratory”, 4ª edición, 1993; Skoog, D. A. y Leary, J. J. “Principles of Instrumental Analysis”, 4ª edición, 1992; Subramanian, G. “Chiral Separation Techniques”, 3ª edición, 2007; Kazakevich, Y. y Lobrutto, R. “HPLC for Pharmaceutical Scientists” 2007. Los compuestos finales o los intermediarios que se preparan con cualquiera de los procedimientos generales opcionalmente pueden purificarse usando uno o más de los métodos de purificación que se describieron con anterioridad.

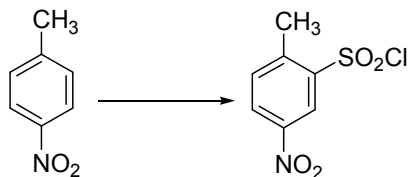
### **Preparaciones y ejemplos**

Los métodos generales de síntesis que se emplean en cada uno de los procedimientos generales están precedidos por una ilustración de un compuesto que se sintetizó con el procedimiento general en cuestión, que queda incluido en el contexto correspondiente. Ninguna de las condiciones o los reactivos específicos que se mencionan en la presente han de interpretarse como límites para el alcance de la invención, ya que se los provee solamente con fines ilustrativos. Todos los materiales de partida están disponibles comercialmente en Sigma-Aldrich (incluyendo Fluka y Discovery CPR), a menos que se indique lo contrario después del nombre químico. Se proveen los nombres de los reactivos que se detallan en los envases comerciales. Como alternativa, se proveen los nombres que se generaron de acuerdo con las convenciones de la IUPAC, con CambridgeSoft® ChemDraw Ultra 9.0.7, con CambridgeSoft® Chemistry E-Notebook 9.0.127 o con AutoNom 2000. Los compuestos que están designados como sales (por ejemplo, clorhidratos, acetatos) pueden contener más de un equivalente molar de la sal.

### **Preparación 1. 6-Amino-1,2-benzisotiazol-3(2*H*)-ona-1,1-dióxido**

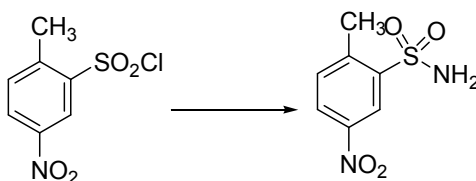


**Paso A: cloruro de 5-Nitro-2-metil-fenilsulfonilo**



Se agregó ácido clorosulfónico (50 mL, 750 mmol) a lo largo de aproximadamente 30 min por goteo a una solución de *p*-nitrotolueno (13,7 g, 100 mmol) en  $\text{CHCl}_3$  (50 mL) bajo enfriamiento con hielo. Luego de la adición, la mezcla se sometió a reflujo durante aproximadamente 6 h, se enfrió, la mezcla se volcó sobre agua helada (500 mL) y se extrajo con  $\text{CHCl}_3$  (3 x 300 mL). La fase en  $\text{CHCl}_3$  se lavó con agua (2 x 200 mL) y se secó con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . La evaporación de  $\text{CHCl}_3$  dio cloruro de 5-nitro-2-metil-fenilsulfonilo (18,4 g, 78%):  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 8,92 (d,  $J = 2,4$  Hz, 1H), 8,46 (dd,  $J = 2,4$  Hz, 1H), 7,66 (s, 1H), 2,92 (s, 3H).

**Paso B: 2-Metil-5-nitrobencensulfonamida**

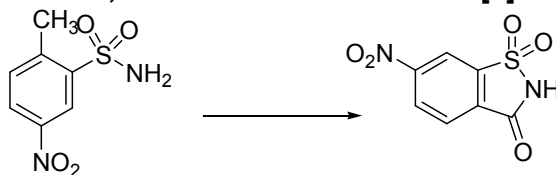


Una solución de cloruro de 2-metil-5-nitrobencensulfonilo (10,0 g, 43,7 mmol) y  $\text{Et}_2\text{O}$  (300 mL) bajo  $\text{N}_2$  se enfrió a aproximadamente  $0^\circ\text{C}$  y se concentró. Se agregó  $\text{NH}_4\text{OH}$  (40 mL). Luego de agitar durante aproximadamente 42 h, la mezcla se filtró y luego se diluyó con DCM (600 mL). La capa orgánica se separó y se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ . La solución luego se concentró bajo presión reducida para dar 2-metil-5-



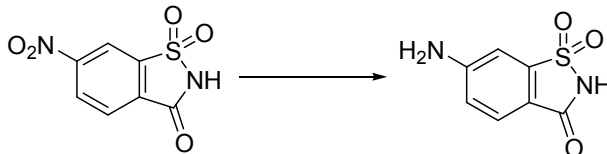
nitrobencensulfonamida (9,2 g, 100%).  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 8,60 (d,  $J = 2,4$  Hz, 1H), 8,34 (dd,  $J = 8,0, 2,4$  Hz, 1H), 7,77 (br s, 2H), 7,70 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 2,71 (s, 3H).

**Paso C: 6-Nitro-1,1-dioxo-1,2-dihidro-1 $\lambda$ 6\*-benzo[d]isotiazol-3-ona**



A una solución de  $\text{CrO}_3$  (20,8 g, 208 mmol) en agua (150 mL) se agregó lentamente ácido sulfúrico concentrado (190 mL). A la mezcla resultante se agregó 2-metil-5-nitrobencensulfonamida (10,0 g, 46,3 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 42 h. La mezcla se filtró y la torta de filtrado se lavó con agua (100 mL). El sólido se disolvió en  $\text{NaHCO}_3$  acuoso 10%, se filtró y el material filtrado se acidificó con  $\text{HCl}$  2 N ( $\text{pH} = 1$ ). El precipitado se recogió mediante filtración y se lavó con agua (2 x 50 mL) para dar 6-nitro-1,1-dioxo-1,2-dihidro-1 $\lambda$ 6\*-benzo[d]isotiazol-3-ona (7,2 g, 68%).  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 8,42-8,53 (m, 2H), 8,00 (s, 1H), 3,70 (br s, 1H).

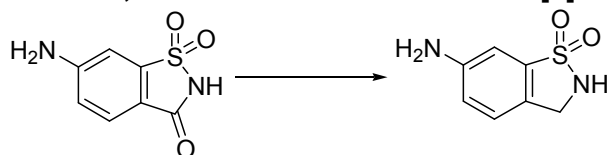
**Paso D: 6-Amino-1,2-benzisotiazol-3(2H)-ona-1,1-dióxido**



A una solución de 6-nitro-1,1-dioxo-1,2-dihidro-1 $\lambda$ 6\*-benzo[d]isotiazol-3-ona (11,4 g, 50,0 mmol) y ciclohexeno (25,4 mL, 250 mmol) en EtOH (100 mL) se agregó Pd-C al 5% (35 g) a aproximadamente 0 °C. La mezcla se sometió a reflujo durante la noche con agitación y luego se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de Celite® varias veces hasta que el material filtrado se tornó transparente. El material filtrado se concentró bajo presión reducida. El material se disolvió en  $\text{NaHCO}_3$  acuoso saturado (200 mL), se filtró y al material filtrado se agregó ácido clorhídrico

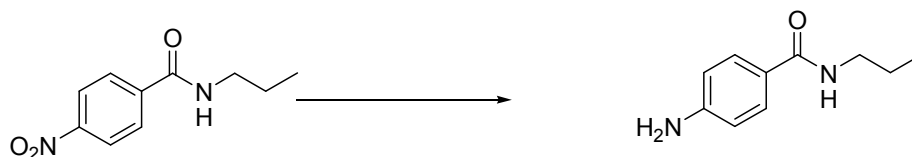
concentrado (pH = 7). El precipitado se recogió mediante filtración y se lavó con agua (2 x 50 mL) para dar 6-nitro-1,1-dioxo-1,2-dihidro-lambda\*6\*-benzo[d]isotiazol-3-ona (8,0 g, 68%):  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 7,61 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 6,95 (d,  $J$  = 2,0 Hz, 2H), 6,91 (d,  $J$  = 2,4 Hz, 1H), 6,89 (d,  $J$  = 2,0 Hz, 1H).

**Preparación 2. 1,1-Dioxo-2,3-dihidro-1*H*-1lambda\*6\*-benzo[d]isotiazol-6-ilamina**



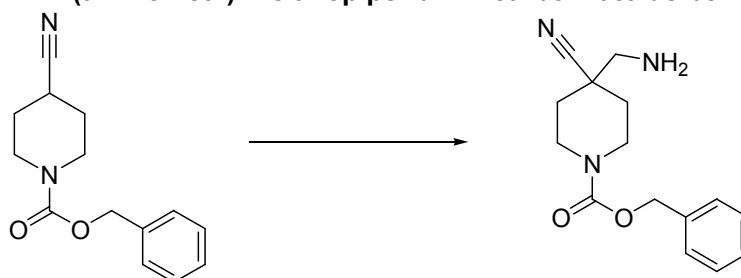
A una solución de 6-amino-1,2-benzisotiazol-3(2*H*)-ona-1,1-dióxido (7,0 g, 35 mmol, Preparación 1) en HCl concentrado (80 mL) se agregó polvo de zinc (19,0 g, 292 mmol), en porciones durante aproximadamente 30 min manteniendo la temperatura por debajo de aproximadamente 70 °C, La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 3 h. La mezcla se basificó con una solución de  $\text{NaHCO}_3$  acuoso saturado (50 mL), luego con  $\text{NaHCO}_3$  sólido (pH = 7). La mezcla se agregó a EtOAc (100 mL), se filtró y el material filtrado se extrajo con EtOAc (3 x 150 mL). Las fases orgánicas se combinaron, se lavó con salmuera (3 x 150 mL), se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtró y se concentró bajo presión reducida para dar un sólido. El residuo de la filtración se trituroó con EtOAc (2 x 200 mL) y se filtró. Las fases orgánicas se combinaron, se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtró y se concentró bajo presión reducida para dar un sólido. Todos los sólidos se disolvieron en MeOH, se combinaron y luego se concentró para dar 1,1-dioxo-2,3-dihidro-1*H*-1lambda\*6\*-benzo[d]isotiazol-6-ilamina (5,7 g, 88%):  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  7,54 (s, 1H), 7,14 (d,  $J$  = 8,5 Hz, 1H), 6,83 (dd,  $J$  = 2,5, 2,0 Hz, 1H), 6,79 (d,  $J$  = 1,5 Hz, 1H), 5,81 (s, 2H), 4,18 (s, 2H).

**Preparación 3. 4-Amino-*N*-propilbenzamida**



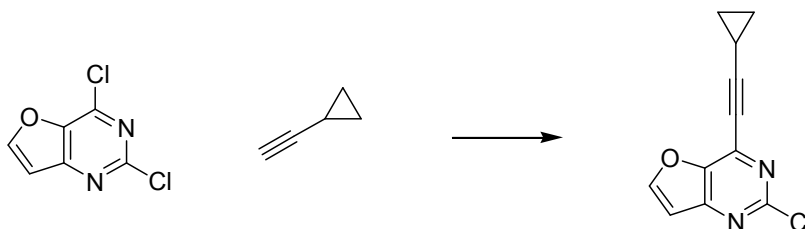
Se disolvió 4-nitro-*N*-propilbenzamida (3,31 g, 15,9 mmol) en EtOAc (125 mL) y EtOH (125 mL) y se pasó a través de H-Cube® a 1 mL/min con a Pd/C al 10% catcart (ThalesNano), a hidrógeno total y una temperatura de aproximadamente 50 °C, El solvente se eliminó y el sólido se secó durante la noche en un horno de vacío a aproximadamente 50 °C para dar 4-amino-*N*-propilbenzamida (2,58 g, 91%): <sup>1</sup>H RMN (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7,93 (t, *J* = 5,48 Hz, 1H); 7,54 (d, *J* = 8,57 Hz, 2H); 6,51 (d, *J* = 8,67 Hz, 2H) 5,54 (br s, 2H) 3,13 (m, 2H) 1,47 (sextuplete, *J* = 7,29 Hz, 2H) 0,85 (t, *J* = 8,49 Hz, 3H).

**Preparación 4: 4-(aminometil)-4-cianopiperidin-1-carboxilato de bencilo**



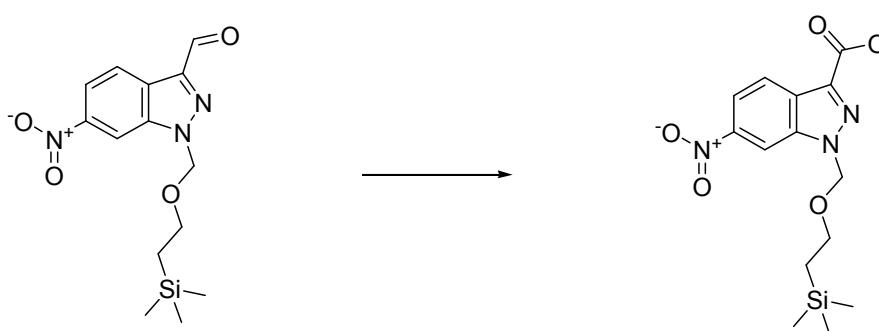
A una mezcla de 4-cianopiperidin-1-carboxilato de bencilo (1,0 g, 4,0 mmol, Oakwood) en THF (50 mL) a aproximadamente -78 °C se agregó LiHMDS (solución 1,0 M en THF, 6,14 mL, 6,14 mmol) por goteo mediante una jeringa. La mezcla se agitó durante aproximadamente 1 h. Se agregó paraformaldehído (0,25 g, 8,2 mmol) en una porción y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante TLC preparativa (1:1 EtOAc/éter de petróleo) para dar 4-ciano-4-(hidroximetil)piperidin-1-carboxilato de bencilo (0,45 g, 35%): LC/MS (Tabla 2, Método k) *R*<sub>t</sub> = 0,60 min; MS *m/z*: 274 (*M*+H)<sup>+</sup>.

**Preparación 5: 2-Cloro-4-(ciclopropiletinil)furo[3,2-*d*]pirimidina**



A un recipiente se agregó 2,4-diclorofuro[3,2-*d*]pirimidina (0,30 g, 1,6 mmol, ArkPharm),  $\text{PPh}_3$  (0,008 g, 0,03 mmol) en THF (1,2 mL) y TEA (1,764 mL). La mezcla se colocó bajo vacío y se purgó con  $\text{N}_2$  tres veces, luego se agregaron  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$  (0,011 g, 0,016 mmol) y  $\text{CuI}$  (0,006 g, 0,03 mmol). La mezcla se colocó bajo vacío y se purgó con  $\text{N}_2$  tres veces y luego se agregó etinilciclopropano (0,161 mL, 1,905 mmol). La mezcla se colocó bajo vacío y se purgó con  $\text{N}_2$  y luego la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 18 h. La mezcla se filtró y la torta de filtrado se lavó con EtOAc (3 x 20 mL). El material filtrado se concentró bajo presión reducida y el residuo se depositó sobre gel de sílice y se purificó mediante cromatografía en columna (12 g gel de sílice, entre 0 y 30% EtOAc/heptano) para dar 2-cloro-4-(ciclopropiletinil)furo[3,2-*d*]pirimidina (0,090 g, 26%): LC/MS (Tabla 2, Método c)  $R_t = 2,11$  min; MS  $m/z$  219 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

**Preparación 6: 6-nitro-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-indazol-3-carboxilato de metilo**



Se agregó 6-nitro-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-indazol-3-carbaldehído (1,72 g, 5,35 mmol, Preparación Nro N.1) a una solución de 2-metil-2-butenol (2,0 M en THF, 26,8

mL, 53,5 mmol) y *t*-BuOH (48,2 mL) bajo N<sub>2</sub>. Se agregó una solución de fosfato diácido de sodio (3,35 g, 27,9 mmol) y clorito de sodio (1,50 g, 16,6 mmol) en agua (16,1 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 3 h. La mezcla se concentró bajo presión reducida. Se agregaron DCM (50 mL) y HCl acuoso 1 N (20 mL) y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con DCM (15 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 mL), se secó sobre Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, se filtró, y se concentró bajo vacío. El sólido se disolvió en una mezcla de THF (64,3 mL) y MeOH (16,1 mL). Se agregó (trimetilsilil)diazometano (2 M en Et<sub>2</sub>O, 4,01 mL, 8,03 mmol) por goteo. Luego de aproximadamente 2 h, se agregó AcOH (1 mL) y la mezcla se agitó durante aproximadamente 14 h. La mezcla se concentró bajo presión reducida. Se agregó DCM (100 mL) y la mezcla se lavó con una solución acuosa de NaHCO<sub>3</sub> saturado (25 mL) y las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con salmuera (10 mL), se secó sobre Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (80 g gel de sílice) eluyendo con EtOAc/heptano 10 a 20% para dar 6-nitro-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-indazol-3-carboxilato de metilo (1,66 g, 88%): LC/MS (Tabla 2, Método **c**) R<sub>t</sub> = 2,99 min.; MS *m/z*: 352 (M+H)<sup>+</sup>, 369 (M+H<sub>2</sub>O)<sup>+</sup>.

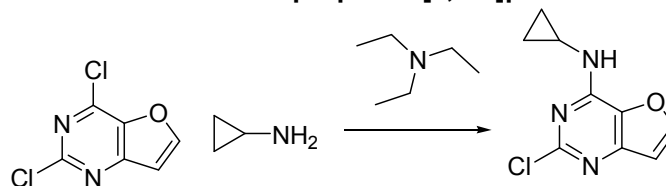
**Procedimiento General A: Desplazamiento nucleofílico de un halogenuro de arilo con una amina**

A una solución de un halogenuro de arilo y un solvente orgánico apropiado (como por ejemplo 1,4-dioxano, DME, *n*-butanol, THF o DMF, preferentemente 1,4-dioxano) se agrega una amina (1 a 5 equiv, preferentemente 1 equiv) y una base (como por ejemplo TEA, DIEA, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, preferentemente TEA; 1 a 5 equiv, preferentemente 1 equiv). La mezcla resultante se agita a aproximadamente 20 a 150 °C (preferentemente aproximadamente 25 °C) durante un período de aproximadamente 1

h a 24 h (preferentemente aproximadamente 4 a 16). La mezcla opcionalmente se concentra al vacío o bajo una corriente caliente de nitrógeno para dar los intermediarios o el compuesto deseado o se filtra opcionalmente a través de un medio (como por ejemplo  $\text{SiCO}_3$  o Celite<sup>®</sup>) que se enjuaga con un solvente apropiado (como por ejemplo EtOAc, 1,4-dioxano, THF, MeCN, DCM,  $\text{Et}_2\text{O}$ , MeOH, EtOH, DMSO, MeOH/DMSO 1:1, 2:1 MeOH/DMSO) y luego opcionalmente se concentra al vacío o bajo una corriente caliente de nitrógeno para dar el compuesto deseado.

### Ilustración del Procedimiento General A

#### Preparación Nro A.1: 2-Cloro-*N*-ciclopropilfuro[3,2-*d*]pirimidin-4-amina



Un vial se cargó con 2,4-diclorofuro[3,2-*d*]pirimidina (0,50 g, 2,6 mmol, Ark Pharm), TEA (0,369 mL, 2,65 mmol), 1,4-dioxano (20 mL) y ciclopropilamina (0,186 mL, 2,65 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 5 h y luego se pasó a través de un cartucho de  $\text{SiCO}_3$  SPE de 5,0 g, (eluyente MeOH) y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice con un gradiente de entre 0 y 50% EtOAc/hexanos para dar 2-cloro-*N*-ciclopropilfuro[3,2-*d*]pirimidin-4-amina (0,5 g, 90%).  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,77 (s, 1H); 6,80 (s, 1H), 5,51 (s, 1H) 3,07 (m, 1H) 0,96 (q,  $J$  = 5 Hz, 15 Hz, 2H) 0,70, (q,  $J$  = 5 Hz, 15 Hz, 2H).

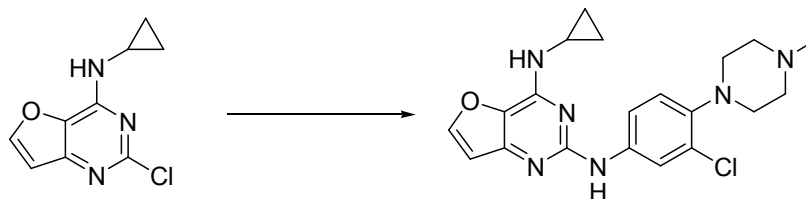
### Procedimiento General B: Reacción de Buchwald de un halogenuro de arilo con una anilina

Una mezcla de un halogenuro de arilo (1,0 equiv), una anilina (1 a 2,2 equiv, preferentemente 1 a 1,2 equiv), un catalizador de paladio (como por ejemplo  $\text{Pd}_2\text{dba}_3$ ,

$\text{Pd}(\text{OAc})_2$ , preferentemente  $\text{Pd}_2\text{dba}_3$  0,01 a 1,0 equiv, preferentemente 0,04 a 0,1 equiv), un ligando (como por ejemplo X-phos, Xanthphos o *tert*-butil-X-phos, preferentemente *tert*-butil-X-phos o X-Phos, 0,01 a 2,0 equiv, preferentemente 0,04 a 0,1 equiv) y una base (como por ejemplo  $\text{K}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{K}_3\text{PO}_4$ ,  $\text{NaOt-Bu}$ ,  $\text{KOt-Bu}$ ,  $\text{KOAc}$ ,  $\text{KOH}$ , preferentemente  $\text{K}_2\text{CO}_3$ ; se agregan 1 a 5 equiv, preferentemente 1 a 3 equiv) a un solvente (como por ejemplo 1,4-dioxano, *t*-BuOH, preferentemente *t*-BuOH). La mezcla se desgasifica bajo una atmósfera inerte (como por ejemplo nitrógeno o argón, preferentemente nitrógeno) y se calienta de manera convencional a aproximadamente 80 a 100 °C (preferentemente aproximadamente 85 a 95 °C) durante aproximadamente 2 a 24 h (preferentemente aproximadamente 16 h). La mezcla se enfría a temperatura ambiente. La mezcla se filtra opcionalmente a través de un medio (como por ejemplo gel de sílice o Celite®) que se enjuaga con un solvente apropiado (como por ejemplo EtOAc, 1,4-dioxano, THF, MeCN, DCM,  $\text{Et}_2\text{O}$ , MeOH, EtOH, DMSO, MeOH/DMSO 1:1 o MeOH/DMSO 2:1, preferentemente MeOH/DMSO) y luego el material filtrado opcionalmente se concentra al vacío o bajo una corriente caliente de nitrógeno para dar un residuo.

#### Ilustración del Procedimiento General B

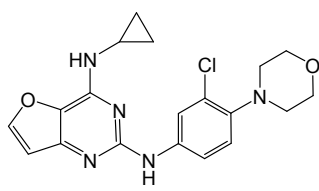
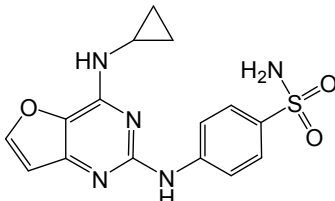
**Ejemplo Nro B.1:  $N^2$ -(3-Cloro-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)- $N^4$ -ciclopropilfuro[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diamina**



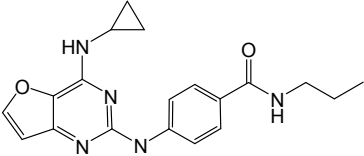
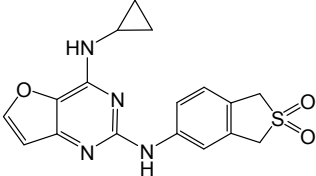
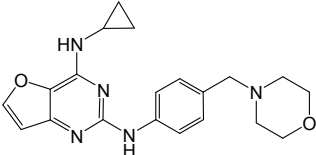
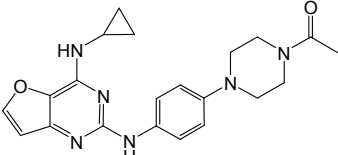
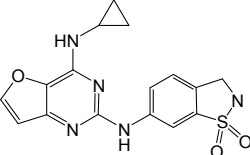
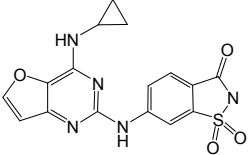
A un vial se agregó 2-cloro-*N*-ciclopropilfuro[3,2-*d*]pirimidin-4-amina (0,099 g, 0,476 mmol, Preparación Nro A.1), 3-cloro-4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina (0,118 g, 0,523

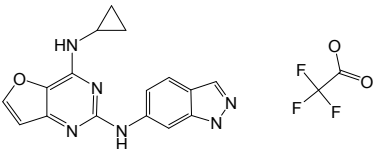
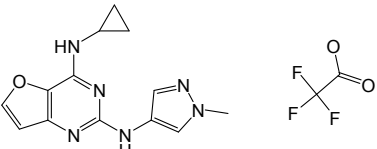
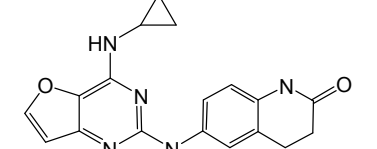
mmol, Art-Chem), X-Phos (0,0136 g, 0,029 mmol),  $K_2CO_3$  (0,079 g, 0,571 mmol), y  $Pd_2dba_3$  (0,026 g, 0,029 mmol). Luego se agregó *t*-BuOH (2 mL) y el tubo se selló. El tubo se evacuó y se purgó con nitrógeno (3x), y se agitó durante la noche a aproximadamente 85 °C. La mezcla se filtró, la almohadilla de filtrado se lavó con EtOAc y luego el solvente se eliminó al vacío. El material crudo se agregó a una columna de gel de sílice y se eluyó con MeOH/DCM (2 % a 10 %). La muestra se purificó adicionalmente por HPLC preparativa en fase reversa (Tabla 2, Método b). Las fracciones recogidas se disolvieron en DCM (10 mL) y se lavó con  $NaHCO_3$  acuoso saturado, (10 mL) y se separó usando una columna de separación de fases Biotage. El material filtrado se concentró para dar  $N^2$ -(3-cloro-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)- $N^4$ -ciclopropilfuro[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diamina (0,082 g, 43%): LC/MS (Tabla 2, Método a)  $R_t$  = 1,04 min; MS  $m/z$  399,2 (M+H)<sup>+</sup>. Syk IC<sub>50</sub> = B

**Tabla B.1 Ejemplos preparados a partir de una anilina con 2-cloro-*N*-ciclopropilfuro[3,2-*d*]pirimidin-4-amina (Preparación Nro A.1) usando el Procedimiento General B**

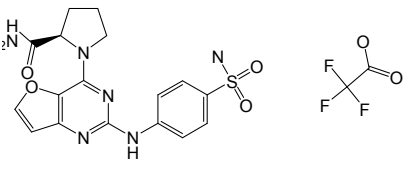
| Anilina                                           | Producto                                                                            | Ej Nro | $R_t$ min<br>(Tabla 2, Método) | $m/z$ ESI+<br>(M+H) <sup>+</sup> | Syk<br>IC <sub>50</sub> |
|---------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------|--------------------------------|----------------------------------|-------------------------|
| 3-Cloro-4-morfolin-4-il-fenilamina<br>[Maybridge] |  | B.1.1  | 1,42 (a)                       | 386                              | A                       |
| 4-Aminobencensulfonamida                          |  | B.1.2  | 0,52 (a)                       | 346                              | B                       |

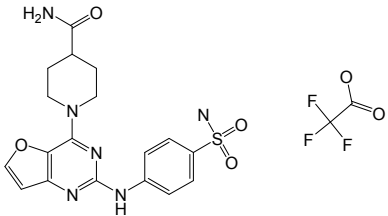
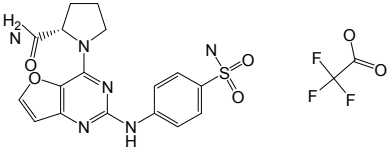
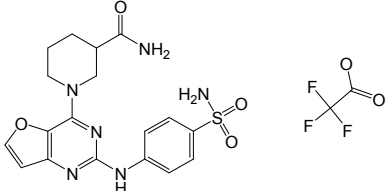
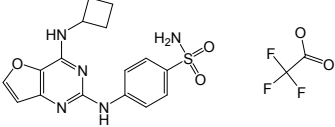


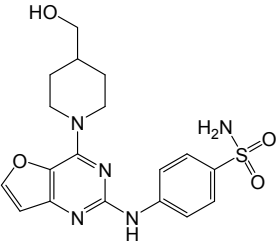
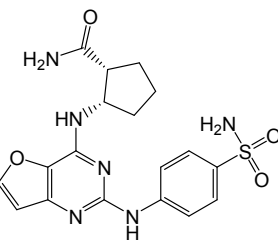
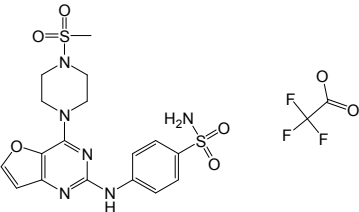
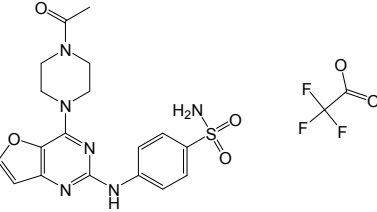
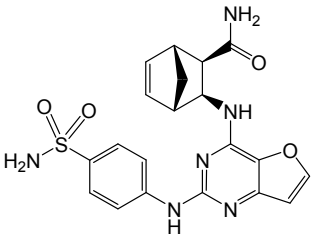
| Anilina                                                                                                       | Producto                                                                                                                                                                 | Ej Nro | R <sub>t</sub> min<br>(Tabla 2,<br>Método) | m/z<br>ESI+<br>(M+H) <sup>+</sup> | Syk<br>IC <sub>50</sub> |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|--------------------------------------------|-----------------------------------|-------------------------|
| 4-Amino- <i>N</i> -propilbenzamida<br>(Preparación <sub>3</sub> )                                             |                                                                                        | B.1.3  | 1,18 (a)                                   | 352                               | B                       |
| 2,2-Dioxo-1,3-dihidrobenzo[ <i>c</i> ]tiofen-5ilamina [Maybridge]                                             |                                                                                         | B.1.4  | 0,91 (a)                                   | 357                               | B                       |
| 4-(Morfolinometil)anilina [Maybridge]                                                                         |                                                                                        | B.1.5  | 0,33 (a)                                   | 366                               | B                       |
| 1-(4-(4-Aminofenil)piperazin-1-il)etanona [Alfa Aesar]                                                        |                                                                                       | B.1.6  | 0,94 (a)                                   | 393                               | B                       |
| 1,1-Dioxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -1lambda*6*-benzo[ <i>d</i> ]isotiazol-6-ilamina (Preparación <sub>2</sub> ) |   | B.1.7  | 0,92 (a)                                   | 358                               | C                       |
| 6-Amino-1,2-benzisotiazol-3(2 <i>H</i> )-ona-1,1-dióxido (Preparación <sub>1</sub> )                          |   | B.1.8  | 0,83 (a)                                   | 372                               | B                       |

| Anilina                                                | Producto                                                                            | Ej Nro | R <sub>t</sub> min<br>(Tabla 2,<br>Método) | m/z<br>ESI+<br>(M+H) <sup>+</sup> | Syk<br>IC <sub>50</sub> |
|--------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------|--------------------------------------------|-----------------------------------|-------------------------|
| 1 <i>H</i> -Indazol-6-amina                            |   | B.1.9  | 1,08 (a)                                   | 307                               | A                       |
| 1-Metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-amina [Oakwood]          |   | B.1.10 | 0,53 (a)                                   | 271                               | B                       |
| 6-Amino-3,4-dihidroquinolin-2(1 <i>H</i> )-ona [Tyger] |  | B.1.11 | 0,90 (a)                                   | 336                               | B                       |

**Tabla B.2 Ejemplos preparados a partir de un cloruro de heteroarilo con 4-Aminobencensulfonamida usando el Procedimiento General B**

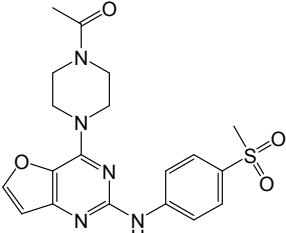
| Cloruro de Heteroarilo                                                                                                                                                                             | Producto                                                                             | Ej Nro | R <sub>t</sub> min<br>(Tabla 2,<br>Método) | m/z<br>ESI+<br>(M+H) <sup>+</sup> | Syk<br>IC <sub>50</sub> |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|--------|--------------------------------------------|-----------------------------------|-------------------------|
| ( <i>R</i> )-1-(2-Clorofuro[3,2- <i>d</i> ]pirimidin-4-il)pirrolidin-2-carboxamida (preparada usando a partir de 2,4-diclorofuro[3,2- <i>d</i> ]pirimidina [ArkPharm] con D-prolinamida [Oakwood]) |  | B.2.1  | 0,24 (a)                                   | 403                               | D                       |

| Cloruro de Heteroarilo                                                                                                                                                                     | Producto                                                                             | Ej Nro | R <sub>t</sub> min (Tabla 2, Método) | m/z ESI+ (M+H) <sup>+</sup> | Syk IC <sub>50</sub> |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|--------|--------------------------------------|-----------------------------|----------------------|
| 1-(2-Clorofuro[3,2- <i>d</i> ]pirimidin-4-il)piperidin-4-carboxamida (preparada usando <b>A</b> a partir de 2,4-diclorofuro[3,2- <i>d</i> ]pirimidina [ArkPharm] con isonipecotamida)      |    | B.2.2  | 0,29 (a)                             | 417                         | C                    |
| (S)-1-(2-Clorofuro[3,2- <i>d</i> ]pirimidin-4-il)pirrolidin-2-carboxamida (preparada usando <b>A</b> a partir de 2,4-diclorofuro[3,2- <i>d</i> ]pirimidina [ArkPharm] con L-prolinamida)   |    | B.2.3  | 0,25 (a)                             | 403                         | D                    |
| 1-(2-Clorofuro[3,2- <i>d</i> ]pirimidin-4-il)piperidin-3-carboxamida (preparada usando <b>A</b> a partir de 2,4-diclorofuro[3,2- <i>d</i> ]pirimidina [ArkPharm] con nipecotamida [Acros]) |  | B.2.4  | 0,35 (a)                             | 417                         | B                    |
| 2-Cloro-N-ciclobutilfuro[3,2- <i>d</i> ]pirimidin-4-amina (preparada usando <b>A</b> a partir de 2,4-diclorofuro[3,2- <i>d</i> ]pirimidina [ArkPharm] con ciclobutilamina)                 |   | B.2.5  | 0,97 (a)                             | 360                         | B                    |

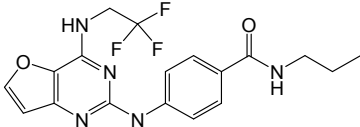
| Cloruro de Heteroarilo                                                                                                                                                                                                                       | Producto                                                                             | Ej Nro | R <sub>t</sub> min (Tabla 2, Método) | m/z ESI+ (M+H) <sup>+</sup> | Syk IC <sub>50</sub> |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|--------|--------------------------------------|-----------------------------|----------------------|
| (1-(2-Clorofuro[3,2- <i>d</i> ]pirimidin-4-il)piperidin-4-il)metanol (preparado usando <b>A</b> a partir de 2,4-diclorofuro[3,2- <i>d</i> ]pirimidina [ArkPharm] con piperidin-4-ilmetanol)                                                  |     | B.2.6  | 0,58 (a)                             | 404                         | C                    |
| <i>cis</i> -2-(2-Clorofuro[3,2- <i>d</i> ]pirimidin-4-ilamino)ciclopentan-carboxamida (preparada usando <b>A</b> a partir de 2,4-diclorofuro[3,2- <i>d</i> ]pirimidina [ArkPharm] con <i>cis</i> -2-amino-1-ciclopentan-carboxamida [Acros]) |     | B.2.7  | 0,47                                 | 417                         | C                    |
| 2-Cloro-4-(4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)furo[3,2- <i>d</i> ]pirimidina [Preparación Nro D.1]                                                                                                                                              |  | B.2.8  | 0,44 (a)                             | 453                         | C                    |
| 1-(4-(2-Clorofuro[3,2- <i>d</i> ]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)etanona [Preparación Nro E.1.1]                                                                                                                                               |  | B.2.9  | 0,37 (a)                             | 417                         | D                    |
| 3-exo-(2-Clorofuro[3,2- <i>d</i> ]pirimidin-4-ilamino)biciclo[2.2.1]hept-5-en-2-carboxamida (preparada usando <b>A</b> a partir de 2,4-diclorofuro[3,2-                                                                                      |   | B.2.10 | 0,88 (a)                             | 441                         | A                    |

| Cloruro de Heteroarilo                                                                        | Producto | Ej Nro | R <sub>t</sub> min<br>(Tabla 2, Método) | m/z<br>ESI+<br>(M+H) <sup>+</sup> | Syk<br>IC <sub>50</sub> |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|----------|--------|-----------------------------------------|-----------------------------------|-------------------------|
| d]pirimidina [ArkPharm] con 3-exo-aminobiciclo[2.2.1]hept-5-en-2-exo-carboxamida [Bioblocks]) |          |        |                                         |                                   |                         |

**Tabla B.3 Ejemplos preparados a partir de un cloruro de heteroarilo con 4-(metilsulfonil)anilina [Oakwood] usando el Procedimiento General B**

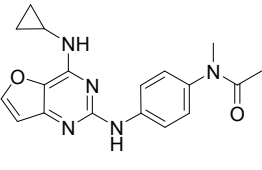
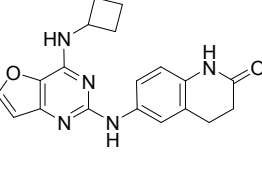
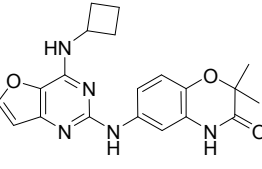
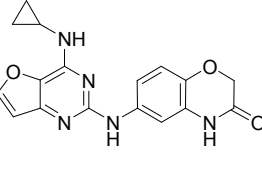
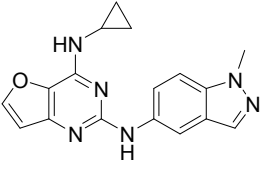
| Cloruro de Heteroarilo                                                                | Producto                                                                           | Ejemplo Nro | R <sub>t</sub> min<br>(Tabla 2, Método) | m/z<br>ESI+<br>(M+H) <sup>+</sup> | Syk<br>IC <sub>50</sub> |
|---------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|-------------|-----------------------------------------|-----------------------------------|-------------------------|
| 1-(4-(2-Clorofuro[3,2-d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)etanona [Preparación Nro E.1.1] |  | B.3,1       | 0,61 (a)                                | 416                               | C                       |

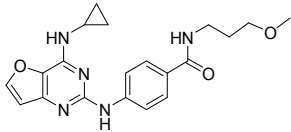
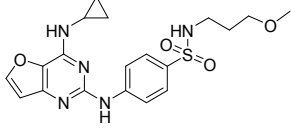
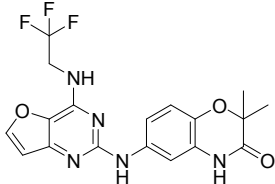
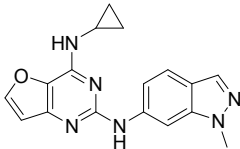
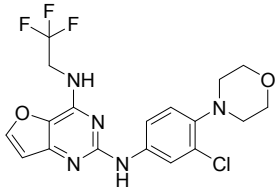
**Tabla B.4 Ejemplos preparados a partir de una anilina con 2-cloro-N-(2,2,2-trifluoroetil)furo[3,2-d]pirimidin-4-amina (preparada usando el Procedimiento General A con 2,2,2-trifluoroetanamina) usando el Procedimiento General B**

| Anilina                                   | Producto                                                                            | Ejemplo Nro | R <sub>t</sub> min<br>(Tabla 2, Método) | m/z<br>ESI+<br>(M+H) <sup>+</sup> | Syk<br>IC <sub>50</sub> |
|-------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------|-----------------------------------------|-----------------------------------|-------------------------|
| 4-Amino-N-propilbenzamida [Preparación 3] |  | B.4,1       | 2,10 (c)                                | 394                               | B                       |

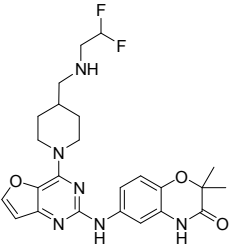
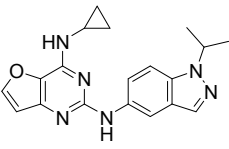
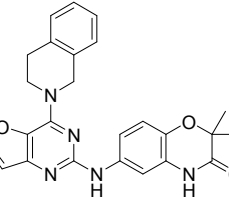
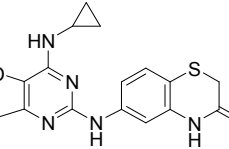
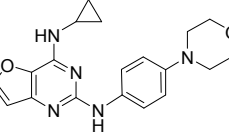
**Tabla B.5 Ejemplos preparados a partir de un cloruro de heteroarilo con una anilina usando el Procedimiento General B**

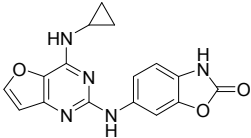
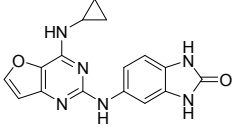
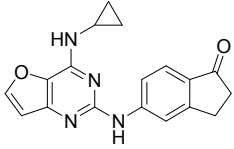
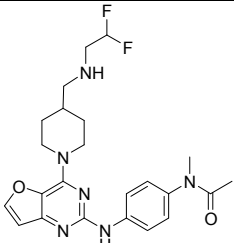
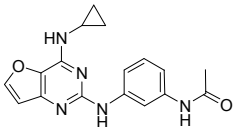
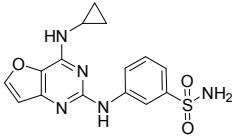
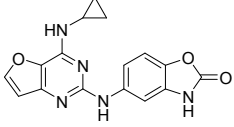
| Cloruro de Heteroarilo                                                                                                                                                              | Anilina                                                        | Producto | Ejemplo Nro | R <sub>t</sub> min (Tabla 2, Método) | m/z ESI+ (M+H) <sup>+</sup> | Syk IC <sub>50</sub> |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|----------|-------------|--------------------------------------|-----------------------------|----------------------|
| 2-Cloro- <i>N</i> -ciclobutylfuro[3,2- <i>d</i> ]pirimidin-4-amina (preparada usando <b>A</b> a partir de 2,4-diclorofuro[3,2- <i>d</i> ]pirimidina [ArkPharm] con ciclobutilamina) | <i>N</i> -(4-Aminofenil)- <i>N</i> -metilacetamida             |          | B.5.1       | 1,91 (d)                             | 352                         | B                    |
| 2-Cloro- <i>N</i> -ciclobutylfuro[3,2- <i>d</i> ]pirimidin-4-amina (preparada usando <b>A</b> a partir de 2,4-diclorofuro[3,2- <i>d</i> ]pirimidina [ArkPharm] con ciclobutilamina) | 3-Cloro-4-morfolinoanilina [Akos]                              |          | B.5.2       | 2,19 (d)                             | 400                         | A                    |
| 2-Cloro- <i>N</i> -ciclobutylfuro[3,2- <i>d</i> ]pirimidin-4-amina (preparada usando <b>A</b> a partir de 2,4-diclorofuro[3,2- <i>d</i> ]pirimidina [ArkPharm] con ciclobutilamina) | <i>N</i> -(4-Aminofenil)butiramida [Preparación <sub>3</sub> ] |          | B.5.3       | 1,98 (d)                             | 366                         | C                    |

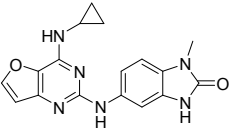
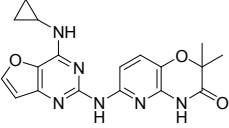
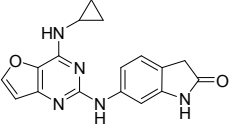
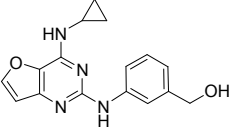
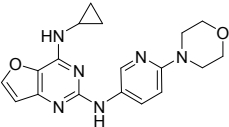
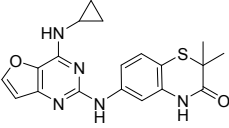
| Cloruro de Heteroarilo                                                                                                                                                                 | Anilina                                                                                    | Producto                                                                             | Ejemplo Nro | R <sub>t</sub> min (Tabla 2, Método) | m/z ESI+ (M+H) <sup>+</sup> | Syk IC <sub>50</sub> |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-------------|--------------------------------------|-----------------------------|----------------------|
| 2-Cloro- <i>N</i> -ciclopropilfuro[3,2- <i>d</i> ]pirimidin-4-amina<br>(Preparación Nro A.1)                                                                                           | <i>N</i> -(4-Aminofenil)- <i>N</i> -metilacetamida                                         |    | B.5.4       | 1,80 (d)                             | 338                         | B                    |
| 2-Cloro- <i>N</i> -ciclobutilfuro[3,2- <i>d</i> ]pirimidin-4-amina<br>(preparada usando <b>A</b> a partir de 2,4-diclorofuro[3,2- <i>d</i> ]pirimidina [ArkPharm] con ciclobutilamina) | 6-Amino-3,4-dihidroquinolin-2(1 <i>H</i> )-ona [Akos]                                      |    | B.5.5       | 1,82 (h)                             | 350                         | B                    |
| 2-Cloro- <i>N</i> -ciclobutilfuro[3,2- <i>d</i> ]pirimidin-4-amina<br>(preparada usando <b>A</b> a partir de 2,4-diclorofuro[3,2- <i>d</i> ]pirimidina [ArkPharm] con ciclobutilamina) | 6-Amino-2,2-dimetil-2 <i>H</i> -benzo[ <i>b</i> ][1,4]oxazin-3(4 <i>H</i> )-ona [ArkPharm] |  | B.5.6       | 1,67 (i)                             | 380                         | B                    |
| 2-Cloro- <i>N</i> -ciclopropilfuro[3,2- <i>d</i> ]pirimidin-4-amina<br>(Preparación Nro A.1)                                                                                           | 6-Amino-2 <i>H</i> -benzo[ <i>b</i> ][1,4]oxazin-3(4 <i>H</i> )-ona [ArkPharm]             |  | B.5.7       | 1,78 (d)                             | 338                         | B                    |
| 2-Cloro- <i>N</i> -ciclopropilfuro[3,2- <i>d</i> ]pirimidin-4-amina<br>(Preparación Nro A.1)                                                                                           | 1-Metil-1 <i>H</i> -indazol-5-amina [ArkPharm]                                             |  | B.5.8       | 1,85 (h)                             | 321                         | A                    |

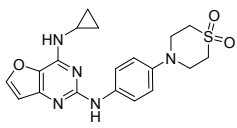
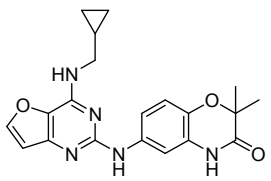
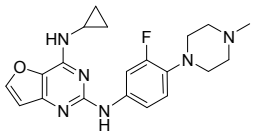
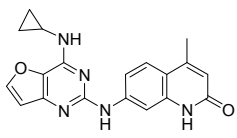
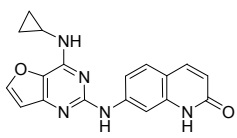
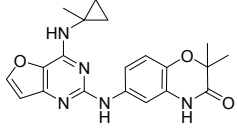
| Cloruro de Heteroarilo                                                                                                                                                                                     | Anilina                                                                                    | Producto                                                                             | Ejemplo Nro | R <sub>t</sub> min (Tabla 2, Método) | m/z ESI+ (M+H) <sup>+</sup> | Syk IC <sub>50</sub> |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-------------|--------------------------------------|-----------------------------|----------------------|
| 2-Cloro- <i>N</i> -ciclopropilfuro[3,2- <i>d</i> ]pirimidin-4-amina<br>(Preparación Nro A.1)                                                                                                               | 4-Amino- <i>N</i> -(3-metoxipropil) benzamida [Matrix]                                     |    | B.5.9       | 1,81 (h)                             | 382                         | B                    |
| 2-Cloro- <i>N</i> -ciclopropilfuro[3,2- <i>d</i> ]pirimidin-4-amina<br>(Preparación Nro A.1)                                                                                                               | 4-Amino- <i>N</i> -(3-metoxipropil) bencensulfonamida [Akos]                               |    | B.5.10      | 1,88(h)                              | 418                         | B                    |
| 2-Cloro- <i>N</i> -(2,2,2-trifluoroetil)furo[3,2- <i>d</i> ]pirimidin-4-amina<br>(preparada usando <b>A</b> a partir de 2,4-diclorofuro[3,2- <i>d</i> ]pirimidina [ArkPharm] con 2,2,2-trifluoroetanamina) | 6-Amino-2,2-dimetil-2 <i>H</i> -benzo[ <i>b</i> ][1,4]oxazin-3(4 <i>H</i> )-ona [ArkPharm] |   | B.5.11      | 1,96 (h)                             | 508                         | B                    |
| 2-Cloro- <i>N</i> -ciclopropilfuro[3,2- <i>d</i> ]pirimidin-4-amina<br>(Preparación Nro A.1)                                                                                                               | 1-Metil-1 <i>H</i> -indazol-6-amina [ArkPharm]                                             |  | B.5.12      | 1,88 (h)                             | 321                         | B                    |
| 2-Cloro- <i>N</i> -(2,2,2-trifluoroetil)furo[3,2- <i>d</i> ]pirimidin-4-amina<br>(preparada usando <b>A</b> a partir de 2,4-diclorofuro[3,2- <i>d</i> ]pirimidina [ArkPharm] con 2,2,2-trifluoroetanamina) | 3-Cloro-4-morfolinoanilina (Akos)                                                          |  | B.5.13      | 2,09 (h)                             | 428                         | A                    |

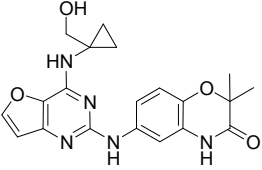
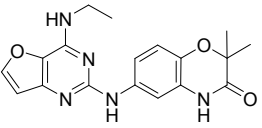
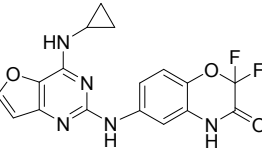
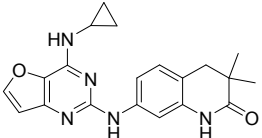


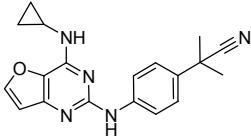
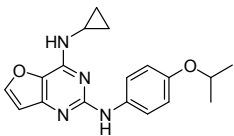
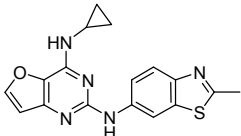
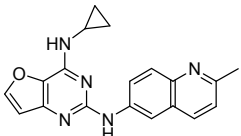
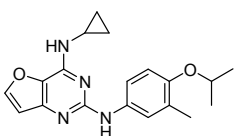
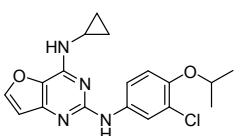
| Cloruro de Heteroarilo                                                                                                                                                                                             | Anilina                                                                                    | Producto                                                                             | Ejemplo Nro | R <sub>t</sub> min (Tabla 2, Método) | m/z ESI+ (M+H) <sup>+</sup> | Syk IC <sub>50</sub> |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-------------|--------------------------------------|-----------------------------|----------------------|
| a)                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                            |                                                                                      |             |                                      |                             |                      |
| <i>N</i> -((1-(2-Clorofuro[3,2- <i>d</i> ]pirimidin-4-il)piperidin-4-il)metil)-2,2-difluoroetanamina (Preparación Nro H.1)                                                                                         | 6-Amino-2,2-dimetil-2 <i>H</i> -benzo[ <i>b</i> ][1,4]oxazin-3(4 <i>H</i> )-ona [ArkPharm] |    | B.5.14      | 1,50 (c)                             | 485                         | B                    |
| 2-Cloro- <i>N</i> -ciclopropilfuro[3,2- <i>d</i> ]pirimidin-4-amina (Preparación Nro A.1)                                                                                                                          | 1-Isopropil-1 <i>H</i> -indazol-5-amina [ECA International]                                |    | B.5.15      | 1,89 (c)                             | 349                         | B                    |
| 2-Cloro-4-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1 <i>H</i> )-il)furo[3,2- <i>d</i> ]pirimidina (preparado usando <b>A</b> a partir de 2,4-diclorofuro[3,2- <i>d</i> ]pirimidina [ArkPharm] con 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina) | 6-Amino-2,2-dimetil-2 <i>H</i> -benzo[ <i>b</i> ][1,4]oxazin-3(4 <i>H</i> )-ona [ArkPharm] |  | B.5.16      | 2,54 (c)                             | 442                         | B                    |
| 2-Cloro- <i>N</i> -ciclopropilfuro[3,2- <i>d</i> ]pirimidin-4-amina (Preparación Nro A.1)                                                                                                                          | 6-Amino-2 <i>H</i> -benzo[ <i>b</i> ][1,4]tiazin-3(4 <i>H</i> )-ona [Specs]                |  | B.5.17      | 1,88 (c)                             | 382                         | A                    |
| 2-Cloro- <i>N</i> -ciclopropilfuro[3,2- <i>d</i> ]pirimidin-4-amina (Preparación Nro A.1)                                                                                                                          | 4-Morfolinoanilina                                                                         |  | B.5.18      | 1,65 (c)                             | 352                         | B                    |

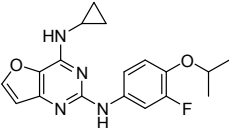
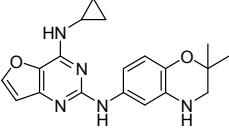
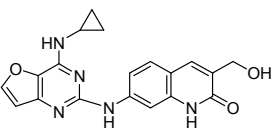
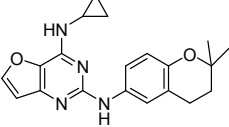
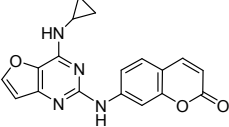
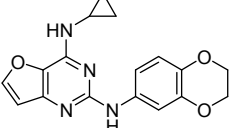
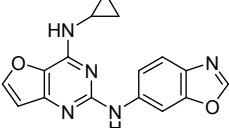
| Cloruro de Heteroarilo                                                                                                     | Anilina                                                                           | Producto                                                                             | Ejemplo Nro | R <sub>t</sub> min (Tabla 2, Método) | m/z ESI+ (M+H) <sup>+</sup> | Syk IC <sub>50</sub> |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-------------|--------------------------------------|-----------------------------|----------------------|
| 2-Cloro- <i>N</i> -ciclopropilfuro[3,2- <i>d</i> ]pirimidin-4-amina (Preparación Nro A.1)                                  | 6-Aminobenzo[ <i>d</i> ]oxazol-2(3 <i>H</i> )-ona [Asinex]                        |    | B.5.19      | 1,48 (c)                             | 324                         | B                    |
| 2-Cloro- <i>N</i> -ciclopropilfuro[3,2- <i>d</i> ]pirimidin-4-amina (Preparación Nro A.1)                                  | 5-Amino-1 <i>H</i> -benzo[ <i>d</i> ]imidazol-2(3 <i>H</i> )-ona [Pfaltz & Bauer] |    | B.5.20      | 1,18 (c)                             | 323                         | B                    |
| 2-Cloro- <i>N</i> -ciclopropilfuro[3,2- <i>d</i> ]pirimidin-4-amina (Preparación Nro A.1)                                  | 5-Amino-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -inden-1-ona [Maybridge]                           |    | B.5.21      | 1,83 (c)                             | 321                         | B                    |
| <i>N</i> -((1-(2-Clorofuro[3,2- <i>d</i> ]pirimidin-4-il)piperidin-4-il)metil)-2,2-difluoroetanamina (Preparación Nro H.1) | <i>N</i> -(4-Aminofenil)- <i>N</i> -metilacetamida                                |   | B.5.22      | 1,77 (c)                             | 459                         | B                    |
| 2-Cloro- <i>N</i> -ciclopropilfuro[3,2- <i>d</i> ]pirimidin-4-amina (Preparación Nro A.1)                                  | <i>N</i> -(3-Aminofenil)acetamida                                                 |  | B.5.23      | 1,64 (c)                             | 324                         | B                    |
| 2-Cloro- <i>N</i> -ciclopropilfuro[3,2- <i>d</i> ]pirimidin-4-amina (Preparación Nro A.1)                                  | 3-Aminobenzenesulfonamida [Alfa Aesar]                                            |  | B.5.24      | 1,80 (c)                             | 346                         | B                    |
| 2-Cloro- <i>N</i> -ciclopropilfuro[3,2- <i>d</i> ]pirimidin-4-amina (Preparación Nro A.1)                                  | 5-Aminobenzo[ <i>d</i> ]oxazol-2(3 <i>H</i> )-ona [Enamina]                       |  | B.5.25      | 1,60 (c)                             | 324                         | B                    |

| Cloruro de Heteroarilo                                                                    | Anilina                                                                                                                                | Producto                                                                             | Ejemplo Nro | R <sub>t</sub> min (Tabla 2, Método) | m/z ESI+ (M+H) <sup>+</sup> | Syk IC <sub>50</sub> |
|-------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-------------|--------------------------------------|-----------------------------|----------------------|
| 2-Cloro- <i>N</i> -ciclopropilfuro[3,2- <i>d</i> ]pirimidin-4-amina (Preparación Nro A.1) | 5-Amino-1-metil-1 <i>H</i> -benzo[ <i>d</i> ]imidazol-2(3 <i>H</i> )-ona (WO 2007/028445, Intermediario 10)                            |    | B.5.26      | 1,61 (c)                             | 337                         | B                    |
| 2-Cloro- <i>N</i> -ciclopropilfuro[3,2- <i>d</i> ]pirimidin-4-amina (Preparación Nro A.1) | 6-Amino-2,2-dimetil-2 <i>H</i> -pirido[3,2- <i>b</i> ][1,4]oxazin-3(4 <i>H</i> )-ona [ArkPharm]                                        |    | B.5.27      | 2,66 (h)                             | 477                         | B                    |
| 2-Cloro- <i>N</i> -ciclopropilfuro[3,2- <i>d</i> ]pirimidin-4-amina (Preparación Nro A.1) | 6-Aminoindolin-2-ona [ArkPharm]                                                                                                        |   | B.5.28      | 1,71 (h)                             | 322                         | B                    |
| 2-Cloro- <i>N</i> -ciclopropilfuro[3,2- <i>d</i> ]pirimidin-4-amina (Preparación Nro A.1) | (3-Aminofenil)m etanol                                                                                                                 |  | B.5.29      | 1,56 (c)                             | 297                         | B                    |
| 2-Cloro- <i>N</i> -ciclopropilfuro[3,2- <i>d</i> ]pirimidin-4-amina (Preparación Nro A.1) | 6-Morfolinopiridin-3-amina [Alfa Aesar]                                                                                                |  | B.5.30      | 1,62 (c)                             | 353                         | B                    |
| 2-Cloro- <i>N</i> -ciclopropilfuro[3,2- <i>d</i> ]pirimidin-4-amina (Preparación Nro A.1) | 6-Amino-2,2-dimetil-2 <i>H</i> -benzo[ <i>b</i> ][1,4]tiazin-3(4 <i>H</i> )-ona ( <i>Bioorg. Med. Chem.</i> 2000, 8, 393, Compuesto 4) |  | B.5.31      | 2,11 (c)                             | 382                         | A                    |

| Cloruro de Heteroarilo                                                                                                                                                                                    | Anilina                                                                                    | Producto                                                                             | Ejemplo Nro | R <sub>t</sub> min (Tabla 2, Método) | m/z ESI+ (M+H) <sup>+</sup> | Syk IC <sub>50</sub> |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-------------|--------------------------------------|-----------------------------|----------------------|
| 2-Cloro- <i>N</i> -ciclopropilfuro[3,2- <i>d</i> ]pirimidin-4-amina (Preparación Nro A.1)                                                                                                                 | 4-(4-Aminofenil)tiomorfolina 1,1 dióxido [TCI]                                             |    | B.5.32      | 1,46 (c)                             | 400                         | A                    |
| 2-Cloro- <i>N</i> -(ciclopropilmetil)furo[3,2- <i>d</i> ]pirimidin-4-amina (preparada usando <b>A</b> a partir de 2,4-diclorofuro[3,2- <i>d</i> ]pirimidina [ArkPharm] con ciclopropilmetanamina [Fluka]) | 6-Amino-2,2-dimetil-2 <i>H</i> -benzo[ <i>b</i> ][1,4]oxazin-3(4 <i>H</i> )-ona [ArkPharm] |    | B.5.33      | 1,98 (h)                             | 380                         | B                    |
| 2-Cloro- <i>N</i> -ciclopropilfuro[3,2- <i>d</i> ]pirimidin-4-amina (Preparación Nro A.1)                                                                                                                 | 3-Fluoro-4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina [Matrix]                                         |  | B.5.34      | 1,25 (c)                             | 383                         | B                    |
| 2-Cloro- <i>N</i> -ciclopropilfuro[3,2- <i>d</i> ]pirimidin-4-amina (Preparación Nro A.1)                                                                                                                 | 7-Amino-4-metilquinolin-2(1 <i>H</i> )-ona                                                 |  | B.5.35      | 1,78 (h)                             | 348                         | A                    |
| 2-Cloro- <i>N</i> -ciclopropilfuro[3,2- <i>d</i> ]pirimidin-4-amina (Preparación Nro A.1)                                                                                                                 | 7-Aminoquinolin-2(1 <i>H</i> )-ona [ArkPharm]                                              |  | B.5.36      | 1,73 (h)                             | 334                         | A                    |
| 2-Cloro- <i>N</i> -(1-metilciclopropil)furo[3,2- <i>d</i> ]pirimidin-4-amina (preparada usando <b>A</b> a partir de 2,4-                                                                                  | 6-Amino-2,2-dimetil-2 <i>H</i> -benzo[ <i>b</i> ][1,4]oxazin-3(4 <i>H</i> )-ona [ArkPharm] |  | B.5.37      | 2,06 (h)                             | 380                         | B                    |

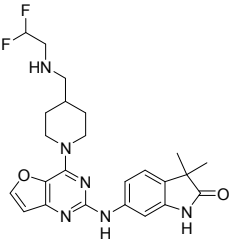
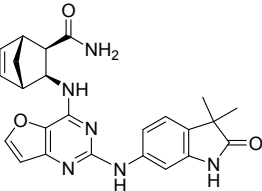
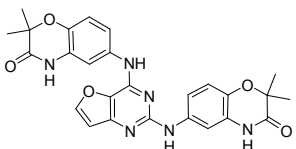
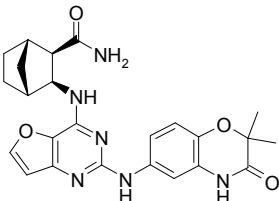
| Cloruro de Heteroarilo                                                                                                                                                                                        | Anilina                                                                                                             | Producto                                                                             | Ejemplo Nro | R <sub>t</sub> min (Tabla 2, Método) | m/z ESI+ (M+H) <sup>+</sup> | Syk IC <sub>50</sub> |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-------------|--------------------------------------|-----------------------------|----------------------|
| diclorofuro[3,2- <i>d</i> ]pirimidina [ArkPharm] con 1-metilciclopropan amina [WuXi])                                                                                                                         |                                                                                                                     |                                                                                      |             |                                      |                             |                      |
| (1-(2-Clorofuro[3,2- <i>d</i> ]pirimidin-4-ilamino)ciclopropil)metanol (preparado usando <b>A</b> a partir de 2,4-diclorofuro[3,2- <i>d</i> ]pirimidina [ArkPharm] con (1-aminociclopropil) metanol [Sinova]) | 6-Amino-2,2-dimetil-2 <i>H</i> -benzo[ <i>b</i> ][1,4]oxazin-3(4 <i>H</i> )-ona [ArkPharm]                          |    | B.5.38      | 1,76 (h)                             | 397                         | B                    |
| 2-Cloro- <i>N</i> -etilfuro[3,2- <i>d</i> ]pirimidin-4-amina (preparada usando <b>A</b> a partir de 2,4-diclorofuro[3,2- <i>d</i> ]pirimidina [ArkPharm] con etanamina)                                       | 6-Amino-2,2-dimetil-2 <i>H</i> -benzo[ <i>b</i> ][1,4]oxazin-3(4 <i>H</i> )-ona [ArkPharm]                          |  | B.5.39      | 1,90 (h)                             | 354                         | B                    |
| 2-Cloro- <i>N</i> -ciclopropilfuro[3,2- <i>d</i> ]pirimidin-4-amina (Preparación Nro A.1)                                                                                                                     | 6-Amino-2,2-difluoro-2 <i>H</i> -benzo[ <i>b</i> ][1,4]oxazin-3(4 <i>H</i> )-ona [WO 2008/024634 , Intermediario D] |  | B.5.40      | 2,13 (c)                             | 374                         | A                    |
| 2-Cloro- <i>N</i> -ciclopropilfuro[3,2- <i>d</i> ]pirimidin-4-amina                                                                                                                                           | 7-Amino-3,3-dimetil-3,4-dihidroquinolin-2(1 <i>H</i> )-ona                                                          |  | B.5.41      | 1,94 (j)                             | 364                         | A                    |

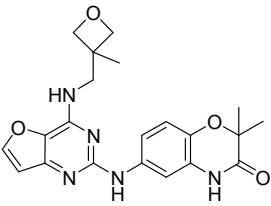
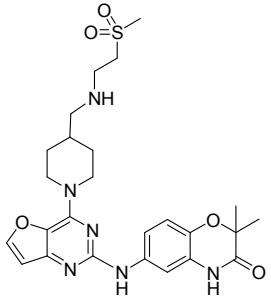
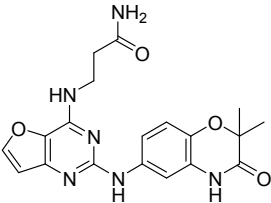
| Cloruro de Heteroarilo                                                                        | Anilina                                                                           | Producto                                                                             | Ejemplo Nro | R <sub>t</sub> min (Tabla 2, Método) | m/z ESI+ (M+H) <sup>+</sup> | Syk IC <sub>50</sub> |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-------------|--------------------------------------|-----------------------------|----------------------|
| (Preparación Nro A.1)                                                                         | [ <i>Bioorganic &amp; Medicinal Chemistry</i> <b>2000</b> , 8, 393, Compuesto 16] |                                                                                      |             |                                      |                             |                      |
| 2-Cloro- <i>N</i> -ciclopropilfuro[3, 2- <i>d</i> ]pirimidin-4-amina<br>(Preparación Nro A.1) | 2-(4-Aminofenil)-2-metilpropano nitrilo [ArkPharm]                                |    | B.5.42      | 2,07 (j)                             | 334                         | A                    |
| 2-Cloro- <i>N</i> -ciclopropilfuro[3, 2- <i>d</i> ]pirimidin-4-amina<br>(Preparación Nro A.1) | 4-Isopropoxianilina [TCI]                                                         |    | B.5.43      | 2,13 (h)                             | 325                         | B                    |
| 2-Cloro- <i>N</i> -ciclopropilfuro[3, 2- <i>d</i> ]pirimidin-4-amina<br>(Preparación Nro A.1) | 2-Metilbenzo[ <i>d</i> ]tiazol-6-amina [Akos]                                     |   | B.5.44      | 1,96 (h)                             | 338                         | B                    |
| 2-Cloro- <i>N</i> -ciclopropilfuro[3, 2- <i>d</i> ]pirimidin-4-amina<br>(Preparación Nro A.1) | 2-Metilquinolin-6-amina [Akos]                                                    |  | B.5.45      | 1,91 (h)                             | 332                         | B                    |
| 2-Cloro- <i>N</i> -ciclopropilfuro[3, 2- <i>d</i> ]pirimidin-4-amina<br>(Preparación Nro A.1) | 4-Isopropoxi-3-metilanilina [Ryan Scientific]                                     |  | B.5.46      | 2,22 (h)                             | 339                         | B                    |
| 2-Cloro- <i>N</i> -ciclopropilfuro[3, 2- <i>d</i> ]pirimidin-4-amina<br>(Preparación Nro A.1) | 3-Cloro-4-isopropoxianilina [Matrix]                                              |  | B.5.47      | 2,25 (j)                             | 359                         | B                    |

| Cloruro de Heteroarilo                                                                    | Anilina                                                                                  | Producto                                                                             | Ejemplo Nro | R <sub>t</sub> min (Tabla 2, Método) | m/z ESI+ (M+H) <sup>+</sup> | Syk IC <sub>50</sub> |
|-------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-------------|--------------------------------------|-----------------------------|----------------------|
| 2-Cloro- <i>N</i> -ciclopropilfuro[3,2- <i>d</i> ]pirimidin-4-amina (Preparación Nro A.1) | 3-Fluoro-4-isopropoxianilina [Oakwood]                                                   |    | B.5.48      | 2,19 (j)                             | 343                         | B                    |
| 2-Cloro- <i>N</i> -ciclopropilfuro[3,2- <i>d</i> ]pirimidin-4-amina (Preparación Nro A.1) | 2,2-Dimetil-3,4-dihidro-2 <i>H</i> -benzo[ <i>b</i> ][1,4]oxazin-6-amina [Anichem]       |    | B.5.49      | 1,99 (h)                             | 352                         | B                    |
| 2-Cloro- <i>N</i> -ciclopropilfuro[3,2- <i>d</i> ]pirimidin-4-amina (Preparación Nro A.1) | 7-Amino-3-(hidroximetil)quinolin-2(1 <i>H</i> )-ona [US 2010001628 5, Ejemplo 9, Paso 2] |    | B.5.50      | 1,64 (j)                             | 364                         | B                    |
| 2-Cloro- <i>N</i> -ciclopropilfuro[3,2- <i>d</i> ]pirimidin-4-amina (Preparación Nro A.1) | 2,2-Dimetilcroman-6-amina [WO 2004020428]                                                |  | B.5.51      | 2,20 (h)                             | 351                         | B                    |
| 2-Cloro- <i>N</i> -ciclopropilfuro[3,2- <i>d</i> ]pirimidin-4-amina (Preparación Nro A.1) | 7-Amino-2 <i>H</i> -cromen-2-ona [3B Scientific]                                         |  | B.5.52      | 1,81 (m)                             | 335                         | A                    |
| 2-Cloro- <i>N</i> -ciclopropilfuro[3,2- <i>d</i> ]pirimidin-4-amina (Preparación Nro A.1) | 2,3-Dihidrobenczo[ <i>b</i> ][1,4]dioxin-6-amina [Aldrich]                               |  | B.5.53      | No Data                              | No Data                     | B                    |
| 2-Cloro- <i>N</i> -ciclopropilfuro[3,2- <i>d</i> ]pirimidin-4-amina (Preparación Nro A.1) | Benzo[ <i>d</i> ]oxazol-6-amina [ArkPharm]                                               |  | B.5.54      | 1,86 (h)                             | 308                         | B                    |

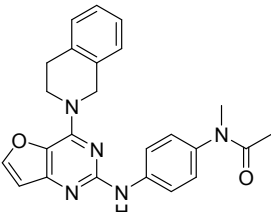
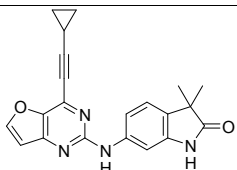
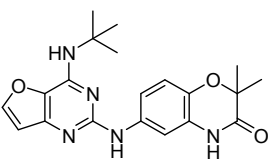
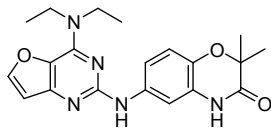
| Cloruro de Heteroarilo                                                                                                                                                               | Anilina                                                                                                             | Producto | Ejemplo Nro | R <sub>t</sub> min (Tabla 2, Método) | m/z ESI+ (M+H) <sup>+</sup> | Syk IC <sub>50</sub> |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|-------------|--------------------------------------|-----------------------------|----------------------|
| 2-Cloro- <i>N</i> -ciclopropilfuro[3,2- <i>d</i> ]pirimidin-4-amina<br>(Preparación Nro A.1)                                                                                         | 4-(2 <i>H</i> -1,2,3-Triazol-2-il)anilina<br>[Enamina]                                                              |          | B.5.55      | 2,05 (h)                             | 334                         | B                    |
| 2-Cloro- <i>N</i> -ciclopropilfuro[3,2- <i>d</i> ]pirimidin-4-amina<br>(Preparación Nro A.1)                                                                                         | 7-Amino-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -benzo[ <i>b</i> ]azepin-2(3 <i>H</i> )-ona<br>[Alfa Aesar]                          |          | B.5.56      | 1,77 (h)                             | 350                         | A                    |
| 2-Cloro- <i>N</i> -ciclopropilfuro[3,2- <i>d</i> ]pirimidin-4-amina<br>(Preparación Nro A.1)                                                                                         | 1-(7-Amino-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -benzo[ <i>d</i> ]azepin-3(2 <i>H</i> )-il)etanona<br>[WO 2008038051, Ejemplo 2B] |          | B.5.57      | 1,85 (h)                             | 378                         | B                    |
| 2-Cloro- <i>N</i> -metilfuro[3,2- <i>d</i> ]pirimidin-4-amina<br>(preparada usando <b>A</b> a partir de 2,4-diclorofuro[3,2- <i>d</i> ]pirimidina [ArkPharm] con metilamina)         | 6-Amino-2,2-dimetil-2 <i>H</i> -benzo[ <i>b</i> ][1,4]oxazin-3(4 <i>H</i> )-ona<br>[ArkPharm]                       |          | B.5.58      | 1,81 (h)                             | 340                         | B                    |
| 2-Cloro- <i>N</i> -isopropilfuro[3,2- <i>d</i> ]pirimidin-4-amina<br>(preparada usando <b>A</b> a partir de 2,4-diclorofuro[3,2- <i>d</i> ]pirimidina [ArkPharm] con isopropilamina) | 6-Amino-2,2-dimetil-2 <i>H</i> -benzo[ <i>b</i> ][1,4]oxazin-3(4 <i>H</i> )-ona<br>[ArkPharm]                       |          | B.5.59      | 1,98 (h)                             | 368                         | B                    |



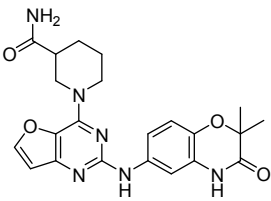
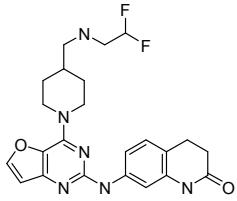
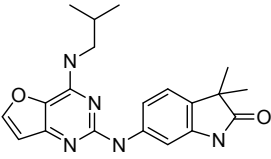
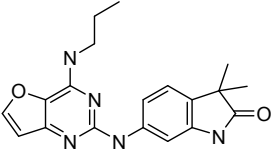
| Cloruro de Heteroarilo                                                                                                                                                                                                                                            | Anilina                                                                                    | Producto                                                                             | Ejemplo Nro | R <sub>t</sub> min (Tabla 2, Método) | m/z ESI+ (M+H) <sup>+</sup> | Syk IC <sub>50</sub> |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-------------|--------------------------------------|-----------------------------|----------------------|
| <i>N</i> -((1-(2-Clorofuro[3,2- <i>d</i> ]pirimidin-4-il)piperidin-4-il)metil)-2,2-difluoroetanamina (Preparación Nro H.1)                                                                                                                                        | 6-Amino-3,3-dimetilindolin-2-ona [Astatech]                                                |    | B.5.60      | 1,46 (c)                             | 471                         | A                    |
| Diexo-3-(2-clorofuro[3,2- <i>d</i> ]pirimidin-4-ilamino)biciclo[2.2.1]hept-5-en-2-carboxamida (preparada usando <b>A</b> a partir de 2,4-diclorofuro[3,2- <i>d</i> ]pirimidina [ArkPharm] con <i>diexo</i> -3-aminobiciclo[2.2.1]hept-5-en-2-carboxamida [Acros]) | 6-Amino-3,3-dimetilindolin-2-ona [Astatech]                                                |    | B.5.61      | 1,65 (c)                             | 445                         | A                    |
| 2,4-Diclorofuro[3,2- <i>d</i> ]pirimidina [ArkPharm]                                                                                                                                                                                                              | 6-Amino-2,2-dimetil-2 <i>H</i> -benzo[ <i>b</i> ][1,4]oxazin-3(4 <i>H</i> )-ona [ArkPharm] |  | B.5.62      | 2,05 (c)                             | 502                         | B                    |
| <i>Diexo</i> -3-(2-clorofuro[3,2- <i>d</i> ]pirimidin-4-ilamino)biciclo[2.2.1]heptan-2-carboxamida (preparada usando <b>A</b> a partir de 2,4-diclorofuro[3,2- <i>d</i> ]pirimidina [ArkPharm] con <i>diexo</i> -3-                                               | 6-Amino-2,2-dimetil-2 <i>H</i> -benzo[ <i>b</i> ][1,4]oxazin-3(4 <i>H</i> )-ona [ArkPharm] |  | B.5.63      | 1,75 (c)                             | 523                         | B                    |

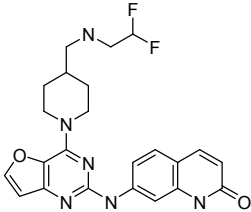
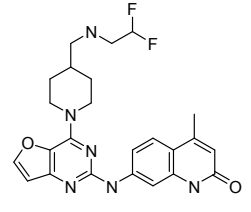
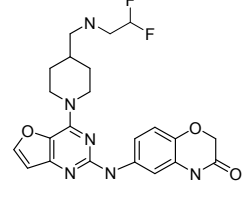
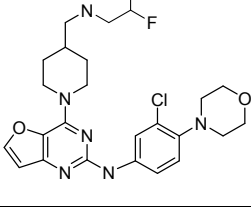
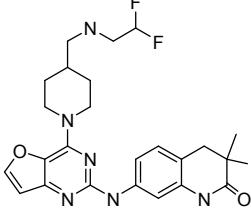
| Cloruro de Heteroarilo                                                                                                                                                                                                              | Anilina                                                                                    | Producto                                                                             | Ejemplo Nro | R <sub>t</sub> min (Tabla 2, Método) | m/z ESI+ (M+H) <sup>+</sup> | Syk IC <sub>50</sub> |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-------------|--------------------------------------|-----------------------------|----------------------|
| aminobiciclo[2.2.1]heptan-2-carboxamida [Acros])                                                                                                                                                                                    |                                                                                            |                                                                                      |             |                                      |                             |                      |
| 2-Cloro- <i>N</i> -((3-metiloxetan-3-il)metil)furo[3,2- <i>d</i> ]pirimidin-4-amina (preparada usando <b>A</b> a partir de 2,4-diclorofuro[3,2- <i>d</i> ]pirimidina [ArkPharm] con (3-metiloxetan-3-il)metanamina )                | 6-Amino-2,2-dimetil-2 <i>H</i> -benzo[ <i>b</i> ][1,4]oxazin-3(4 <i>H</i> )-ona [ArkPharm] |    | B.5.64      | 1,83 (h)                             | 410                         | B                    |
| <i>N</i> -((1-(2-Clorofuro[3,2- <i>d</i> ]pirimidin-4-il)piperidin-4-il)metil)-2-(metilsulfonil)etanamina (preparada usando <b>H</b> a partir de la Preparación Nro P.1 con clorhidrato de 2-(metilsulfonil)etanamina [Chem-Impex]) | 6-Amino-2,2-dimetil-2 <i>H</i> -benzo[ <i>b</i> ][1,4]oxazin-3(4 <i>H</i> )-ona [ArkPharm] |  | B.5.65      | 1,82 (h)                             | 529                         | A                    |
| 3-(2-Clorofuro[3,2- <i>d</i> ]pirimidin-4-ilamino)propanamida (preparada usando <b>A</b> a partir de 2,4-diclorofuro[3,2- <i>d</i> ]pirimidina                                                                                      | 6-Amino-2,2-dimetil-2 <i>H</i> -benzo[ <i>b</i> ][1,4]oxazin-3(4 <i>H</i> )-ona [ArkPharm] |  | B.5.66      | 1,66 (h)                             | 397                         | B                    |

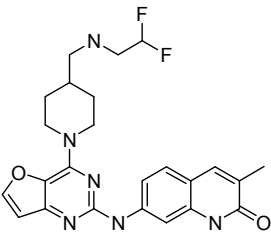
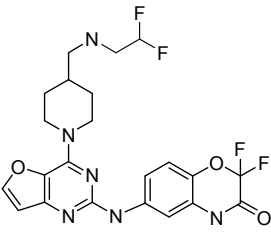
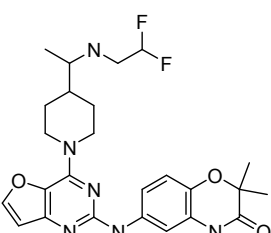
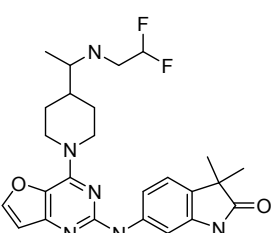
| Cloruro de Heteroarilo                                                                                                                                                                                                              | Anilina                                                                                    | Producto | Ejemplo Nro | R <sub>t</sub> min (Tabla 2, Método) | m/z ESI+ (M+H) <sup>+</sup> | Syk IC <sub>50</sub> |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|----------|-------------|--------------------------------------|-----------------------------|----------------------|
| [ArkPharm] con 3-aminopropanamida [J&W PharmLab])                                                                                                                                                                                   |                                                                                            |          |             |                                      |                             |                      |
| 2-Cloro- <i>N</i> -(2,2-difluoroetil)furo[3,2- <i>d</i> ]pirimidin-4-amina (preparada usando <b>A</b> a partir de 2,4-diclorofuro[3,2- <i>d</i> ]pirimidina [ArkPharm] con 2,2-difluoroetanamina [Matrix])                          | 6-Amino-2,2-dimetil-2 <i>H</i> -benzo[ <i>b</i> ][1,4]oxazin-3(4 <i>H</i> )-ona [ArkPharm] |          | B.5.67      | 1,91 (h)                             | 390                         | B                    |
| <i>N</i> -((1-(2-Clorofuro[3,2- <i>d</i> ]pirimidin-4-il)piperidin-4-il)metil)-2-(metilsulfonil)etanamina (preparada usando <b>H</b> a partir de la Preparación Nro P.1 con clorhidrato de 2-(metilsulfonil)etanamina [Chem-Impex]) | 6-Amino-3,3-dimetilindolin-2-ona [Astatech]                                                |          | B.5.68      | 1,78 (h)                             | 513                         | A                    |
| 2-Cloro- <i>N</i> -(2,2-difluoroetil)furo[3,2- <i>d</i> ]pirimidin-4-amina (preparada usando <b>A</b> a partir de 2,4-diclorofuro[3,2- <i>d</i> ]pirimidina [ArkPharm] con 2,2-                                                     | 7-Amino-3,4-dihidroquinolin-2(1 <i>H</i> )-ona [Alfa Aesar]                                |          | B.5.69      | 1,77 (h)                             | 360                         | B                    |

| Cloruro de Heteroarilo                                                                                                                                                                                             | Anilina                                                                                    | Producto                                                                             | Ejemplo Nro | R <sub>t</sub> min (Tabla 2, Método) | m/z ESI+ (M+H) <sup>+</sup> | Syk IC <sub>50</sub> |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-------------|--------------------------------------|-----------------------------|----------------------|
| difluoroetanamina [Matrix])                                                                                                                                                                                        |                                                                                            |                                                                                      |             |                                      |                             |                      |
| 2-Cloro-4-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1 <i>H</i> )-il)furo[3,2- <i>d</i> ]pirimidina (preparado usando <b>A</b> a partir de 2,4-diclorofuro[3,2- <i>d</i> ]pirimidina [ArkPharm] con 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina) | <i>N</i> -(4-Aminofenil)- <i>N</i> -metilacetamida                                         |    | B.5.70      | 2,39 (c)                             | 414                         | B                    |
| 2-Cloro-4-(ciclopropiletinil)furo[3,2- <i>d</i> ]pirimidina [Preparación <sub>5</sub> ]                                                                                                                            | 6-Amino-3,3-dimetilindolin-2-ona [Astatech]                                                |   | B.5.71      | 2,14 (c)                             | 359                         | B                    |
| 2-Cloro- <i>N</i> -(2,2-difluoroetil)furo[3,2- <i>d</i> ]pirimidin-4-amina (preparada usando <b>A</b> a partir de 2,4-diclorofuro[3,2- <i>d</i> ]pirimidina [ArkPharm] con 2-metilpropan-2-amina)                  | 6-Amino-2,2-dimetil-2 <i>H</i> -benzo[ <i>b</i> ][1,4]oxazin-3(4 <i>H</i> )-ona [ArkPharm] |  | B.5.72      | 2,08 (f)                             | 382                         | B                    |
| 2-Cloro- <i>N,N</i> -dietilfuro[3,2- <i>d</i> ]pirimidin-4-amina (preparada usando <b>A</b> a partir de 2,4-diclorofuro[3,2- <i>d</i> ]pirimidina [ArkPharm] con dietilamina)                                      | 6-Amino-2,2-dimetil-2 <i>H</i> -benzo[ <i>b</i> ][1,4]oxazin-3(4 <i>H</i> )-ona [ArkPharm] |  | B.5.73      | 2,14 (f)                             | 382                         | B                    |

| Cloruro de Heteroarilo                                                                                                                                                                | Anilina                                                                                    | Producto | Ejemplo Nro | R <sub>t</sub> min (Tabla 2, Método) | m/z ESI+ (M+H) <sup>+</sup> | Syk IC <sub>50</sub> |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|----------|-------------|--------------------------------------|-----------------------------|----------------------|
| <i>N</i> -((1-(2-Clorofuro[3,2- <i>d</i> ]pirimidin-4-il)piperidin-4-il)metil)-2,2-difluoroetanamina (Preparación Nro H.1)                                                            | 4-Amino- <i>N</i> -(3-metoxipropil)bencensulfonamida [Akos]                                |          | B.5.74      | 2,02 (f)                             | 539                         | B                    |
| <i>N</i> -((1-(2-Clorofuro[3,2- <i>d</i> ]pirimidin-4-il)piperidin-4-il)metil)-2,2-difluoroetanamina (Preparación Nro H.1)                                                            | 1-Metil-1 <i>H</i> -indazol-5-amina [ArkPharm]                                             |          | B.5.75      | 1,98 (f)                             | 442                         | B                    |
| <i>N</i> -((1-(2-Clorofuro[3,2- <i>d</i> ]pirimidin-4-il)piperidin-4-il)metil)-2-fluoroetanamina (preparada usando <b>H</b> a partir de la Preparación Nro P.1 con 2-fluoroetanamina) | 6-Amino-2,2-dimetil-2 <i>H</i> -benzo[ <i>b</i> ][1,4]oxazin-3(4 <i>H</i> )-ona [ArkPharm] |          | B.5.76      | 1,92 (f)                             | 469                         | A                    |
| <i>N</i> -((1-(2-Clorofuro[3,2- <i>d</i> ]pirimidin-4-il)piperidin-4-il)metil)-2-fluoroetanamina (preparada usando <b>H</b> a partir de la Preparación Nro P.1 con 2-fluoroetanamina) | 6-Amino-3,3-dimetilindolin-2-ona [Astatech]                                                |          | B.5.77      | 1,87 (f)                             | 453                         | A                    |

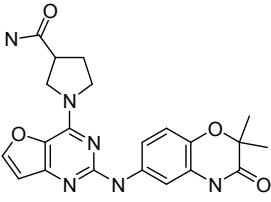
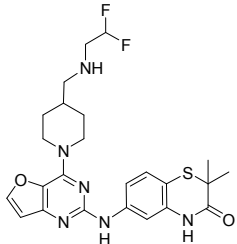
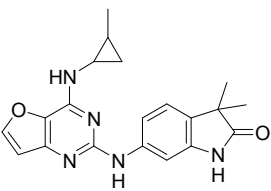
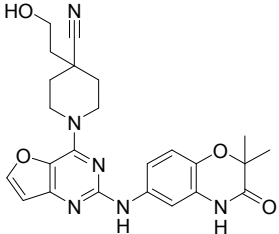
| Cloruro de Heteroarilo                                                                                                                                                                        | Anilina                                                                                    | Producto                                                                             | Ejemplo Nro | R <sub>t</sub> min (Tabla 2, Método) | m/z ESI+ (M+H) <sup>+</sup> | Syk IC <sub>50</sub> |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-------------|--------------------------------------|-----------------------------|----------------------|
| 1-(2-Clorofuro[3,2- <i>d</i> ]pirimidin-4-il)piperidin-3-carboxamida (preparada usando <b>A</b> a partir de 2,4-diclorofuro[3,2- <i>d</i> ]pirimidina [ArkPharm] con piperidin-3-carboxamida) | 6-Amino-2,2-dimetil-2 <i>H</i> -benzo[ <i>b</i> ][1,4]oxazin-3(4 <i>H</i> )-ona [ArkPharm] |    | B.5.78      | 1,77 (f)                             | 437                         | B                    |
| <i>N</i> -((1-(2-Clorofuro[3,2- <i>d</i> ]pirimidin-4-il)piperidin-4-il)metil)-2,2-difluoroetanamina (Preparación Nro H.1)                                                                    | 7-Amino-3,4-dihidroquinolin-2(1 <i>H</i> )-ona [Astatech]                                  |   | B.5.79      | 1,94 (f)                             | 457                         | A                    |
| 2-Cloro- <i>N</i> -isobutylfuro[3,2- <i>d</i> ]pirimidin-4-amina (preparada usando <b>A</b> a partir de 2,4-diclorofuro[3,2- <i>d</i> ]pirimidina [ArkPharm] con 2-metilpropan-1-amina)       | 6-Amino-3,3-dimetilindolin-2-ona [Astatech]                                                |  | B.5.80      | 2,02 (f)                             | 366                         | B                    |
| 2-Cloro- <i>N</i> -propilfuro[3,2- <i>d</i> ]pirimidin-4-amina (preparada usando <b>A</b> a partir de 2,4-diclorofuro[3,2- <i>d</i> ]pirimidina [ArkPharm] con propan-1-amina)                | 6-Amino-3,3-dimetilindolin-2-ona [Astatech]                                                |  | B.5.81      | 1,95 (f)                             | 352                         | A                    |

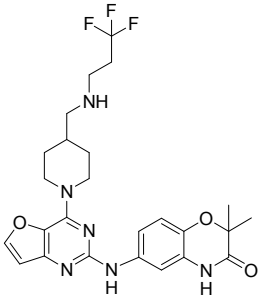
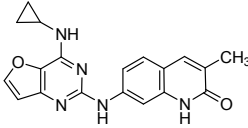
| Cloruro de Heteroarilo                                                                                                     | Anilina                                                                                                                  | Producto                                                                             | Ejemplo Nro | R <sub>t</sub> min (Tabla 2, Método) | m/z ESI+ (M+H) <sup>+</sup> | Syk IC <sub>50</sub> |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-------------|--------------------------------------|-----------------------------|----------------------|
| <i>N</i> -((1-(2-Clorofuro[3,2- <i>d</i> ]pirimidin-4-il)piperidin-4-il)metil)-2,2-difluoroetanamina (Preparación Nro H.1) | 7-Aminoquinolin-2(1 <i>H</i> )-ona [ArkPharm]                                                                            |    | B.5.82      | 1,90 (f)                             | 455                         | A                    |
| <i>N</i> -((1-(2-Clorofuro[3,2- <i>d</i> ]pirimidin-4-il)piperidin-4-il)metil)-2,2-difluoroetanamina (Preparación Nro H.1) | 7-Amino-4-metilquinolin-2(1 <i>H</i> )-ona                                                                               |    | B.5.83      | 1,94 (f)                             | 469                         | A                    |
| <i>N</i> -((1-(2-Clorofuro[3,2- <i>d</i> ]pirimidin-4-il)piperidin-4-il)metil)-2,2-difluoroetanamina (Preparación Nro H.1) | 6-Amino-2 <i>H</i> -benzo[ <i>b</i> ][1,4]oxazin-3(4 <i>H</i> )-ona [Bionet]                                             |   | B.5.84      | 1,27 (c)                             | 459                         | B                    |
| <i>N</i> -((1-(2-Clorofuro[3,2- <i>d</i> ]pirimidin-4-il)piperidin-4-il)metil)-2,2-difluoroetanamina (Preparación Nro H.1) | 3-Cloro-4-morfolinoanilina [Akos]                                                                                        |  | B.5.85      | 2,02 (c)                             | 507                         | A                    |
| <i>N</i> -((1-(2-Clorofuro[3,2- <i>d</i> ]pirimidin-4-il)piperidin-4-il)metil)-2,2-difluoroetanamina (Preparación Nro H.1) | 7-Amino-3,3-dimetil-3,4-dihidroquinolin-2(1 <i>H</i> )-ona [Bioorganic & Medicinal Chemistry 2000, 8, 393, Compuesto 16] |  | B.5.86      | 2,12 (f)                             | 485                         | A                    |

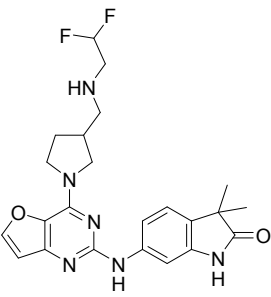
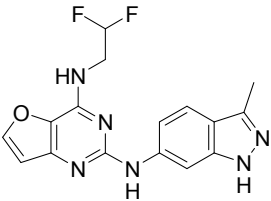
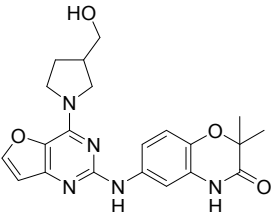
| Cloruro de Heteroarilo                                                                                                                                                                                                                                                         | Anilina                                                                                                            | Producto                                                                             | Ejemplo Nro | R <sub>t</sub> min (Tabla 2, Método) | m/z ESI+ (M+H) <sup>+</sup> | Syk IC <sub>50</sub> |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-------------|--------------------------------------|-----------------------------|----------------------|
| <i>N</i> -((1-(2-Clorofuro[3,2- <i>d</i> ]pirimidin-4-il)piperidin-4-il)metil)-2,2-difluoroetanamina (Preparación Nro H.1)                                                                                                                                                     | 7-Amino-3-metilquinolin-2(1 <i>H</i> )-ona [Aurora Fine Chem]                                                      |    | B.5.87      | 2,00 (f)                             | 469                         | B                    |
| <i>N</i> -((1-(2-Clorofuro[3,2- <i>d</i> ]pirimidin-4-il)piperidin-4-il)metil)-2,2-difluoroetanamina (Preparación Nro H.1)                                                                                                                                                     | 6-Amino-2,2-difluoro-2 <i>H</i> -benzo[ <i>b</i> ][1,4]oxazin-3(4 <i>H</i> )-ona (WO 2008/024634, Intermediario D) |    | B.5.88      | 1,76 (c)                             | 495                         | B                    |
| <i>N</i> -(1-(1-(2-Clorofuro[3,2- <i>d</i> ]pirimidin-4-il)piperidin-4-il)etil)-2,2-difluoroetanamina (preparada usando <b>A</b> a partir de 2,4-diclorofuro[3,2- <i>d</i> ]pirimidina [ArkPharm] con 1-(piperidin-4-il)etanona y <b>H</b> con 2,2-difluoroetanamina [Matrix]) | 6-Amino-2,2-dimetil-2 <i>H</i> -benzo[ <i>b</i> ][1,4]oxazin-3(4 <i>H</i> )-ona [ArkPharm]                         |  | B.5.89      | 2,15 (f)                             | 501                         | B                    |
| <i>N</i> -(1-(1-(2-Clorofuro[3,2- <i>d</i> ]pirimidin-4-il)piperidin-4-il)etil)-2,2-difluoroetanamina (preparada usando <b>A</b> a partir de 2,4-diclorofuro[3,2- <i>d</i> ]pirimidina                                                                                         | 6-Amino-3,3-dimetilindolin-2-ona [Astatech]                                                                        |  | B.5.90      | 2,10 (f)                             | 485                         | A                    |

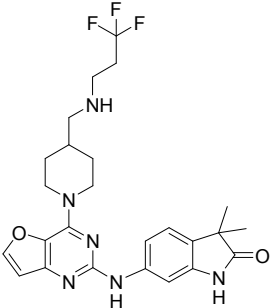
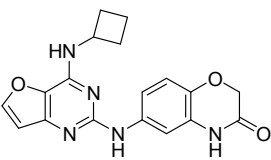
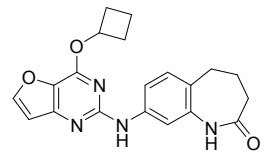
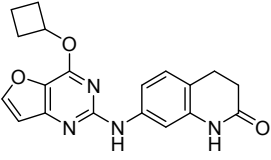


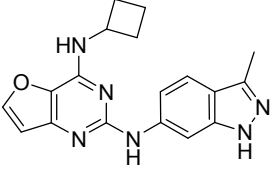
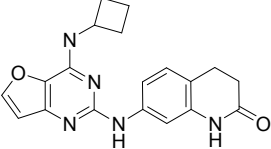
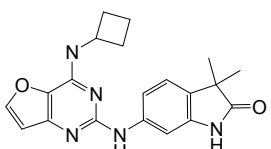
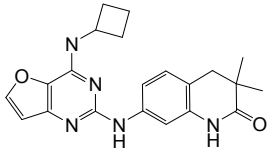
| Cloruro de Heteroarilo                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Anilina                                                                                    | Producto | Ejemplo Nro | R <sub>t</sub> min (Tabla 2, Método) | m/z ESI+ (M+H) <sup>+</sup> | Syk IC <sub>50</sub> |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|----------|-------------|--------------------------------------|-----------------------------|----------------------|
| [ArkPharm] con 1-(piperidin-4-il)etanona y <b>H</b> con 2,2-difluoroetanamina [Matrix])                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                            |          |             |                                      |                             |                      |
| <i>N</i> -((1-(2-Clorofuro[3,2- <i>d</i> ]pirimidin-4-il)piperidin-4-il)metil)-2,2-difluoroetanamina (Preparación Nro H.1)                                                                                                                                                                                      | 3-Fluoro-4-morfolinoanilina [Matrix]                                                       |          | B.5.91      | 2,14 (f)                             | 491                         | B                    |
| <i>N</i> -((1-(2-Clorofuro[3,2- <i>d</i> ]pirimidin-4-il)piperidin-4-il)metil)-2,2-difluoroetanamina (Preparación Nro H.1)                                                                                                                                                                                      | 7-Amino-3-metil-3,4-dihidroquinolin-2(1 <i>H</i> )-ona [Ejemplo 6, Paso C]                 |          | B.5.92      | 2,02 (f)                             | 471                         | A                    |
| <i>N</i> -((1-(2-Clorofuro[3,2- <i>d</i> ]pirimidin-4-il)-4-metilpiperidin-4-il)metil)-2,2-difluoroetanamina (preparada usando <b>A</b> a partir de 2,4-diclorofuro[3,2- <i>d</i> ]pirimidina [ArkPharm] con (4-metilpiperidin-4-il)metanol [ArkPharm], <b>P</b> y <b>H</b> con 2,2-difluoroetanamina [Matrix]) | 6-Amino-2,2-dimetil-2 <i>H</i> -benzo[ <i>b</i> ][1,4]oxazin-3(4 <i>H</i> )-ona [ArkPharm] |          | B.5.93      | 2,19 (f)                             | 501                         | B                    |

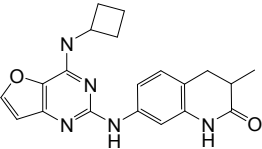
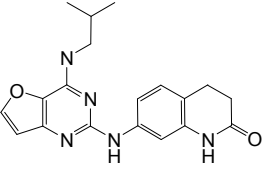
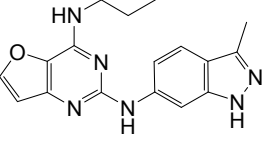
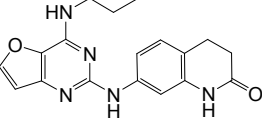
| Cloruro de Heteroarilo                                                                                                                                                                                       | Anilina                                                                                                                                        | Producto                                                                             | Ejemplo Nro | R <sub>t</sub> min (Tabla 2, Método) | m/z ESI+ (M+H) <sup>+</sup> | Syk IC <sub>50</sub> |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-------------|--------------------------------------|-----------------------------|----------------------|
| 1-(2-Clorofuro[3,2- <i>d</i> ]pirimidin-4-il)pirrolidin-3-carboxamida (preparada usando <b>A</b> a partir de 2,4-diclorofuro[3,2- <i>d</i> ]pirimidina [ArkPharm] con pirrolidin-3-carboxamida [Enamina])    | 6-Amino-2,2-dimetil-2 <i>H</i> -benzo[ <i>b</i> ][1,4]oxazin-3(4 <i>H</i> )-ona [ArkPharm]                                                     |    | B.5.94      | 1,71 (f)                             | 423                         | B                    |
| <i>N</i> -((1-(2-Clorofuro[3,2- <i>d</i> ]pirimidin-4-il)piperidin-4-il)metil)-2,2-difluoroetanamina (Preparación Nro H.1)                                                                                   | 6-Amino-2,2-dimetil-2 <i>H</i> -benzo[ <i>b</i> ][1,4]tiazin-3(4 <i>H</i> )-ona ( <i>Bioorg. Med. Chem.</i> <b>2000</b> , 8, 393, Compuesto 4) |   | B.5.95      | 1,89 (c)                             | 503                         | B                    |
| 2-Cloro- <i>N</i> -(2-metilciclopropil)furo[3,2- <i>d</i> ]pirimidin-4-amina (preparada usando <b>A</b> a partir de 2,4-diclorofuro[3,2- <i>d</i> ]pirimidina [Arkpharm] con 2-metilciclopropanamina [Ryan]) | 6-Amino-3,3-dimetilindolin-2-ona [Astatech]                                                                                                    |  | B.5.96      | 1,97 (h)                             | 364                         | A                    |
| 1-(2-Clorofuro[3,2- <i>d</i> ]pirimidin-4-il)-4-(2-hidroxietil)piperidin-4-carbonitrilo (preparado usando <b>AF</b> a                                                                                        | 6-Amino-2,2-dimetil-2 <i>H</i> -benzo[ <i>b</i> ][1,4]oxazin-3(4 <i>H</i> )-ona [Arkpharm]                                                     |  | B.5.97      | 1,84 (h)                             | 463                         | B                    |

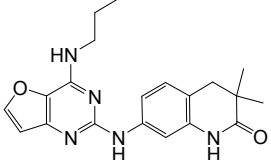
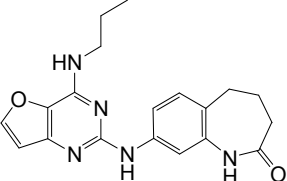
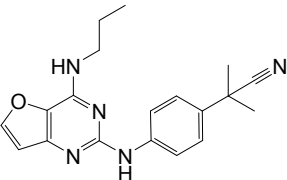
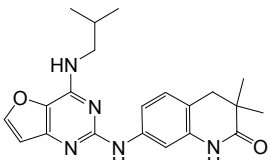
| Cloruro de Heteroarilo                                                                                                                                                                                                                                                                            | Anilina                                                                                    | Producto                                                                             | Ejemplo Nro | R <sub>t</sub> min (Tabla 2, Método) | m/z ESI+ (M+H) <sup>+</sup> | Syk IC <sub>50</sub> |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-------------|--------------------------------------|-----------------------------|----------------------|
| partir de 4-cianopiperidin-1-carboxilato de <i>tert</i> -butilo con <i>tert</i> -butil(2-yodoetoxi)dimetil silano (preparado usando <b>AH</b> a partir de 2-yodoetanol con <i>tert</i> -butildimetilclorosi lano), <b>AD</b> y <b>A</b> con 2,4-diclorofuro[3,2- <i>d</i> ]pirimidina [ArkPharm]) |                                                                                            |                                                                                      |             |                                      |                             |                      |
| <i>N</i> -((1-(2-Clorofuro[3,2- <i>d</i> ]pirimidin-4-il)piperidin-4-il)metil)-3,3,3-trifluoropropan-1-amina (preparada usando <b>H</b> a partir de la Preparación Nro <b>P.1</b> con 3,3,3-trifluoropropan-1-amina [Oakwood])                                                                    | 6-Amino-2,2-dimetil-2 <i>H</i> -benzo[ <i>b</i> ][1,4]oxazin-3(4 <i>H</i> )-ona [Arkpharm] |  | B.5.98      | 1,50 ( <b>c</b> )                    | 519                         | B                    |
| 2-Cloro- <i>N</i> -ciclopropilfuro[3,2- <i>d</i> ]pirimidin-4-amina (Preparación Nro A.1)                                                                                                                                                                                                         | 7-Amino-3-metilquinolin-2(1 <i>H</i> )-ona [Aurora Fine Chem]                              |  | B.5.99      | 1,81 ( <b>h</b> )                    | 348                         | A                    |

| Cloruro de Heteroarilo                                                                                                                                                                                                                                                                            | Anilina                                                                                    | Producto                                                                             | Ejemplo Nro | R <sub>t</sub> min (Tabla 2, Método) | m/z ESI+ (M+H) <sup>+</sup> | Syk IC <sub>50</sub> |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-------------|--------------------------------------|-----------------------------|----------------------|
| <i>N</i> -((1-(2-Clorofuro[3,2- <i>d</i> ]pirimidin-4-il)pirrolidin-3-il)metil)-2,2-difluoroetanamina (preparada usando <b>A</b> a partir de 2,4-diclorofuro[3,2- <i>d</i> ]pirimidina [Arkpharm] con pirrolidin-3-ilmetanol [Chemimpex], <b>P</b> y <b>H</b> con 2,2-difluoroetanamina [Matrix]) | 6-Amino-3,3-dimetilindolin-2-ona [Astatech]                                                |    | B.5.99A     | 1,60 (c)                             | 457                         | B                    |
| 2-Cloro- <i>N</i> -(2,2-difluoroetil)furo[3,2- <i>d</i> ]pirimidin-4-amina (preparada usando <b>A</b> a partir de 2,4-diclorofuro[3,2- <i>d</i> ]pirimidina [ArkPharm] con 2,2-difluoroetanamina [Matrix])                                                                                        | 3-Metil-1 <i>H</i> -indazol-6-amina [ArkPharm]                                             |  | B.5.100     | 1,81 (h)                             | 345                         | B                    |
| <i>N</i> -((1-(2-Clorofuro[3,2- <i>d</i> ]pirimidin-4-il)pirrolidin-3-il)metil)-2,2-difluoroetanamina (preparada usando <b>A</b> a partir de 2,4-diclorofuro[3,2- <i>d</i> ]pirimidina [ArkPharm] con pirrolidin-3-ilmetanol                                                                      | 6-Amino-2,2-dimetil-2 <i>H</i> -benzo[ <i>b</i> ][1,4]oxazin-3(4 <i>H</i> )-ona [Arkpharm] |  | B.5.101     | 1,51(c)                              | 410                         | B                    |

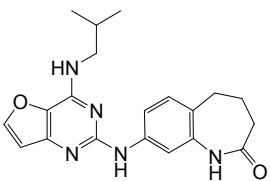
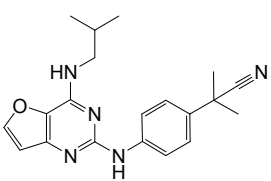
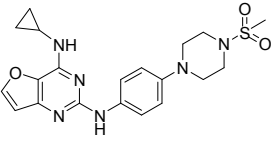
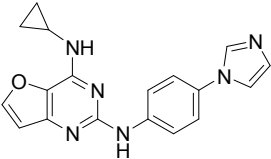
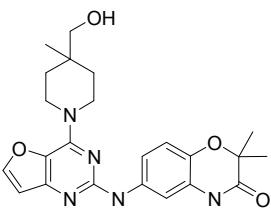
| Cloruro de Heteroarilo                                                                                                                                                                                                         | Anilina                                                                               | Producto                                                                             | Ejemplo Nro | R <sub>t</sub> min (Tabla 2, Método) | m/z ESI+ (M+H) <sup>+</sup> | Syk IC <sub>50</sub> |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-------------|--------------------------------------|-----------------------------|----------------------|
| [Chemimpex])                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                       |                                                                                      |             |                                      |                             |                      |
| <i>N</i> -((1-(2-Clorofuro[3,2- <i>d</i> ]pirimidin-4-il)piperidin-4-il)metil)-3,3,3-trifluoropropan-1-amina (preparada usando <b>H</b> a partir de la Preparación Nro <b>P.1</b> con 3,3,3-trifluoropropan-1-amina [Oakwood]) | 6-Amino-3,3-dimetilindolin-2-ona [Astatech]                                           |    | B.5.102     | 1,46 ( <b>c</b> )                    | 503                         | A                    |
| 2-Cloro- <i>N</i> -ciclobutylfuro[3,2- <i>d</i> ]pirimidin-4-amina (preparada usando <b>A</b> a partir de 2,4-diclorofuro[3,2- <i>d</i> ]pirimidina [Arkpharm] con ciclobutanamina)                                            | 6-Amino-2 <i>H</i> -benzo[ <i>b</i> ][1,4]oxazin-3(4 <i>H</i> )-ona [Bionet]          |   | B.5.103     | 1,89 ( <b>h</b> )                    | 352                         | B                    |
| 2-Cloro-4-ciclobutoxifuro[3,2- <i>d</i> ]pirimidina (Preparación Nro Y.1)                                                                                                                                                      | 8-Amino-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -benzo[ <i>b</i> ]azepin-2(3 <i>H</i> )-ona [Astatech] |  | B.5.104     | 2,25 ( <b>c</b> )                    | 365                         | B                    |
| 2-Cloro-4-ciclobutoxifuro[3,2- <i>d</i> ]pirimidina (Preparación Nro Y.1)                                                                                                                                                      | 7-Amino-3,4-dihidroquinolin-2(1 <i>H</i> )-ona [Astatech]                             |  | B.5.105     | 2,20 ( <b>c</b> )                    | 351                         | B                    |

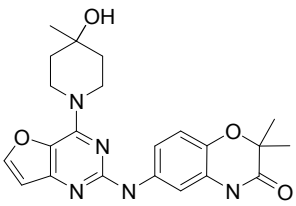
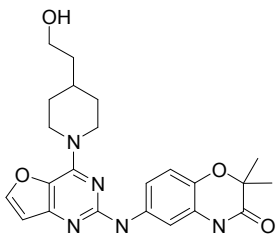
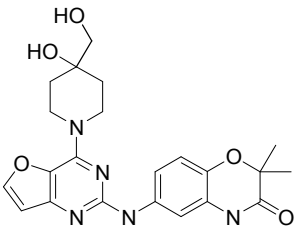
| Cloruro de Heteroarilo                                                                                                                                                              | Anilina                                                                                                                  | Producto                                                                             | Ejemplo Nro | R <sub>t</sub> min (Tabla 2, Método) | m/z ESI+ (M+H) <sup>+</sup> | Syk IC <sub>50</sub> |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-------------|--------------------------------------|-----------------------------|----------------------|
| 2-Cloro- <i>N</i> -ciclobutilfuro[3,2- <i>d</i> ]pirimidin-4-amina (preparada usando <b>A</b> a partir de 2,4-diclorofuro[3,2- <i>d</i> ]pirimidina [ArkPharm] con ciclobutilamina) | 3-Metil-1 <i>H</i> -indazol-6-amina [Advanced ChemBlocks]                                                                |    | B.5.106     | 1,94 (h)                             | 335                         | A                    |
| 2-Cloro- <i>N</i> -ciclobutilfuro[3,2- <i>d</i> ]pirimidin-4-amina (preparada usando <b>A</b> a partir de 2,4-diclorofuro[3,2- <i>d</i> ]pirimidina [ArkPharm] con ciclobutilamina) | 7-Amino-3,4-dihidroquinolin-2(1 <i>H</i> )-ona [Astatech]                                                                |    | B.5.107     | 1,91 (h)                             | 350                         | A                    |
| 2-Cloro- <i>N</i> -ciclobutilfuro[3,2- <i>d</i> ]pirimidin-4-amina (preparada usando <b>A</b> a partir de 2,4-diclorofuro[3,2- <i>d</i> ]pirimidina [ArkPharm] con ciclobutilamina) | 6-Amino-3,3-dimetilindolin-2-ona [Astatech]                                                                              |  | B.5.108     | 1,99 (h)                             | 364                         | A                    |
| 2-Cloro- <i>N</i> -ciclobutilfuro[3,2- <i>d</i> ]pirimidin-4-amina (preparada usando <b>A</b> a partir de 2,4-diclorofuro[3,2- <i>d</i> ]pirimidina [ArkPharm] con ciclobutilamina) | 7-Amino-3,3-dimetil-3,4-dihidroquinolin-2(1 <i>H</i> )-ona [Bioorganic & Medicinal Chemistry 2000, 8, 393, Compuesto 16] |  | B.5.109     | 2,08 (h)                             | 378                         | A                    |

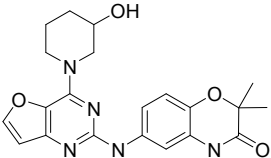
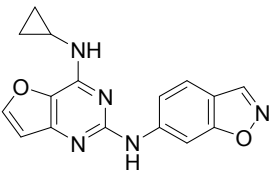
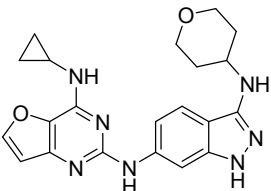
| Cloruro de Heteroarilo                                                                                                                                                                  | Anilina                                                                    | Producto                                                                             | Ejemplo Nro | R <sub>t</sub> min (Tabla 2, Método) | m/z ESI+ (M+H) <sup>+</sup> | Syk IC <sub>50</sub> |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-------------|--------------------------------------|-----------------------------|----------------------|
| 2-Cloro- <i>N</i> -ciclobutilfuro[3,2- <i>d</i> ]pirimidin-4-amina (preparada usando <b>A</b> a partir de 2,4-diclorofuro[3,2- <i>d</i> ]pirimidina [ArkPharm] con ciclobutilamina)     | 7-Amino-3-metil-3,4-dihidroquinolin-2(1 <i>H</i> )-ona [Ejemplo 6, Paso C] |    | B.5.110     | 2,00 (h)                             | 364                         | A                    |
| 2-Cloro- <i>N</i> -isobutilfuro[3,2- <i>d</i> ]pirimidin-4-amina (preparada usando <b>A</b> a partir de 2,4-diclorofuro[3,2- <i>d</i> ]pirimidina [ArkPharm] con 2-metilpropan-1-amina) | 7-Amino-3,4-dihidroquinolin-2(1 <i>H</i> )-ona [Akos]                      |   | B.5.111     | 1,95 (h)                             | 352                         | B                    |
| 2-Cloro- <i>N</i> -propilfuro[3,2- <i>d</i> ]pirimidin-4-amina (preparada usando <b>A</b> a partir de 2,4-diclorofuro[3,2- <i>d</i> ]pirimidina [ArkPharm] con <i>n</i> -propilamina)   | 3-Metil-1 <i>H</i> -indazol-6-amina [Advanced ChemBlocks]                  |  | B.5.112     | 1,91 (h)                             | 323                         | B                    |
| 2-Cloro- <i>N</i> -propilfuro[3,2- <i>d</i> ]pirimidin-4-amina (preparada usando <b>A</b> a partir de 2,4-diclorofuro[3,2- <i>d</i> ]pirimidina [ArkPharm] con <i>n</i> -propilamina)   | 7-Amino-3,4-dihidroquinolin-2(1 <i>H</i> )-ona [Akos]                      |  | B.5.113     | 1,86 (h)                             | 338                         | B                    |

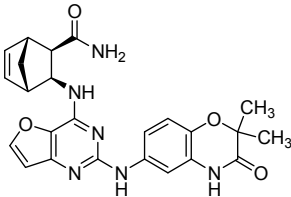
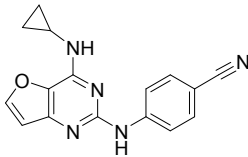
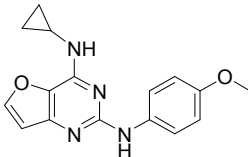
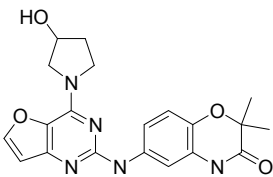
| Cloruro de Heteroarilo                                                                                                                                                                  | Anilina                                                                                                                          | Producto                                                                             | Ejemplo Nro | R <sub>t</sub> min (Tabla 2, Método) | m/z ESI+ (M+H) <sup>+</sup> | Syk IC <sub>50</sub> |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-------------|--------------------------------------|-----------------------------|----------------------|
| 2-Cloro- <i>N</i> -propilfuro[3,2- <i>d</i> ]pirimidin-4-amina (preparada usando <b>A</b> a partir de 2,4-diclorofuro[3,2- <i>d</i> ]pirimidina [ArkPharm] con <i>n</i> -propilamina)   | 7-Amino-3,3-dimetil-3,4-dihidroquinolin-2(1 <i>H</i> )-ona [Bioorganic & Medicinal Chemistry <b>2000</b> , 8, 393, Compuesto 16] |    | B.5.114     | 2,04 (h)                             | 366                         | B                    |
| 2-Cloro- <i>N</i> -propilfuro[3,2- <i>d</i> ]pirimidin-4-amina (preparada usando <b>A</b> a partir de 2,4-diclorofuro[3,2- <i>d</i> ]pirimidina [ArkPharm] con <i>n</i> -propilamina)   | 8-Amino-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -benzo[ <i>b</i> ]azepin-2(3 <i>H</i> )-ona [Astatech]                                            |    | B.5.115     | 1,91 (h)                             | 352                         | B                    |
| 2-Cloro- <i>N</i> -propilfuro[3,2- <i>d</i> ]pirimidin-4-amina (preparada usando <b>A</b> a partir de 2,4-diclorofuro[3,2- <i>d</i> ]pirimidina [ArkPharm] con <i>n</i> -propilamina)   | 2-(4-Aminofenil)-2-metilpropano nitrilo [ArkPharm]                                                                               |  | B.5.116     | 2,05 (h)                             | 336                         | B                    |
| 2-Cloro- <i>N</i> -isobutilfuro[3,2- <i>d</i> ]pirimidin-4-amina (preparada usando <b>A</b> a partir de 2,4-diclorofuro[3,2- <i>d</i> ]pirimidina [ArkPharm] con 2-metilpropan-1-amina) | 7-Amino-3,3-dimetil-3,4-dihidroquinolin-2(1 <i>H</i> )-ona [Bioorganic & Medicinal Chemistry <b>2000</b> , 8, 393, Compuesto 16] |  | B.5.117     | 2,11 (h)                             | 380                         | B                    |



| Cloruro de Heteroarilo                                                                                                                                                                  | Anilina                                                                                    | Producto                                                                             | Ejemplo Nro | R <sub>t</sub> min (Tabla 2, Método) | m/z ESI+ (M+H) <sup>+</sup> | Syk IC <sub>50</sub> |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-------------|--------------------------------------|-----------------------------|----------------------|
| 2-Cloro- <i>N</i> -isobutilfuro[3,2- <i>d</i> ]pirimidin-4-amina (preparada usando <b>A</b> a partir de 2,4-diclorofuro[3,2- <i>d</i> ]pirimidina [ArkPharm] con 2-metilpropan-1-amina) | 8-Amino-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -benzo[ <i>b</i> ]azepin-2(3 <i>H</i> )-ona [Astatech]      |    | B.5.118     | 1,97 (h)                             | 366                         | B                    |
| 2-Cloro- <i>N</i> -isobutilfuro[3,2- <i>d</i> ]pirimidin-4-amina (preparada usando <b>A</b> a partir de 2,4-diclorofuro[3,2- <i>d</i> ]pirimidina [ArkPharm] con 2-metilpropan-1-amina) | 2-(4-Aminofenil)-2-metilpropano nitrilo [ArkPharm]                                         |   | B.5.119     | 2,21 (h)                             | 350                         | B                    |
| 2-Cloro- <i>N</i> -ciclopropilfuro[3,2- <i>d</i> ]pirimidin-4-amina (Preparación Nro A.1)                                                                                               | 4-(4-(Metilsulfonil)piperazin-1-il)anilina [Oakwood]                                       |  | B.5.120     | 1,66 (c)                             | 429                         | A                    |
| 2-Cloro- <i>N</i> -ciclopropilfuro[3,2- <i>d</i> ]pirimidin-4-amina (Preparación Nro A.1)                                                                                               | 4-(1 <i>H</i> -Imidazol-1-il)anilina                                                       |  | B.5.121     | 1,49 (c)                             | 333                         | B                    |
| (1-(2-Clorofuro[3,2- <i>d</i> ]pirimidin-4-il)-4-metilpiperidin-4-il)metanol (preparado usando <b>A</b> a partir de 2,4-diclorofuro[3,2-                                                | 6-Amino-2,2-dimetil-2 <i>H</i> -benzo[ <i>b</i> ][1,4]oxazin-3(4 <i>H</i> )-ona [ArkPharm] |  | B.5.122     | 1,94 (f)                             | 438                         | B                    |

| Cloruro de Heteroarilo                                                                                                                                                                     | Anilina                                                         | Producto                                                                             | Ejemplo Nro | R <sub>t</sub> min (Tabla 2, Método) | m/z ESI+ (M+H) <sup>+</sup> | Syk IC <sub>50</sub> |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-------------|--------------------------------------|-----------------------------|----------------------|
| d]pirimidina [ArkPharm] con (4-metilpiperidin-4-il)metanol [ArkPharm])                                                                                                                     |                                                                 |                                                                                      |             |                                      |                             |                      |
| 1-(2-Clorofuro[3,2-d]pirimidin-4-il)-4-metilpiperidin-4-ol (preparado usando <b>A</b> a partir de 2,4-diclorofuro[3,2-d]pirimidina [ArkPharm] con 4-metilpiperidin-4-ol [MolBridge])       | 6-Amino-2,2-dimetil-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona [ArkPharm] |    | B.5.123     | 1,88 (f)                             | 424                         | B                    |
| 2-(1-(2-Clorofuro[3,2-d]pirimidin-4-il)piperidin-4-il)etanol (preparado usando <b>A</b> a partir de 2,4-diclorofuro[3,2-d]pirimidina [ArkPharm] con 2-(piperidin-4-il)etanol)              | 6-Amino-2,2-dimetil-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona [ArkPharm] |  | B.5.124     | 1,90 (f)                             | 438                         | B                    |
| 1-(2-Clorofuro[3,2-d]pirimidin-4-il)-4-(hidroximetil)piperidin-4-ol (preparado usando <b>A</b> a partir de 2,4-diclorofuro[3,2-d]pirimidina [ArkPharm] con 4-(hidroximetil)piperidin-4-ol) | 6-Amino-2,2-dimetil-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona [ArkPharm] |  | B.5.125     | 1,70 (f)                             | 440                         | B                    |

| Cloruro de Heteroarilo                                                                                                                                                      | Anilina                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Producto                                                                             | Ejemplo Nro | R <sub>t</sub> min (Tabla 2, Método) | m/z ESI+ (M+H) <sup>+</sup> | Syk IC <sub>50</sub> |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-------------|--------------------------------------|-----------------------------|----------------------|
| [MolBridge])                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                      |             |                                      |                             |                      |
| 1-(2-Clorofuro[3,2- <i>d</i> ]pirimidin-4-il)piperidin-3-ol (preparado usando <b>A</b> a partir de 2,4-diclorofuro[3,2- <i>d</i> ]pirimidina [ArkPharm] con piperidin-3-ol) | 6-Amino-2,2-dimetil-2 <i>H</i> -benzo[ <i>b</i> ][1,4]oxazin-3(4 <i>H</i> )-ona [ArkPharm]                                                                                                                                                                                                                                             |    | B.5.126     | 1,85 (f)                             | 410                         | B                    |
| 2-Cloro- <i>N</i> -ciclopropilfuro[3,2- <i>d</i> ]pirimidin-4-amina (Preparación Nro A.1)                                                                                   | Benzo[ <i>d</i> ]isoxazol-6-amina [ArkPharm]                                                                                                                                                                                                                                                                                           |    | B.5.127     | 1,87 (f)                             | 308                         | B                    |
| 2-Cloro- <i>N</i> -ciclopropilfuro[3,2- <i>d</i> ]pirimidin-4-amina (Preparación Nro A.1)                                                                                   | <i>N</i> <sup>3</sup> -(Tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)-1 <i>H</i> -indazol-3,6-diamina (preparada usando <b>B</b> a partir de 6-bromo-1-(tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-2-il)- <i>N</i> -(tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)-1 <i>H</i> -indazol-3-amina (WO 2010/027500 Intermediario 116 paso B) con difenilmetamina y <b>AN</b> ) |  | B.5.128     | 1,74 (h)                             | 406                         | A                    |

| Cloruro de Heteroarilo                                                                                                                                                                                                                                                       | Anilina                                                                                    | Producto                                                                             | Ejemplo Nro | R <sub>t</sub> min (Tabla 2, Método) | m/z ESI+ (M+H) <sup>+</sup> | Syk IC <sub>50</sub> |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-------------|--------------------------------------|-----------------------------|----------------------|
| ( <i>diexo</i> )-3-(2-Clorofuro[3,2- <i>d</i> ]pirimidin-4-ilamino)biciclo[2.2.1]hept-5-en-2-carboxamida (preparada usando <b>A</b> a partir de 2,4-diclorofuro[3,2- <i>d</i> ]pirimidina [ArkPharm] con <i>diexo</i> -3-aminobiciclo[2.2.1]hept-5-en-2-carboxamida [Acros]) | 6-Amino-2,2-dimetil-2 <i>H</i> -benzo[ <i>b</i> ][1,4]oxazin-3(4 <i>H</i> )-ona [ArkPharm] |    | B.5.129     | 1,72 (c)                             | 461                         | A                    |
| 2-Cloro- <i>N</i> -ciclopropilfuro[3,2- <i>d</i> ]pirimidin-4-amina (Preparación Nro A.1)                                                                                                                                                                                    | 4-Aminobenzonitrilo                                                                        |   | B.5.130     | 2,04 (c)                             | 292                         | B                    |
| 2-Cloro- <i>N</i> -ciclopropilfuro[3,2- <i>d</i> ]pirimidin-4-amina (Preparación Nro A.1)                                                                                                                                                                                    | 4-Metoxianilina                                                                            |  | B.5.131     | 1,77 (c)                             | 297                         | B                    |
| 1-(2-Clorofuro[3,2- <i>d</i> ]pirimidin-4-il)pirrolidin-3-ol (preparado usando <b>A</b> a partir de 2,4-diclorofuro[3,2- <i>d</i> ]pirimidina [Arkpharm] con pirrolidin-3-ol)                                                                                                | 6-Amino-2,2-dimetil-2 <i>H</i> -benzo[ <i>b</i> ][1,4]oxazin-3(4 <i>H</i> )-ona [Arkpharm] |  | B.5.132     | 1,77 (h)                             | 396                         | C                    |

| Cloruro de Heteroarilo                                                                                                                                                      | Anilina                                                                                    | Producto | Ejemplo Nro | R <sub>t</sub> min (Tabla 2, Método) | m/z ESI+ (M+H) <sup>+</sup> | Syk IC <sub>50</sub> |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|----------|-------------|--------------------------------------|-----------------------------|----------------------|
| 1-(2-Clorofuro[3,2- <i>d</i> ]pirimidin-4-il)piperidin-4-ol (preparado usando <b>A</b> a partir de 2,4-diclorofuro[3,2- <i>d</i> ]pirimidina [Arkpharm] con piperidin-4-ol) | 6-Amino-2,2-dimetil-2 <i>H</i> -benzo[ <i>b</i> ][1,4]oxazin-3(4 <i>H</i> )-ona [Arkpharm] |          | B.5.133     | 1,79 (h)                             | 410                         | A                    |
| 2-Cloro- <i>N</i> -ciclopropilfuro[3,2- <i>d</i> ]pirimidin-4-amina (Preparación Nro A.1)                                                                                   | 2-(4-Aminofenil)acetonitrilo [Lancaster]                                                   |          | B.5.134     | 1,85 (c)                             | 306                         | B                    |
| 2-Cloro- <i>N</i> -ciclopropilfuro[3,2- <i>d</i> ]pirimidin-4-amina (Preparación Nro A.1)                                                                                   | 4-Amino- <i>N</i> -(piridin-2-il)bencensulfonamida [Matrix}                                |          | B.5.135     | 1,67 (c)                             | 423                         | B                    |
| 2-Cloro- <i>N</i> -ciclopropilfuro[3,2- <i>d</i> ]pirimidin-4-amina (Preparación Nro A.1)                                                                                   | 4-(Piridin-4-il)anilina [JW PharmLab]                                                      |          | B.5.136     | 1,86 (c)                             | 344                         | B                    |

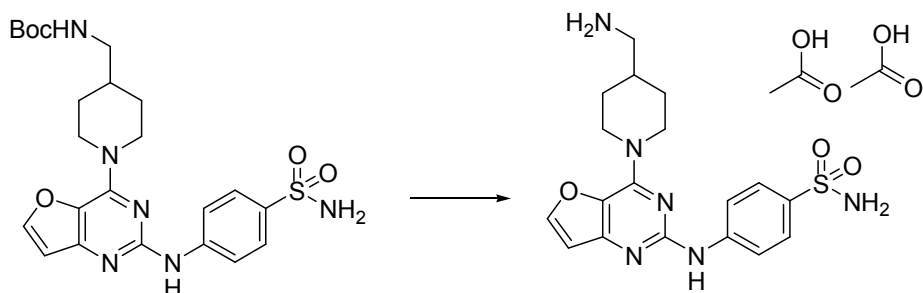
### Procedimiento General C: Eliminación de un grupo Boc a partir de una amina o anillo heteroaromático protegido con *N*-Boc

A una solución de una amina o anillo heteroaromático protegido con *N*-Boc (1 equiv) en un solvente orgánico (como por ejemplo DCM, DCE, 1,4-dioxano o MeOH, preferentemente DCM o 1,4-dioxano) se agrega un ácido (como por ejemplo TFA o HCl, preferentemente TFA; 2 a 35 equiv, preferentemente 15 a 25 equiv). La mezcla se agita a aproximadamente 0 a 100 °C (preferentemente aproximadamente 20 a 60 °C) durante aproximadamente 1 a 24 h (preferentemente aproximadamente 1 a 6 h).

Opcionalmente, puede agregarse más ácido (2 a 35 equiv, preferentemente 20 a 25 equiv) y la mezcla se agita a aproximadamente 0 a 100 °C (preferentemente aproximadamente 15 a 60 °C) durante aproximadamente 1 a 24 h (preferentemente aproximadamente 1 a 6 h). Si se observa un sólido en la mezcla, la mezcla puede filtrarse opcionalmente y el sólido se lava con un solvente orgánico como por ejemplo 1,4-dioxano o Et<sub>2</sub>O. El sólido resultante luego opcionalmente se seca bajo presión reducida para dar el compuesto deseado. De manera alternativa, la mezcla puede concentrarse opcionalmente al vacío para dar el compuesto final. De manera alternativa, la mezcla se filtra opcionalmente a través de un medio (como por ejemplo gel de sílice o Celite®) que se enjuaga con un solvente apropiado (como por ejemplo EtOAc, 1,4-dioxano, THF, MeCN, DCM, Et<sub>2</sub>O, MeOH, EtOH) y luego opcionalmente se concentra al vacío para dar un residuo. El residuo o la solución puede particionarse opcionalmente entre agua y un solvente orgánico (como por ejemplo EtOAc, Et<sub>2</sub>O o DCM). La capa orgánica se aísla y puede lavarse opcionalmente en orden indistinto con agua y/o soluciones acuosas que contienen un ácido (como por ejemplo HCl, AcOH o NH<sub>4</sub>Cl) y/o soluciones acuosas que contienen una base (como por ejemplo NaHCO<sub>3</sub>, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, NaOH, KOH o NH<sub>4</sub>OH) y/o soluciones acuosas que contienen una sal inorgánica (como por ejemplo NaCl Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> o Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>). La solución orgánica luego puede secarse opcionalmente con un agente de secado (como por ejemplo MgSO<sub>4</sub> anhidro o Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtra y se concentra al vacío para dar el compuesto deseado.

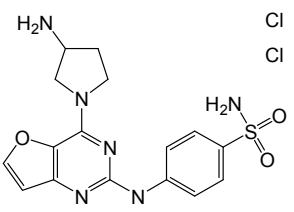
#### **Ilustración del Procedimiento General C**

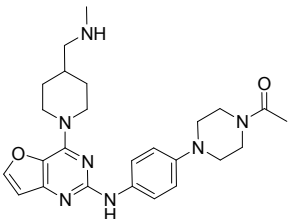
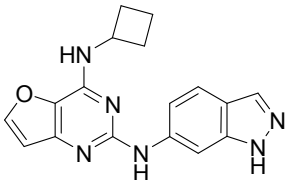
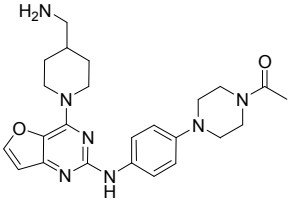
**Ejemplo Nro C.1: 4-(4-(4-(Aminometil)piperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)bencensulfonamida**



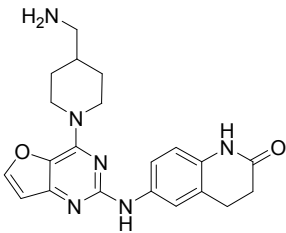
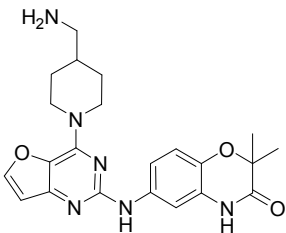
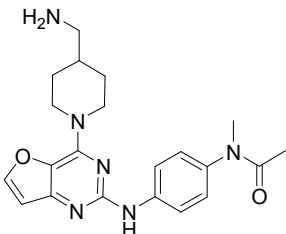
A un recipiente que contenía 1-(2-(4-sulfamoilfenilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-4-il)piperidin-4-il)metilcarbamato de *tert*-butilo (0,215 g, 0,428 mmol, preparado usando **A** a partir de 2,4-diclorofuro[3,2-*d*]pirimidina [ArkPharm] con 4-(*tert*-butoxicarbonilaminometil)piperidina [Tyger] y **B** con 4-aminobencensulfonamida) se agregó lentamente una solución de TFA/DCM 20% (3 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 4 h. El solvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa en fase reversa (Tabla 2, método **b**) para dar 4-(4-(4-(aminometil)piperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)bencensulfonamida (0,142 g, 63%): LC/MS (Tabla 2, Método **a**)  $R_t = 0,20$  min; MS  $m/z$  403,2 ( $M+H$ )<sup>+</sup>. Syk IC<sub>50</sub> = A

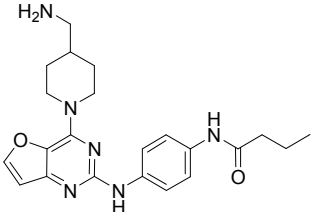
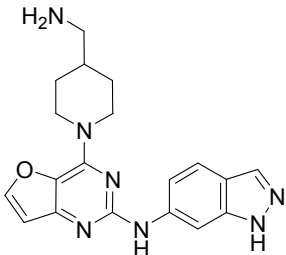
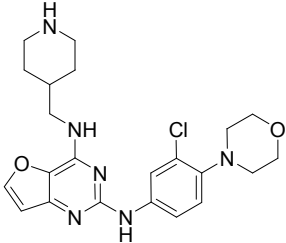
**Tabla C.1: Ejemplos para la eliminación de un grupo protector Boc a partir de una amina o anillo heteroaromático protegido con *N*-Boc usando el Procedimiento General C**

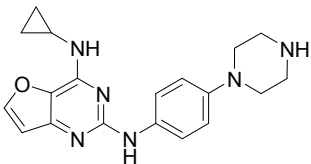
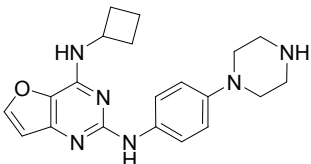
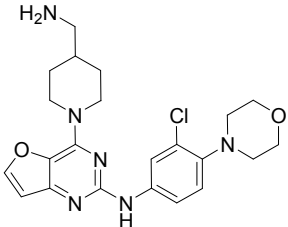
| Amina protegida con <i>N</i> -Boc                                                                                                                                                                                                                                                         | Producto                                                                            | Ejemplo Nro | $R_t$ min (Tabla 2, Método) | $m/z$ ESI+ ( $M+H$ ) <sup>+</sup> | Syk IC <sub>50</sub> |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------|-----------------------------|-----------------------------------|----------------------|
| 1-(2-(4-sulfamoilfenilamino)furo[3,2- <i>d</i> ]pirimidin-4-il)pirrolidin-3-ilcarbamato de <i>tert</i> -butilo (preparado usando <b>A</b> a partir de 2,4-diclorofuro[3,2- <i>d</i> ]pirimidina [ArkPharm] con 4-(pirrolidin-3-ilcarbamato de <i>tert</i> -butilo [TIC] y <b>B</b> con 4- |  | C.1.1       | 0,18 (a)                    | 375                               | D                    |

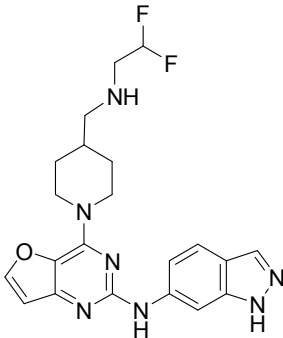
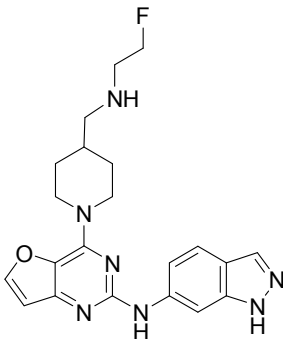
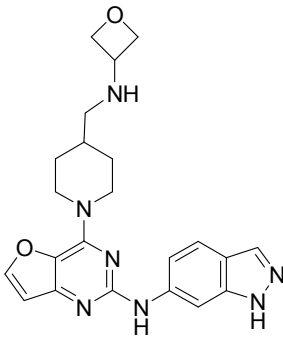
| Amina protegida con <i>N</i> -Boc                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Producto                                                                            | Ejemplo Nro | R <sub>t</sub> min (Tabla 2, Método) | <i>m/z</i> ESI+ (M+H) <sup>+</sup> | Syk IC <sub>50</sub> |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------|--------------------------------------|------------------------------------|----------------------|
| aminobencensulfonamida )                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                     |             |                                      |                                    |                      |
| (1-(2-(4-(4-acetilpiperazin-1-il)fenilamino)furo[3,2- <i>d</i> ]pirimidin-4-il)piperidin-4-il)metil(metil)carbamato de <i>tert</i> -butilo (preparado usando <b>A</b> a partir de 2,4-diclorofuro[3,2- <i>d</i> ]pirimidina [ArkPharm] con metil(piperidin-4-ilmetil)carbamato de <i>tert</i> -butilo [Matrix] y <b>B</b> con 1-(4-(4-aminofenil)piperazin-1-il)etanona [Matrix]) |    | C.1.2       | 1,58 (d)                             | 464                                | A                    |
| 6-(4-(ciclobutilamino)furo[3,2- <i>d</i> ]pirimidin-2-ilamino)-1 <i>H</i> -indazol-1-carboxilato de <i>tert</i> -butilo (preparado usando <b>A</b> a partir de 2,4-diclorofuro[3,2- <i>d</i> ]pirimidina [ArkPharm] con ciclobutilamina y <b>B</b> con 6-amino-1 <i>H</i> -indazol-1-carboxilato de <i>tert</i> -butilo [Frontier])                                               |  | C.1.3       | 1,88 (d)                             | 321                                | A                    |
| (1-(2-(4-(4-acetilpiperazin-1-il)fenilamino)furo[3,2- <i>d</i> ]pirimidin-4-il)piperidin-4-il)metilcarbamato de <i>tert</i> -butilo (preparado usando <b>A</b> a partir de 2,4-diclorofuro[3,2- <i>d</i> ]pirimidina [ArkPharm] con piperidin-4-ilmetilcarbamato de <i>tert</i> -                                                                                                 |  | C.1.4       | 1,26 (e)                             | 450                                | A                    |

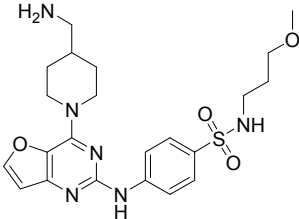
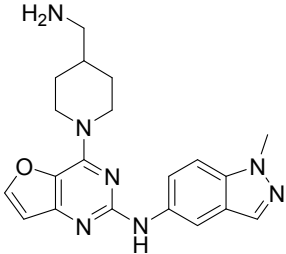
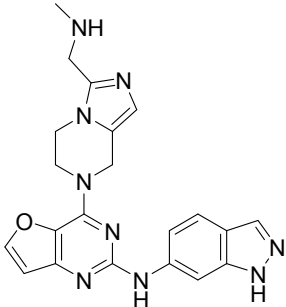


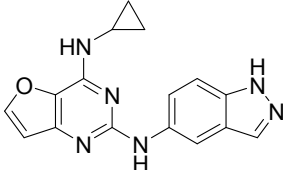
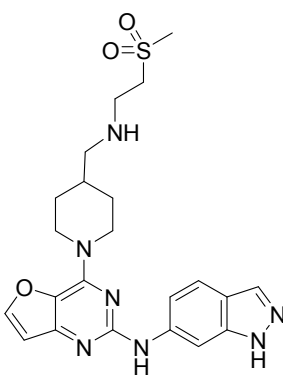
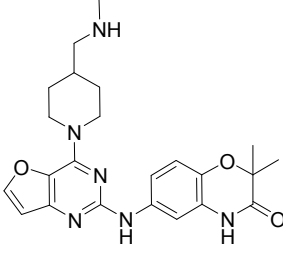
| Amina protegida con <i>N</i> -Boc                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Producto                                                                            | Ejemplo Nro | R <sub>t</sub> min (Tabla 2, Método) | <i>m/z</i> ESI+ (M+H) <sup>+</sup> | Syk IC <sub>50</sub> |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------|--------------------------------------|------------------------------------|----------------------|
| butilo [Astatech] y <b>B</b> con 1-(4-(4-aminofenil)piperazin-1-il)etanona [Matrix])                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                     |             |                                      |                                    |                      |
| (1-(2-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-ilamino)furo[3,2- <i>d</i> ]pirimidin-4-il)piperidin-4-il)metilcarbamato de <i>tert</i> -butilo (preparado usando <b>A</b> a partir de 2,4-diclorofuro[3,2- <i>d</i> ]pirimidina [ArkPharm] con piperidin-4-ilmetilcarbamato de <i>tert</i> -butilo [Astatech] y <b>B</b> con 6-amino-3,4-dihidroquinolin-2(1 <i>H</i> )-ona [Akos])                                                                            |    | C.1.5       | 1,52 (d)                             | 393                                | A                    |
| (1-(2-(2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2 <i>H</i> -benzo[ <i>b</i> ][1,4]oxazin-6-ilamino)furo[3,2- <i>d</i> ]pirimidin-4-il)piperidin-4-il)metilcarbamato de <i>tert</i> -butilo (preparado usando <b>A</b> a partir de 2,4-diclorofuro[3,2- <i>d</i> ]pirimidina [ArkPharm] con piperidin-4-ilmetilcarbamato de <i>tert</i> -butilo [Astatech] y <b>B</b> con 6-amino-2,2-dimetil-2 <i>H</i> -benzo[ <i>b</i> ][1,4]oxazin-3(4 <i>H</i> )-ona [ArkPharm]) |  | C.1.6       | 1,70 (d)                             | 423                                | A                    |
| (1-(2-(4-( <i>N</i> -metilacetamido)fenilamin o)furo[3,2- <i>d</i> ]pirimidin-4-il)piperidin-4-il)metilcarbamato de <i>tert</i> -butilo (preparado usando <b>A</b> a partir de 2,4-diclorofuro[3,2- <i>d</i> ]pirimidina [ArkPharm] con piperidin-4-                                                                                                                                                                                                      |  | C.1.7       | 1,58 (d)                             | 395                                | A                    |

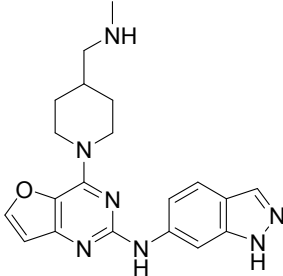
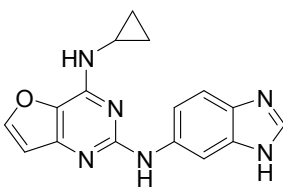
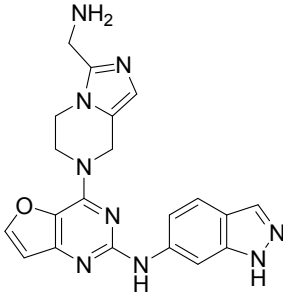
| Amina protegida con <i>N</i> -Boc                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Producto                                                                            | Ejemplo Nro | R <sub>t</sub> min (Tabla 2, Método) | <i>m/z</i> ESI+ (M+H) <sup>+</sup> | Syk IC <sub>50</sub> |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------|--------------------------------------|------------------------------------|----------------------|
| ilmetilcarbamato de <i>tert</i> -butilo [Astatech] y <b>B</b> con <i>N</i> -(4-aminofenil)- <i>N</i> -metilacetamida)                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                     |             |                                      |                                    |                      |
| (1-(2-(4-butiramidofenilamino)furo[3,2- <i>d</i> ]pirimidin-4-il)piperidin-4-il)metilcarbamato de <i>tert</i> -butilo (preparado usando <b>A</b> a partir de 2,4-diclorofuro[3,2- <i>d</i> ]pirimidina [ArkPharm] con piperidin-4-ilmetilcarbamato de <i>tert</i> -butilo [Astatech] y <b>B</b> con la Preparación <sub>3</sub> )                                                                                             |    | C.1.8       | 1,66 (d)                             | 409                                | B                    |
| 6-(4-(4-(( <i>tert</i> -butoxicarbonilamino)metil)piperidin-1-il)furo[3,2- <i>d</i> ]pirimidin-2-ilamino)-1 <i>H</i> -indazol-1-carboxilato de <i>tert</i> -butilo (preparado usando <b>A</b> a partir de 2,4-diclorofuro[3,2- <i>d</i> ]pirimidina [ArkPharm] con piperidin-4-ilmetilcarbamato de <i>tert</i> -butilo [Astatech] y <b>B</b> con 6-amino-1 <i>H</i> -indazol-1-carboxilato de <i>tert</i> -butilo [Frontier]) |  | C.1.9       | 1,54 (h)                             | 364                                | A                    |
| 4-((2-(3-cloro-4-morfolinofenilamino)furo[3,2- <i>d</i> ]pirimidin-4-ilamino)metil)piperidin-1-carboxilato de <i>tert</i> -butilo (preparado usando <b>A</b> a partir de 2,4-diclorofuro[3,2- <i>d</i> ]pirimidina [ArkPharm] con 4-(aminometil)piperidin-1-carboxilato de <i>tert</i> -butilo [Astatech] y <b>B</b> con 3-                                                                                                   |  | C.1.10      | 1,76 (d)                             | 443                                | B                    |

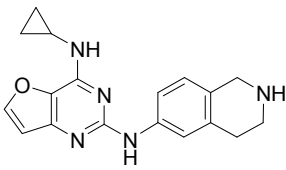
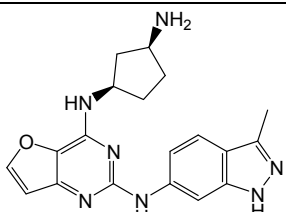
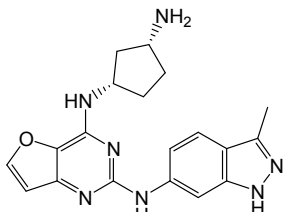
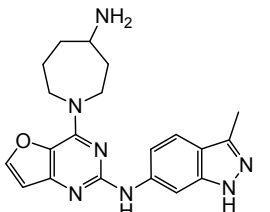
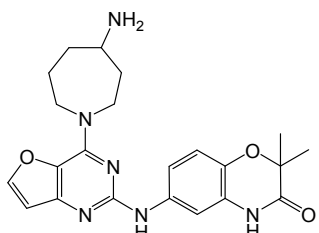
| Amina protegida con <i>N</i> -Boc                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Producto                                                                            | Ejemplo Nro | R <sub>t</sub> min (Tabla 2, Método) | <i>m/z</i> ESI+ (M+H) <sup>+</sup> | Syk IC <sub>50</sub> |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------|--------------------------------------|------------------------------------|----------------------|
| cloro-4-morfolinoanilina [Akos])                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                     |             |                                      |                                    |                      |
| 4-(4-(4-(ciclopropilamino)furo[3,2- <i>d</i> ]pirimidin-2-ilamino)fenil)piperazin-1-carboxilato de <i>tert</i> -butilo (preparado usando <b>B</b> a partir de 2-cloro- <i>N</i> -ciclopropilfuro[3,2- <i>d</i> ]pirimidin-4-amina (Preparación Nro A.1) con 4-(4-aminofenil)piperazin-1-carboxilato de <i>tert</i> -butilo [J&W PharmLab]) |    | C.1.11      | 1,63 (h)                             | 351                                | B                    |
| 4-(4-(4-(ciclopropilamino)furo[3,2- <i>d</i> ]pirimidin-2-ilamino)fenil)piperazin-1-carboxilato de <i>tert</i> -butilo (preparado usando <b>A</b> a partir de 2,4-diclorofuro[3,2- <i>d</i> ]pirimidina [ArkPharm] con ciclobutilamina y <b>B</b> con 4-(4-aminofenil)piperazin-1-carboxilato de <i>tert</i> -butilo [J&W PharmLab])       |  | C.1.12      | 1,35 (i)                             | 365                                | B                    |
| (1-(2-(3-cloro-4-morfolinofenilamino)furo[3,2- <i>d</i> ]pirimidin-4-il)piperidin-4-il)metilcarbamato de <i>tert</i> -butilo (preparado usando <b>A</b> a partir de 2,4-diclorofuro[3,2- <i>d</i> ]pirimidina [ArkPharm] con piperidin-4-                                                                                                  |  | C.1.13      | 1,78 (h)                             | 443                                | A                    |

| Amina protegida con <i>N</i> -Boc                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Producto                                                                            | Ejemplo Nro | R <sub>t</sub> min (Tabla 2, Método) | <i>m/z</i> ESI+ (M+H) <sup>+</sup> | Syk IC <sub>50</sub> |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------|--------------------------------------|------------------------------------|----------------------|
| ilmetilcarbamato de <i>tert</i> -butilo [Astatech] y <b>B</b> con 3-cloro-4-morfolinoanilina [Akos])                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                     |             |                                      |                                    |                      |
| 6-(4-(4-((2,2-difluoroetilamino)metil)piperidin-1-il)furo[3,2- <i>d</i> ]pirimidin-2-ilamino)-1 <i>H</i> -indazol-1-carboxilato de <i>tert</i> -butilo (preparado usando <b>B</b> a partir de la Preparación Nro H.1 con 6-amino-1 <i>H</i> -indazol-1-carboxilato de <i>tert</i> -butilo [Frontier])                              |    | C.1.14      | 1,55 (c)                             | 428                                | A                    |
| 6-(4-(4-((2-fluoroetilamino)metil)piperidin-1-il)furo[3,2- <i>d</i> ]pirimidin-2-ilamino)-1 <i>H</i> -indazol-1-carboxilato de <i>tert</i> -butilo (preparado usando <b>H</b> a partir de la Preparación Nro P.1 con 2-fluoroetanamina y <b>B</b> con 6-amino-1 <i>H</i> -indazol-1-carboxilato de <i>tert</i> -butilo [Frontier]) |   | C.1.15      | 1,41 (c)                             | 408                                | A                    |
| 6-(4-(4-((oxetan-3-ilamino)metil)piperidin-1-il)furo[3,2- <i>d</i> ]pirimidin-2-ilamino)-1 <i>H</i> -indazol-1-carboxilato de <i>tert</i> -butilo (preparado usando <b>H</b> a partir de la Preparación Nro P.1 con oxetan-3-amina y <b>B</b> con 6-amino-1 <i>H</i> -indazol-1-carboxilato de <i>tert</i> -butilo [Frontier])     |  | C.1.16      | 1,42 (c)                             | 420                                | B                    |

| Amina protegida con <i>N</i> -Boc                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Producto                                                                            | Ejemplo Nro | R <sub>t</sub> min (Tabla 2, Método) | <i>m/z</i> ESI+ (M+H) <sup>+</sup> | Syk IC <sub>50</sub> |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------|--------------------------------------|------------------------------------|----------------------|
| (1-(2-(4-( <i>N</i> -(3-metoxipropil)sulfamoyl)fenilamino)furo[3,2- <i>d</i> ]pirimidin-4-il)piperidin-4-il)metilcarbamato de <i>tert</i> -butilo (preparado usando <b>A</b> a partir de 2,4-diclorofuro[3,2- <i>d</i> ]pirimidina [ArkPharm] con piperidin-4-ilmetilcarbamato de <i>tert</i> -butilo [Astatech]) y <b>B</b> con 4-amino- <i>N</i> -(3-metoxipropil)bencensulfonamida [Akos]) |    | C.1.17      | 1,64 (h)                             | 475                                | A                    |
| (1-(2-(1-metil-1 <i>H</i> -indazol-5-ilamino)furo[3,2- <i>d</i> ]pirimidin-4-il)piperidin-4-il)metilcarbamato de <i>tert</i> -butilo (preparado usando <b>A</b> a partir de 2,4-diclorofuro[3,2- <i>d</i> ]pirimidina [ArkPharm] con piperidin-4-ilmetilcarbamato de <i>tert</i> -butilo [Astatech] y <b>B</b> con 1-metil-1 <i>H</i> -indazol-5-amina [ArkPharm])                            |   | C.1.18      | 1,59 (h)                             | 378                                | A                    |
| 6-(4-(3-(( <i>tert</i> -butoxycarbonyl(metil)amino)metil)-5,6-dihidroimidazo[1,5- <i>a</i> ]pirazin-7(8 <i>H</i> )-il)furo[3,2- <i>d</i> ]pirimidin-2-ilamino)-1 <i>H</i> -indazol-1-carboxilato de <i>tert</i> -butilo (preparado usando <b>B</b> a partir de la Preparación Nro L.1 con 6-amino-1 <i>H</i> -indazol-1-carboxilato de <i>tert</i> -butilo [Frontier])                        |  | C.1.19      | 1,58 (h)                             | 416                                | B                    |

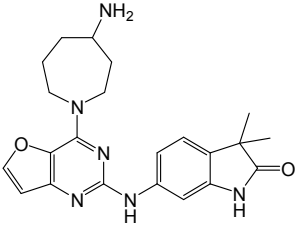
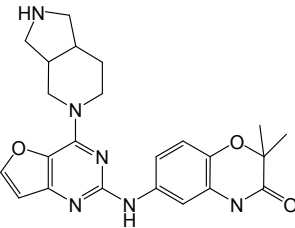
| Amina protegida con <i>N</i> -Boc                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Producto                                                                            | Ejemplo Nro | R <sub>t</sub> min (Tabla 2, Método) | <i>m/z</i> ESI+ (M+H) <sup>+</sup> | Syk IC <sub>50</sub> |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------|--------------------------------------|------------------------------------|----------------------|
| 5-(4-(ciclopropilamino)furo[3,2- <i>d</i> ]pirimidin-2-ilamino)-1 <i>H</i> -indazol-1-carboxilato de <i>tert</i> -butilo (preparado usando <b>B</b> a partir de la Preparación Nro A.1 con 5-amino-1 <i>H</i> -indazol-1-carboxilato de <i>tert</i> -butilo [Frontier])                                                                                                                                                                                               |    | C.1.20      | 1,75 (h)                             | 307                                | A                    |
| 6-(4-(4-((2-(metilsulfonyl)etilamino)metil)piperidin-1-il)furo[3,2- <i>d</i> ]pirimidin-2-ilamino)-1 <i>H</i> -indazol-1-carboxilato de <i>tert</i> -butilo (preparado usando <b>H</b> a partir de la Preparación Nro P.1 con 2-(metilsulfonyl)etanamina [ChemImpex] y <b>B</b> con 6-amino-1 <i>H</i> -indazol-1-carboxilato de <i>tert</i> -butilo [Frontier])                                                                                                      |   | C.1.21      | 1,45 (c)                             | 470                                | B                    |
| (1-(2-(2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2 <i>H</i> -benzo[ <i>b</i> ][1,4]oxazin-6-ilamino)furo[3,2- <i>d</i> ]pirimidin-4-il)piperidin-4-il)metil(metil)carbamato de <i>tert</i> -butilo (preparado usando <b>A</b> a partir de 2,4-diclorofuro[3,2- <i>d</i> ]pirimidina [ArkPharm] con metil(piperidin-4-ilmetil)carbamato de <i>tert</i> -butilo [Matrix] y <b>B</b> con 6-amino-2,2-dimetil-2 <i>H</i> -benzo[ <i>b</i> ][1,4]oxazin-3(4 <i>H</i> )-ona [ArkPharm]) |  | C.1.22      | 1,51 (c)                             | 437                                | A                    |

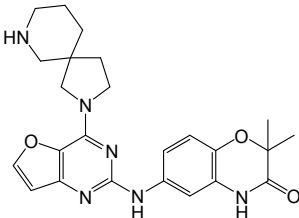
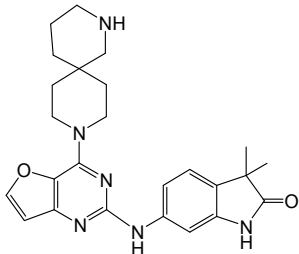
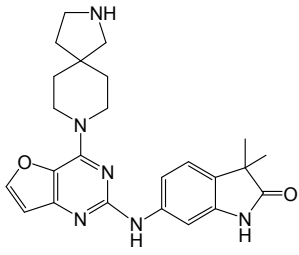
| Amina protegida con <i>N</i> -Boc                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Producto                                                                            | Ejemplo Nro | R <sub>t</sub> min (Tabla 2, Método) | <i>m/z</i> ESI+ (M+H) <sup>+</sup> | Syk IC <sub>50</sub> |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------|--------------------------------------|------------------------------------|----------------------|
| 6-(4-(4-(( <i>tert</i> -butoxicarbonil(metil)amino)metil)piperidin-1-il)furo[3,2- <i>d</i> ]pirimidin-2-ilamino)-1 <i>H</i> -indazol-1-carboxilato de <i>tert</i> -butilo (preparado usando <b>A</b> a partir de 2,4-diclorofuro[3,2- <i>d</i> ]pirimidina [ArkPharm] con metil(piperidin-4-ilmetil)carbamato de <i>tert</i> -butilo [Matrix] y <b>B</b> con 6-amino-1 <i>H</i> -indazol-1-carboxilato de <i>tert</i> -butilo [Frontier]) |    | C.1.23      | 1,30 (c)                             | 436                                | A                    |
| 6-(4-(ciclopropilamino)furo[3,2- <i>d</i> ]pirimidin-2-ilamino)-1 <i>H</i> -benzo[ <i>d</i> ]imidazol-1-carboxilato de <i>tert</i> -butilo (preparado usando <b>B</b> a partir de la Preparación Nro A.1 con 6-amino-1 <i>H</i> -benzo[ <i>d</i> ]imidazol-1-carboxilato de <i>tert</i> -butilo (WO 2004/101533, Ejemplo 90)                                                                                                              |   | C.1.24      | 1,47 (c)                             | 307                                | B                    |
| 6-(4-(3-(( <i>tert</i> -butoxicarbonilamino)metil)-5,6-dihidroimidazo[1,5- <i>a</i> ]pirazin-7(8 <i>H</i> )-il)furo[3,2- <i>d</i> ]pirimidin-2-ilamino)-1 <i>H</i> -indazol-1-carboxilato de <i>tert</i> -butilo (preparado usando <b>A</b> a partir de 2,4-diclorofuro[3,2- <i>d</i> ]pirimidina [ArkPharm] con la Preparación Nro G.1 y <b>B</b> con 6-amino-1 <i>H</i> -indazol-1-carboxilato de <i>tert</i> -butilo [Frontier])       |  | C.1.25      | 1,61 (h)                             | 393                                | B                    |

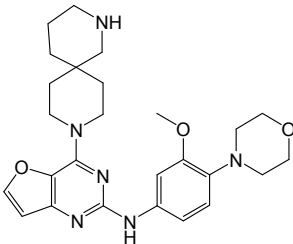
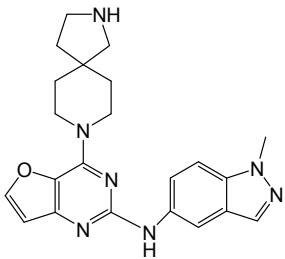
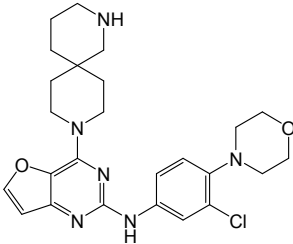
| Amina protegida con <i>N</i> -Boc                                                                                                                                                                                                                                                                       | Producto                                                                            | Ejemplo Nro | R <sub>t</sub> min (Tabla 2, Método) | <i>m/z</i> ESI+ (M+H) <sup>+</sup> | Syk IC <sub>50</sub> |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------|--------------------------------------|------------------------------------|----------------------|
| 6-(4-(ciclopropilamino)furo[3,2- <i>d</i> ]pirimidin-2-ilamino)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1 <i>H</i> )-carboxilato de <i>tert</i> -butilo (preparado usando <b>B</b> a partir de la Preparación Nro A.1 con 6-amino-3,4-dihidroisoquinolin-2(1 <i>H</i> )-carboxilato de <i>tert</i> -butilo [Astatech]) |    | C.1.26      | 1,09 (c)                             | 332                                | B                    |
| 6-(4-((1 <i>R</i> ,3 <i>S</i> )-3-( <i>tert</i> -butoxycarbonilamino)ciclopentilamino)furo[3,2- <i>d</i> ]pirimidin-2-ilamino)-3-metil-1 <i>H</i> -indazol-1-carboxilato de <i>tert</i> -butilo (Preparación Nro M.1.1)                                                                                 |    | C.1.27      | 1,55 (h)                             | 364                                | B                    |
| 6-(4-((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> )-3-( <i>tert</i> -butoxycarbonilamino)ciclopentilamino)furo[3,2- <i>d</i> ]pirimidin-2-ilamino)-3-metil-1 <i>H</i> -indazol-1-carboxilato de <i>tert</i> -butilo (Preparación Nro M.1.2)                                                                                 |  | C.1.28      | 1,52 (h)                             | 364                                | B                    |
| 6-(4-(4-( <i>tert</i> -butoxycarbonilamino)azepan-1-il)furo[3,2- <i>d</i> ]pirimidin-2-ilamino)-3-metil-1 <i>H</i> -indazol-1-carboxilato de <i>tert</i> -butilo (preparado usando <b>B</b> a partir de la Preparación Nro O.1 con el Ejemplo 3, Paso B)                                                |  | C.1.29      | 1,59 (h)                             | 378                                | A                    |
| 1-(2-(2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2 <i>H</i> -benzo[ <i>b</i> ][1,4]oxazin-6-ilamino)furo[3,2- <i>d</i> ]pirimidin-4-il)azepan-4-ilcarbamato de <i>tert</i> -butilo (preparado usando <b>B</b> a partir de la Preparación                                                                             |  | C.1.30      | 1,67 (h)                             | 423                                | A                    |

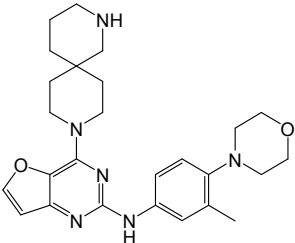
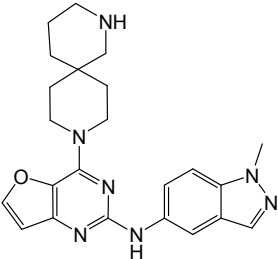
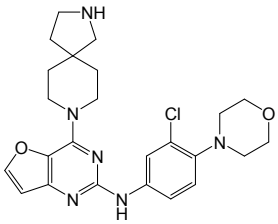


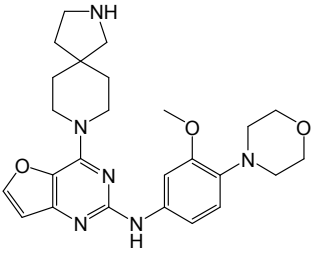
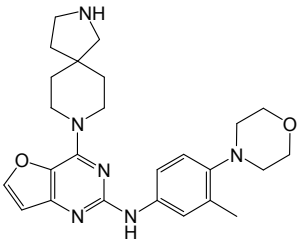
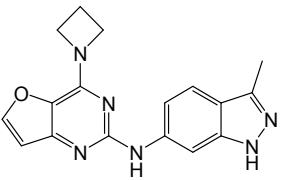
| Amina protegida con <i>N</i> -Boc                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Producto | Ejemplo Nro | R <sub>t</sub> min (Tabla 2, Método) | <i>m/z</i> ESI+ (M+H) <sup>+</sup> | Syk IC <sub>50</sub> |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|-------------|--------------------------------------|------------------------------------|----------------------|
| Nro O.1 con 6-amino-2,2-dimetil-2 <i>H</i> -benzo[ <i>b</i> ][1,4]oxazin-3(4 <i>H</i> )-ona [ArkPharm])                                                                                                                                                                                                                                                                                             |          |             |                                      |                                    |                      |
| 6-(4-(4-(( <i>tert</i> -butoxicarbonilamino)metil)-4-metilpiperidin-1-il)furo[3,2- <i>d</i> ]pirimidin-2-ilamino)-3-metil-1 <i>H</i> -indazol-1-carboxilato de <i>tert</i> -butilo (preparado usando <b>A</b> a partir de 2,4-diclorofuro[3,2- <i>d</i> ]pirimidina [ArkPharm] con (4-metilpiperidin-4-il)metilcarbamato de <i>tert</i> -butilo [Ac Pharmtech] y <b>B</b> con el Ejemplo 3, Paso B) |          | C.1.31      | 1,50 (c)                             | 392                                | A                    |
| (1-(2-(3,3-dimetil-2-oxoindolin-6-ilamino)furo[3,2- <i>d</i> ]pirimidin-4-il)-4-metilpiperidin-4-il)metilcarbamato de <i>tert</i> -butilo (preparado usando <b>A</b> a partir de 2,4-diclorofuro[3,2- <i>d</i> ]pirimidina [ArkPharm] con (4-metilpiperidin-4-il)metilcarbamato de <i>tert</i> -butilo [Ac Pharmtech] y <b>B</b> con 6-amino-3,3-dimetilindolin-2-ona [Astatech])                   |          | C.1.32      | 1,50 (c)                             | 421                                | A                    |
| (1-(2-(2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2 <i>H</i> -benzo[ <i>b</i> ][1,4]oxazin-6-ilamino)furo[3,2- <i>d</i> ]pirimidin-4-il)-4-metilpiperidin-4-il)metilcarbamato de <i>tert</i> -butilo (preparado usando <b>A</b> a partir de 2,4-diclorofuro[3,2- <i>d</i> ]pirimidina [ArkPharm])                                                                                                                |          | C.1.33      | 1,54 (c)                             | 437                                | A                    |

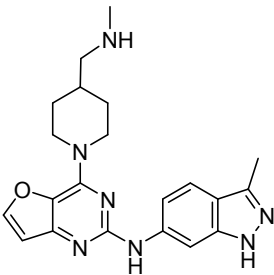
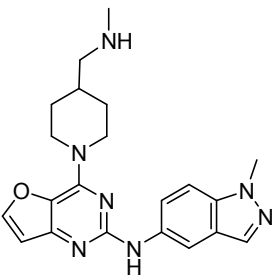
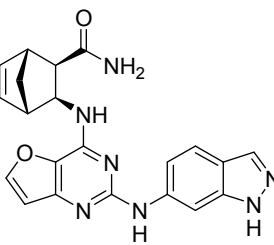
| Amina protegida con <i>N</i> -Boc                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Producto                                                                            | Ejemplo Nro | R <sub>t</sub> min (Tabla 2, Método) | <i>m/z</i> ESI+ (M+H) <sup>+</sup> | Syk IC <sub>50</sub> |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------|--------------------------------------|------------------------------------|----------------------|
| con (4-metilpiperidin-4-il)metilcarbamato de <i>tert</i> -butilo [Ac Pharmtech] y <b>B</b> con 6-amino-2,2-dimetil-2 <i>H</i> -benzo[ <i>b</i> ][1,4]oxazin-3(4 <i>H</i> )-ona [ArkPharm])                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                     |             |                                      |                                    |                      |
| 1-(2-(3,3-dimetil-2-oxoindolin-6-ilamino)furo[3,2- <i>d</i> ]pirimidin-4-il)azepan-4-ilcarbamato de <i>tert</i> -butilo (preparado usando <b>A</b> a partir de 2,4-diclorofuro[3,2- <i>d</i> ]pirimidina [ArkPharm] con clorhidrato de azepan-4-ona [ArkPharm], <b>H</b> , <b>O</b> con Boc <sub>2</sub> O y <b>B</b> con 6-amino-3,3-dimetilindolin-2-ona [Astatech])                                                                                                                                                                                        |    | C.1.34      | 1,79 (h)                             | 407                                | A                    |
| 5-(2-(2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2 <i>H</i> -benzo[ <i>b</i> ][1,4]oxazin-6-ilamino)furo[3,2- <i>d</i> ]pirimidin-4-il)hexahidro-1 <i>H</i> -pirrolo[3,4- <i>c</i> ]piridin-2(3 <i>H</i> )-carboxilato de <i>tert</i> -butilo (preparado usando <b>A</b> a partir de 2,4-diclorofuro[3,2- <i>d</i> ]pirimidina [ArkPharm] con hexahidro-1 <i>H</i> -pirrolo[3,4- <i>c</i> ]piridin-2(3 <i>H</i> )-carboxilato de <i>tert</i> -butilo [Milestone], <b>B</b> con 6-amino-2,2-dimetil-2 <i>H</i> -benzo[ <i>b</i> ][1,4]oxazin-3(4 <i>H</i> )-ona [ArkPharm]) |  | C.1.35      | 1,67 (h)                             | 435                                | B                    |

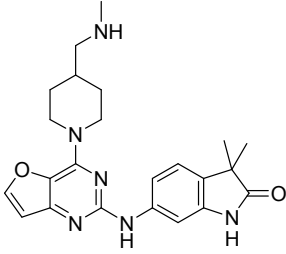
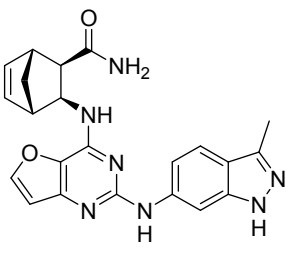
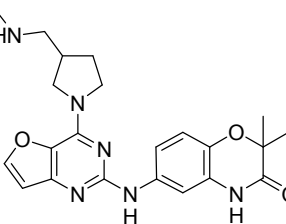
| Amina protegida con <i>N</i> -Boc                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Producto                                                                            | Ejemplo Nro | R <sub>t</sub> min (Tabla 2, Método) | <i>m/z</i> ESI+ (M+H) <sup>+</sup> | Syk IC <sub>50</sub> |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------|--------------------------------------|------------------------------------|----------------------|
| 2-(2-(2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2 <i>H</i> -benzo[ <i>b</i> ][1,4] oxazin-6-ilamino)furo[3,2- <i>d</i> ]pirimidin-4-il)-2,7-diazaespiro[4,5]decan-7-carboxilato de <i>tert</i> -butilo (preparado usando <b>A</b> a partir de 2,4-diclorofuro[3,2- <i>d</i> ]pirimidina [ArkPharm] con 2,7-diazaespiro[4,5]decan-7-carboxilato de <i>tert</i> -butilo [ASW MedChem] y <b>B</b> con 6-amino-2,2-dimetil-2 <i>H</i> -benzo[ <i>b</i> ][1,4]oxazin-3(4 <i>H</i> )-ona [ArkPharm]) |    | C.1.36      | 1,78 (h)                             | 449                                | A                    |
| 9-(2-(3,3-dimetil-2-oxoindolin-6-ilamino)furo[3,2- <i>d</i> ]pirimidin-4-il)-2,9-diazaespiro[5,5]undecan-2-carboxilato de <i>tert</i> -butilo (preparado usando <b>A</b> a partir de 2,4-diclorofuro[3,2- <i>d</i> ]pirimidina [ArkPharm] con 2,9-diazaespiro[5,5]undecan-2-carboxilato de <i>tert</i> -butilo [ASW MedChem] y <b>B</b> con 6-amino-3,3-dimetilindolin-2-ona [Astatech])                                                                                           |  | C.1.37      | 1,76 (h)                             | 447                                | A                    |
| 8-(2-(3,3-dimetil-2-oxoindolin-6-ilamino)furo[3,2- <i>d</i> ]pirimidin-4-il)-2,8-diazaespiro[4,5]decan-2-carboxilato de <i>tert</i> -butilo (preparado usando <b>A</b> a partir de 2,4-diclorofuro[3,2- <i>d</i> ]pirimidina [ArkPharm])                                                                                                                                                                                                                                           |  | C.1.38      | 1,68 (h)                             | 433                                | A                    |

| Amina protegida con <i>N</i> -Boc                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Producto                                                                            | Ejemplo Nro | R <sub>t</sub> min (Tabla 2, Método) | <i>m/z</i> ESI+ (M+H) <sup>+</sup> | Syk IC <sub>50</sub> |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------|--------------------------------------|------------------------------------|----------------------|
| con 2,8-diazaespiro[4,5]decan-2-carboxilato de <i>tert</i> -butilo [Alfa Aesar] y <b>B</b> con 6-amino-3,3-dimetilindolin-2-ona [Astatech])                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                     |             |                                      |                                    |                      |
| 9-(2-(3-metoxi-4-morfolinofenilamino)furo[3,2- <i>d</i> ]pirimidin-4-il)-2,9-diazaespiro[5,5]undecan-2-carboxilato de <i>tert</i> -butilo (preparado usando <b>A</b> a partir de 2,4-diclorofuro[3,2- <i>d</i> ]pirimidina [ArkPharm] con 2,9-diazaespiro[5,5]undecan-2-carboxilato de <i>tert</i> -butilo [ASW MedChem], <b>B</b> con 3-metoxi-4-morfolinoanilina [Princeton])     |    | C.1.39      | 1,77 (h)                             | 479                                | A                    |
| 8-(2-(1-metil-1 <i>H</i> -indazol-5-ilamino)furo[3,2- <i>d</i> ]pirimidin-4-il)-2,8-diazaespiro[4,5]decan-2-carboxilato de <i>tert</i> -butilo (preparado usando <b>A</b> a partir de 2,4-diclorofuro[3,2- <i>d</i> ]pirimidina [ArkPharm] con 2,8-diazaespiro[4,5]decan-2-carboxilato de <i>tert</i> -butilo [Alfa] y <b>B</b> con 1-metil-1 <i>H</i> -indazol-5-amina [ArkPharm]) |  | C.1.40      | 1,64 (h)                             | 404                                | A                    |
| 9-(2-(3-cloro-4-morfolinofenilamino)furo[3,2- <i>d</i> ]pirimidin-4-il)-2,9-diazaespiro[5,5]undecan-2-carboxilato de <i>tert</i> -butilo (preparado usando <b>A</b> a partir de 2,4-diclorofuro[3,2-                                                                                                                                                                                |  | C.1.41      | 1,92 (h)                             | 484                                | A                    |

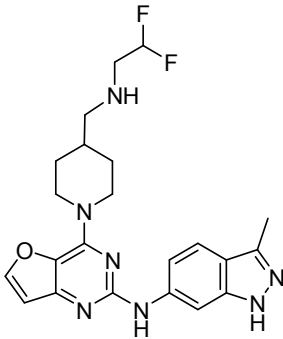
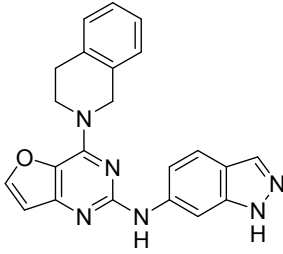
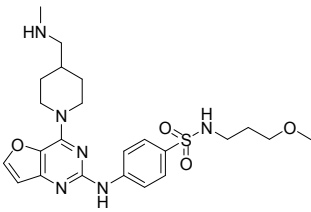
| Amina protegida con <i>N</i> -Boc                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Producto                                                                            | Ejemplo Nro | R <sub>t</sub> min (Tabla 2, Método) | <i>m/z</i> ESI+ (M+H) <sup>+</sup> | Syk IC <sub>50</sub> |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------|--------------------------------------|------------------------------------|----------------------|
| <i>d</i> ]pirimidina [ArkPharm] con 2,9-diazaespiro[5,5]undecan-2-carboxilato de <i>tert</i> -butilo [ASW MedChem] y <b>B</b> con 3-cloro-4-morfolinoanilina [Akos])                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                     |             |                                      |                                    |                      |
| 9-(2-(3-metil-4-morfolinofenilamino)furo[3,2- <i>d</i> ]pirimidin-4-il)-2,9-diazaespiro[5,5]undecan-2-carboxilato de <i>tert</i> -butilo (preparado usando <b>A</b> a partir de 2,4-diclorofuro[3,2- <i>d</i> ]pirimidina [ArkPharm] con 2,9-diazaespiro[5,5]undecan-2-carboxilato de <i>tert</i> -butilo [ASW MedChem] y <b>B</b> con 3-metil-4-morfolinoanilina [Matrix])                    |    | C.1.42      | 1,98 (h)                             | 463                                | A                    |
| 9-(2-(1-metil-1 <i>H</i> -indazol-5-ilamino)furo[3,2- <i>d</i> ]pirimidin-4-il)-2,9-diazaespiro[5,5]undecan-2-carboxilato de <i>tert</i> -butilo (preparado usando <b>A</b> a partir de 2,4-diclorofuro[3,2- <i>d</i> ]pirimidina [ArkPharm] con 2,9-diazaespiro[5,5]undecan-2-carboxilato de <i>tert</i> -butilo [ASW MedChem] y <b>B</b> con 1-metil-1 <i>H</i> -indazol-5-amina [ArkPharm]) |  | C.1.43      | 1,73 (h)                             | 418                                | A                    |
| 8-(2-(3-cloro-4-morfolinofenilamino)furo[3,2- <i>d</i> ]pirimidin-4-il)-2,8-diazaespiro[4,5]decan-2-carboxilato de <i>tert</i> -butilo (preparado usando <b>A</b> a partir de 2,4-diclorofuro[3,2-                                                                                                                                                                                             |  | C.1.44      | 1,91 (h)                             | 469                                | A                    |

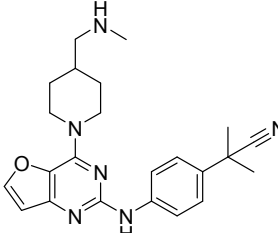
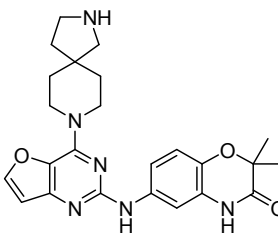
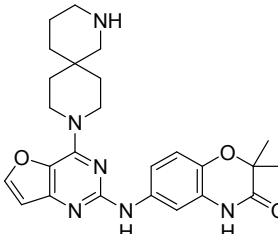
| Amina protegida con <i>N</i> -Boc                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Producto                                                                            | Ejemplo Nro | R <sub>t</sub> min (Tabla 2, Método) | <i>m/z</i> ESI+ (M+H) <sup>+</sup> | Syk IC <sub>50</sub> |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------|--------------------------------------|------------------------------------|----------------------|
| <i>d</i> ]pirimidina [ArkPharm] con 2,8-diazaespiro[4,5]decan-2-carboxilato de <i>tert</i> -butilo [Alfa] y <b>B</b> con 3-cloro-4-morfolinoanilina [Akos])                                                                                                                                                                                                           |                                                                                     |             |                                      |                                    |                      |
| 8-(2-(3-metoxi-4-morfolinofenilamino)furo[3,2- <i>d</i> ]pirimidin-4-il)-2,8-diazaespiro[4,5]decan-2-carboxilato de <i>tert</i> -butilo (preparado usando <b>A</b> a partir de 2,4-diclorofuro[3,2- <i>d</i> ]pirimidina [ArkPharm] con 2,8-diazaespiro[4,5]decan-2-carboxilato de <i>tert</i> -butilo [Alfa] y <b>B</b> con 3-metoxi-4-morfolinoanilina [Princeton]) |    | C.1.45      | 1,70 (h)                             | 465                                | B                    |
| 8-(2-(3-metil-4-morfolinofenilamino)furo[3,2- <i>d</i> ]pirimidin-4-il)-2,8-diazaespiro[4,5]decan-2-carboxilato de <i>tert</i> -butilo (preparado usando <b>A</b> a partir de 2,4-diclorofuro[3,2- <i>d</i> ]pirimidina [ArkPharm] con 2,8-diazaespiro[4,5]decan-2-carboxilato de <i>tert</i> -butilo [Alfa] y <b>B</b> con 3-metil-4-morfolinoanilina [Matrix])      |  | C.1.46      | 1,78 (h)                             | 449                                | A                    |
| 6-(4-(azetidin-1-il)furo[3,2- <i>d</i> ]pirimidin-2-ilamino)-3-metil-1 <i>H</i> -indazol-1-carboxilato de <i>tert</i> -butilo (preparado usando <b>A</b> a partir de 2,4-diclorofuro[3,2- <i>d</i> ]pirimidina [ArkPharm] con azetidina, <b>B</b> con el Ejemplo 3, Paso B, Paso                                                                                      |  | C.1.47      | 1,89 (h)                             | 321                                | B                    |

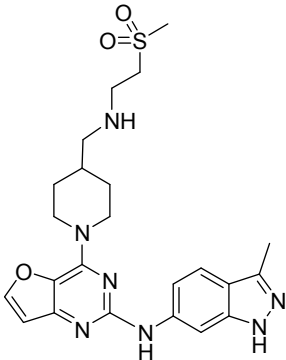
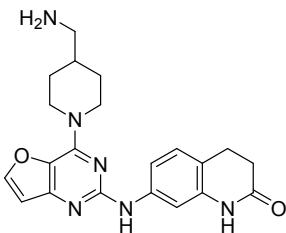
| Amina protegida con <i>N</i> -Boc                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Producto                                                                            | Ejemplo Nro | R <sub>t</sub> min (Tabla 2, Método) | <i>m/z</i> ESI+ (M+H) <sup>+</sup> | Syk IC <sub>50</sub> |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------|--------------------------------------|------------------------------------|----------------------|
| C, J y O con Boc <sub>2</sub> O)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                     |             |                                      |                                    |                      |
| 6-(4-(4-(( <i>tert</i> -butoxicarbonil(metil)amino)metil)piperidin-1-il)furo[3,2- <i>d</i> ]pirimidin-2-ilamino)-3-metil-1 <i>H</i> -indazol-1-carboxilato de <i>tert</i> -butilo (preparado usando <b>A</b> a partir de 2,4-diclorofuro[3,2- <i>d</i> ]pirimidina [ArkPharm] con metil(piperidin-4-ilmetil)carbamato de <i>tert</i> -butilo [Chembridge] y <b>B</b> con el Ejemplo 3, Paso B) |    | C.1.48      | 1,40 (c)                             | 392                                | A                    |
| metil((1-(2-(1-metil-1 <i>H</i> -indazol-5-ilamino)furo[3,2- <i>d</i> ]pirimidin-4-il)piperidin-4-il)metil)carbamato de <i>tert</i> -butilo (preparado usando <b>A</b> a partir de 2,4-diclorofuro[3,2- <i>d</i> ]pirimidina [ArkPharm] con metil(piperidin-4-ilmetil)carbamato de <i>tert</i> -butilo [Chembridge] y <b>B</b> con 1-metil-1 <i>H</i> -indazol-5-amina [ArkPharm])             |  | C.1.49      | 1,28 (c)                             | 392                                | A                    |
| 6-(4-( <i>diexo</i> -3-carbamoilbiciclo[2.2.1]hept-5-en-2-ilamino)furo[3,2- <i>d</i> ]pirimidin-2-ilamino)-1 <i>H</i> -indazol-1-carboxilato de <i>tert</i> -butilo (preparado usando <b>A</b> a partir de 2,4-diclorofuro[3,2- <i>d</i> ]pirimidina [ArkPharm] y                                                                                                                              |  | C.1.50      | 1,61 (c)                             | 402                                | A                    |

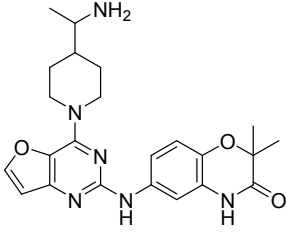
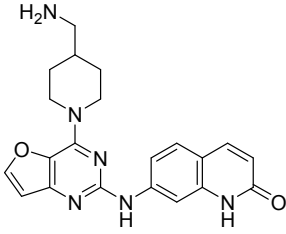
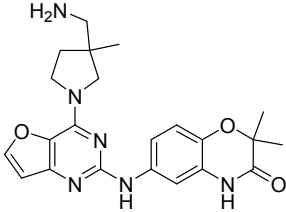
| Amina protegida con <i>N</i> -Boc                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Producto                                                                            | Ejemplo Nro | R <sub>t</sub> min (Tabla 2, Método) | <i>m/z</i> ESI+ (M+H) <sup>+</sup> | Syk IC <sub>50</sub> |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------|--------------------------------------|------------------------------------|----------------------|
| <i>diexo</i> -3-aminobiciclo[2.2.1]hept-5-en-2-carboxamida [Acros] y <b>B</b> con 6-amino-1 <i>H</i> -indazol-1-carboxilato de <i>tert</i> -butilo [Frontier])                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                     |             |                                      |                                    |                      |
| (1-(2-(3,3-dimetil-2-oxoindolin-6-ilamino)furo[3,2- <i>d</i> ]pirimidin-4-il)piperidin-4-il)metil(metil)carbamato de <i>tert</i> -butilo (preparado usando <b>A</b> a partir de 2,4-diclorofuro[3,2- <i>d</i> ]pirimidina [ArkPharm] con metil(piperidin-4-ilmetil)carbamato de <i>tert</i> -butilo [Matrix] y <b>B</b> con 6-amino-3,3-dimetilindolin-2-ona [Astatech])            |    | C.1.51      | 1,19 (c)                             | 421                                | A                    |
| 6-(4-( <i>diexo</i> -3-carbamoylbiciclo[2.2.1]hept-5-en-2-ilamino)furo[3,2- <i>d</i> ]pirimidin-2-ilamino)-3-metil-1 <i>H</i> -indazol-1-carboxilato de <i>tert</i> -butilo (preparado usando <b>A</b> a partir de 2,4-diclorofuro[3,2- <i>d</i> ]pirimidina [ArkPharm] con <i>diexo</i> -3-aminobiciclo[2.2.1]hept-5-en-2-carboxamida [Acros] y <b>B</b> con el Ejemplo 3, Paso B) |  | C.1.52      | 1,60 (c)                             | 416                                | A                    |
| (1-(2-(2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2 <i>H</i> -benzo[ <i>b</i> ][1,4]oxazin-6-ilamino)furo[3,2- <i>d</i> ]pirimidin-4-il)pirrolidin-3-il)metil(metil)carbamato de <i>tert</i> -butilo (preparado usando <b>A</b> a partir de 2,4-                                                                                                                                                 |  | C.1.53      | 1,18 (c)                             | 423                                | B                    |

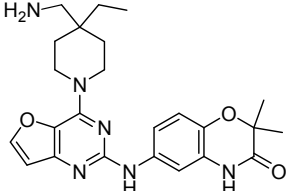
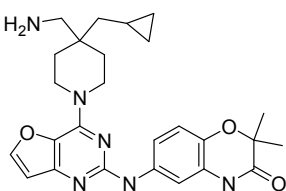
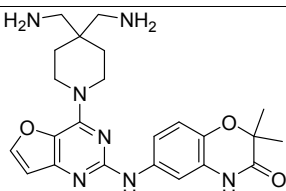


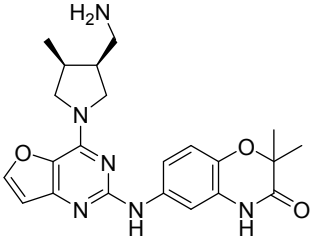
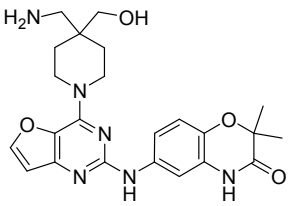
| Amina protegida con <i>N</i> -Boc                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Producto                                                                            | Ejemplo Nro | R <sub>t</sub> min (Tabla 2, Método) | <i>m/z</i> ESI+ (M+H) <sup>+</sup> | Syk IC <sub>50</sub> |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------|--------------------------------------|------------------------------------|----------------------|
| diclorofuro[3,2- <i>d</i> ]pirimidina [ArkPharm] con metil(pirrolidin-3-ilmetil)carbamato de <i>tert</i> -butilo [Atlantic SciTech] y <b>B</b> con 6-amino-2,2-dimetil-2 <i>H</i> -benzo[ <i>b</i> ][1,4]oxazin-3(4 <i>H</i> )-ona [ArkPharm])                                                                                                                              |                                                                                     |             |                                      |                                    |                      |
| 6-(4-(4-((2,2-difluoroetilamino)metil)piperidin-1-il)furo[3,2- <i>d</i> ]pirimidin-2-ilamino)-3-metil-1 <i>H</i> -indazol-1-carboxilato de <i>tert</i> -butilo (preparado usando <b>B</b> a partir de la Preparación Nro H.1 con el Ejemplo 3, Paso B)                                                                                                                      |   | C.1.54      | 1,72 (c)                             | 442                                | A                    |
| 6-(4-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1 <i>H</i> )-il)furo[3,2- <i>d</i> ]pirimidin-2-ilamino)-1 <i>H</i> -indazol-1-carboxilato de <i>tert</i> -butilo (preparado usando <b>A</b> a partir de 2,4-diclorofuro[3,2- <i>d</i> ]pirimidina [ArkPharm] con 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina y <b>B</b> con 6-amino-1 <i>H</i> -indazol-1-carboxilato de <i>tert</i> -butilo [Frontier]) |  | C.1.55      | 2,27 (h)                             | 383                                | B                    |
| (1-(2-(4-( <i>N</i> -(3-metoxipropil)sulfamoyl)furo[3,2- <i>d</i> ]pirimidin-4-il)piperidin-4-il)metil(metil)carbamato de <i>tert</i> -butilo (preparado usando <b>A</b> a partir de 2,4-diclorofuro[3,2- <i>d</i> ]pirimidina [ArkPharm] con metil(piperidin-4-                                                                                                            |  | C.1.56      | 1,66 (h)                             | 489                                | A                    |

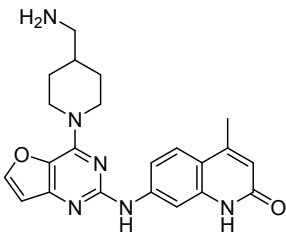
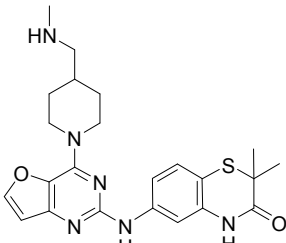
| Amina protegida con <i>N</i> -Boc                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Producto                                                                            | Ejemplo Nro | R <sub>t</sub> min (Tabla 2, Método) | <i>m/z</i> ESI+ (M+H) <sup>+</sup> | Syk IC <sub>50</sub> |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------|--------------------------------------|------------------------------------|----------------------|
| ilmetil)carbamato de <i>tert</i> -butilo [Matrix] y <b>B</b> con 4-amino- <i>N</i> -(3-metoxipropil)bencensulfonamida [Akos])                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                     |             |                                      |                                    |                      |
| (1-(2-(4-(2-cianopropan-2-il)fenilamino)furo[3,2- <i>d</i> ]pirimidin-4-il)piperidin-4-il)metil(metil)carbamato de <i>tert</i> -butilo (preparado usando <b>A</b> a partir de 2,4-diclorofuro[3,2- <i>d</i> ]pirimidina [ArkPharm] con metil(piperidin-4-ilmetil)carbamato de <i>tert</i> -butilo [Matrix] y <b>B</b> con 2-(4-aminofenil)-2-metilpropanonitrilo [ArkPharm])                                                                                                |    | C.1.57      | 1,85 (f)                             | 405                                | A                    |
| 8-(2-(2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2 <i>H</i> -benzo[ <i>b</i> ][1,4]oxazin-6-ilamino)furo[3,2- <i>d</i> ]pirimidin-4-il)-2,8-diazaespiro[4,5]decan-2-carboxilato de <i>tert</i> -butilo (preparado usando <b>A</b> a partir de 2,4-diclorofuro[3,2- <i>d</i> ]pirimidina [ArkPharm] con 2,8-diazaespiro[4,5]decan-2-carboxilato de <i>tert</i> -butilo [Tyger] y <b>B</b> con 6-amino-2,2-dimetil-2 <i>H</i> -benzo[ <i>b</i> ][1,4]oxazin-3(4 <i>H</i> )-ona [ArkPharm]) |  | C.1.58      | 1,43 (c)                             | 449                                | A                    |
| 9-(2-(2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2 <i>H</i> -benzo[ <i>b</i> ][1,4]oxazin-6-ilamino)furo[3,2- <i>d</i> ]pirimidin-4-il)-2,9-diazaespiro[5,5]undecan-2-carboxilato de <i>tert</i> -butilo preparado usando                                                                                                                                                                                                                                                                |  | C.1.59      | 1,57 (c)                             | 463                                | A                    |

| Amina protegida con <i>N</i> -Boc                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Producto                                                                            | Ejemplo Nro | R <sub>t</sub> min (Tabla 2, Método) | <i>m/z</i> ESI+ (M+H) <sup>+</sup> | Syk IC <sub>50</sub> |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------|--------------------------------------|------------------------------------|----------------------|
| <b>A</b> a partir de 2,4-diclorofuro[3,2- <i>d</i> ]pirimidina [ArkPharm] con 2,9-diazaespiro[5,5]undecan-2-carboxilato de <i>tert</i> -butilo [ASW Medchem] y <b>B</b> con 6-amino-2,2-dimetil-2 <i>H</i> -benzo[ <i>b</i> ][1,4]oxazin-3(4 <i>H</i> )-ona[ArkPharm])                                                                                                                        |                                                                                     |             |                                      |                                    |                      |
| 3-metil-6-(4-(4-((2-(metilsulfonyl)etilamino)metil)piperidin-1-il)furo[3,2- <i>d</i> ]pirimidin-2-ilamino)-1 <i>H</i> -indazol-1-carboxilato de <i>tert</i> -butilo (preparado usando <b>H</b> a partir de la Preparación Nro P.1 con clorhidrato de 2-(metilsulfonyl)etanamina [Chem-Impex] y <b>B</b> con el Ejemplo 3, Paso B)                                                             |   | C.1.60      | 1,74 (h)                             | 484                                | A                    |
| (1-(2-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-ilamino)furo[3,2- <i>d</i> ]pirimidin-4-il)piperidin-4-il)metilcarbamato de <i>tert</i> -butilo (preparado a partir de usando <b>A</b> a partir de 2,4-diclorofuro[3,2- <i>d</i> ]pirimidina [ArkPharm] con piperidin-4-ilmetilcarbamato de <i>tert</i> -butilo [Astatech] y <b>B</b> con 7-amino-3,4-dihidroquinolin-2(1 <i>H</i> )-ona[Astatech]) |  | C.1.61      | 1,63 (h)                             | 393                                | A                    |

| Amina protegida con <i>N</i> -Boc                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Producto                                                                            | Ejemplo Nro | R <sub>t</sub> min (Tabla 2, Método) | <i>m/z</i> ESI+ (M+H) <sup>+</sup> | Syk IC <sub>50</sub> |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------|--------------------------------------|------------------------------------|----------------------|
| 1-(1-(2-(2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2 <i>H</i> -benzo[ <i>b</i> ][1,4]oxazin-6-ilamino)furo[3,2- <i>d</i> ]pirimidin-4-il)piperidin-4-il)etilcarbamato de <i>tert</i> -butilo (preparado a partir de usando <b>A</b> a partir de 2,4-diclorofuro[3,2- <i>d</i> ]pirimidina [ArkPharm] con 1-(piperidin-4-il)etilcarbamato de <i>tert</i> -butilo [Ryan Scientific] y <b>B</b> con 6-amino-2,2-dimetil-2 <i>H</i> -benzo[ <i>b</i> ][1,4]oxazin-3(4 <i>H</i> )-ona [ArkPharm]) |    | C.1.62      | 1,72 (h)                             | 437                                | A                    |
| (1-(2-(2-oxo-1,2-dihidroquinolin-7-ilamino)furo[3,2- <i>d</i> ]pirimidin-4-il)piperidin-4-il)metilcarbamato de <i>tert</i> -butilo (preparado a partir de usando <b>A</b> a partir de 2,4-diclorofuro[3,2- <i>d</i> ]pirimidina [ArkPharm] con piperidin-4-ilmetilcarbamato de <i>tert</i> -butilo [Astatech] y <b>B</b> con 7-aminoquinolin-2(1 <i>H</i> )-ona [ArkPharm])                                                                                                      |  | C.1.63      | 1,58 (h)                             | 391                                | A                    |
| (1-(2-(2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2 <i>H</i> -benzo[ <i>b</i> ][1,4]oxazin-6-ilamino)furo[3,2- <i>d</i> ]pirimidin-4-il)-3-metilpirrolidin-3-il)metilcarbamato de <i>tert</i> -butilo (preparado usando <b>A</b> a partir de 2,4-diclorofuro[3,2- <i>d</i> ]pirimidina [ArkPharm] con (3-metilpirrolidin-3-il)metilcarbamato de <i>tert</i> -                                                                                                                                 |  | C.1.64      | 1,75 (f)                             | 423                                | B                    |

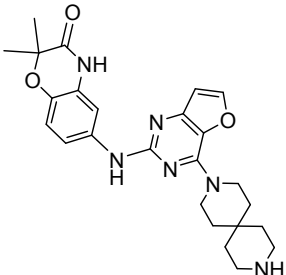
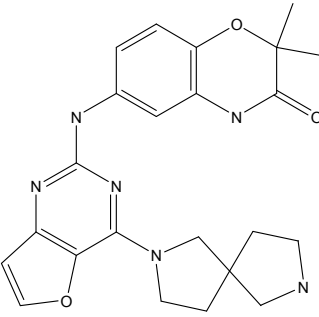
| Amina protegida con <i>N</i> -Boc                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Producto                                                                            | Ejemplo Nro | R <sub>t</sub> min (Tabla 2, Método) | <i>m/z</i> ESI+ (M+H) <sup>+</sup> | Syk IC <sub>50</sub> |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------|--------------------------------------|------------------------------------|----------------------|
| butilo [WO 2006/002047, Ejemplo 72 Paso B] y <b>B</b> con 6-amino-2,2-dimetil-2 <i>H</i> -benzo[ <i>b</i> ][1,4]oxazin-3(4 <i>H</i> )-ona [ArkPharm])                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                     |             |                                      |                                    |                      |
| (1-(2-(2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2 <i>H</i> -benzo[ <i>b</i> ][1,4]oxazin-6-ilamino)furo[3,2- <i>d</i> ]pirimidin-4-il)-4-etilpiperidin-4-il)metilcarbamato de <i>tert</i> -butilo (preparado a partir de usando <b>A</b> a partir de 2,4-diclorofuro[3,2- <i>d</i> ]pirimidina [ArkPharm] con (4-etilpiperidin-4-il)metilcarbamato de <i>tert</i> -butilo [US 6,140,333, Ejemplo 10, Paso 3] y <b>B</b> con 6-amino-2,2-dimetil-2 <i>H</i> -benzo[ <i>b</i> ][1,4]oxazin-3(4 <i>H</i> )-ona [ArkPharm]) |    | C.1.65      | 1,88 (h)                             | 451                                | A                    |
| (4-(ciclopropilmetil)-1-(2-(2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2 <i>H</i> -benzo[ <i>b</i> ][1,4]oxazin-6-ilamino)furo[3,2- <i>d</i> ]pirimidin-4-il)piperidin-4-il)metilcarbamato de <i>tert</i> -butilo (preparado usando <b>A</b> a partir de la Preparación Nro K.1 con 2,4-diclorofuro[3,2- <i>d</i> ]pirimidina [ArkPharm] y <b>B</b> con 6-amino-2,2-dimetil-2 <i>H</i> -benzo[ <i>b</i> ][1,4]oxazin-3(4 <i>H</i> )-ona [ArkPharm])                                                                       |  | C.1.66      | 2,00 (h)                             | 477                                | A                    |
| (1-(2-(2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2 <i>H</i> -benzo[ <i>b</i> ][1,4]oxazin-6-ilamino)furo[3,2- <i>d</i> ]pirimidin-4-il)piperidin-4,4-                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |  | C.1.67      | 0,51 (k)                             | 452                                | A                    |

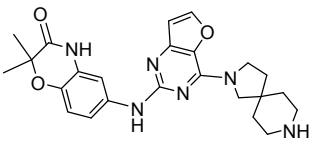
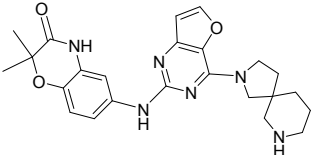
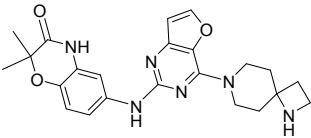
| Amina protegida con <i>N</i> -Boc                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Producto                                                                            | Ejemplo Nro | R <sub>t</sub> min (Tabla 2, Método) | m/z ESI+ (M+H) <sup>+</sup> | Syk IC <sub>50</sub> |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------|--------------------------------------|-----------------------------|----------------------|
| diil)bis(metilen)dicarbamato de <i>tert</i> -butilo (preparado usando <b>AE</b> a partir de la Preparación 4, <b>O</b> con Boc <sub>2</sub> O, <b>K</b> , <b>A</b> con 2,4-diclorofuro[3,2- <i>d</i> ]pirimidina [ArkPharm] y <b>B</b> con 6-amino-2,2-dimetil-2 <i>H</i> -benzo[ <i>b</i> ][1,4]oxazin-3(4 <i>H</i> )-ona [ArkPharm])                                                                                                                                                                         |                                                                                     |             |                                      |                             |                      |
| (1-(2-(2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2 <i>H</i> -benzo[ <i>b</i> ][1,4]oxazin-6-ilamino)furo[3,2- <i>d</i> ]pirimidin-4-il)-4-metilpirrolidin-3-il)metilcarbamato de <i>tert</i> -butilo (preparado usando <b>AE</b> a partir de 1-bencil-4-metil-pirrolidin-3-carbonitrilo (Tyger), <b>O</b> con Boc <sub>2</sub> O, <b>G</b> , <b>A</b> (con 2,4-diclorofuro[3,2- <i>d</i> ]pirimidina [ArkPharm]) y <b>B</b> (con 6-amino-2,2-dimetil-2 <i>H</i> -benzo[ <i>b</i> ][1,4]oxazin-3(4 <i>H</i> )-ona [Matrix]) |   | C.1.68      | 1,78 (h)                             | 423                         | B                    |
| (1-(2-(2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2 <i>H</i> -benzo[ <i>b</i> ][1,4]oxazin-6-ilamino)furo[3,2- <i>d</i> ]pirimidin-4-il)-4-(hidroximetil)piperidin-4-il)metilcarbamato de <i>tert</i> -butilo (preparado usando <b>AE</b> a partir de 4-ciano-1-(2-oxo-2-feniletíl)piperidin-4-carboxilato de metilo [US 2004/0072802, Ejemplo 24], <b>O</b> con Boc <sub>2</sub> O, <b>K</b> , <b>A</b> con 2,4-diclorofuro[3,2- <i>d</i> ]pirimidina [ArkPharm],                                                          |  | C.1.69      | 1,74 (h)                             | 453                         | A                    |

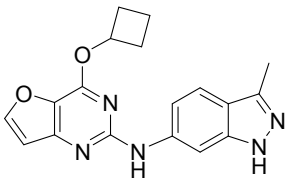
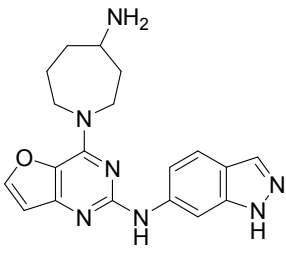
| Amina protegida con <i>N</i> -Boc                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Producto                                                                            | Ejemplo Nro | R <sub>t</sub> min (Tabla 2, Método) | <i>m/z</i> ESI+ (M+H) <sup>+</sup> | Syk IC <sub>50</sub> |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------|--------------------------------------|------------------------------------|----------------------|
| <b>B</b> con 6-amino-2,2-dimetil-2 <i>H</i> -benzo[ <i>b</i> ][1,4]oxazin-3(4 <i>H</i> )-ona [ArkPharm], y <b>W</b> )                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                     |             |                                      |                                    |                      |
| (1-(2-(4-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-7-ilamino)furo[3,2- <i>d</i> ]pirimidin-4-il)piperidin-4-il)metilcarbamato de <i>tert</i> -butilo (preparado usando <b>A</b> a partir de 2,4-diclorofuro[3,2- <i>d</i> ]pirimidina [ArkPharm] con piperidin-4-ilmetilcarbamato de <i>tert</i> -butilo [Alfa Aesar] y <b>B</b> con 7-amino-4-metilquinolin-2(1 <i>H</i> )-ona)                                                                                                                                                        |    | C.1.70      | 1,62 (f)                             | 405                                | A                    |
| (1-(2-(2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2 <i>H</i> -benzo[ <i>b</i> ][1,4]tiazin-6-ilamino)furo[3,2- <i>d</i> ]pirimidin-4-il)piperidin-4-il)metil(metil)carbamato de <i>tert</i> -butilo (preparado usando <b>A</b> a partir de 2,4-diclorofuro[3,2- <i>d</i> ]pirimidina [ArkPharm] con metil(piperidin-4-ilmetil)carbamato de <i>tert</i> -butilo [Chembridge y, <b>B</b> con 6-amino-2,2-dimetil-2 <i>H</i> -benzo[ <i>b</i> ][1,4]tiazin-3(4 <i>H</i> )-ona ( <i>Bioorg. Med. Chem.</i> <b>2000</b> , 8, 393, Compuesto 4)) |  | C.1.71      | 1,41 (c)                             | 453                                | A                    |

| Amina protegida con <i>N</i> -Boc                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Producto | Ejemplo Nro | R <sub>t</sub> min (Tabla 2, Método) | <i>m/z</i> ESI+ (M+H) <sup>+</sup> | Syk IC <sub>50</sub> |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|-------------|--------------------------------------|------------------------------------|----------------------|
| 6-(4-(4-(2-(tert-butoxicarbonilamino)etil)piperidin-1-il)furo[3,2- <i>d</i> ]pirimidin-2-ilamino)-3-metil-1 <i>H</i> -indazol-1-carboxilato de <i>tert</i> -butilo (preparado usando <b>A</b> a partir de 2,4-diclorofuro[3,2- <i>d</i> ]pirimidina [ArkPharm] con 2-(piperidin-4-il)etilcarbamato de <i>tert</i> -butilo [Tyger] y <b>B</b> con el Ejemplo 3, Paso B) |          | C.1.72      | 1,23 (c)                             | 392                                | B                    |
| 6-(4-(4-(2,2-difluoroetilamino)azepan-1-il)furo[3,2- <i>d</i> ]pirimidin-2-ilamino)-3-metil-1 <i>H</i> -indazol-1-carboxilato de <i>tert</i> -butilo (preparado usando <b>A</b> a partir de 2,4-diclorofuro[3,2- <i>d</i> ]pirimidina [ArkPharm] con azepan-4-ona [J&W PharmLab], <b>H</b> con 2,2-difluoroetanamina [Matrix] y <b>B</b> con el Ejemplo 3, Paso B)     |          | C.1.73      | 1,41 (c)                             | 442                                | B                    |
| 3-metil-6-(4-(4-((3,3,3-trifluoropropilamino)metil)piperidin-1-il)furo[3,2- <i>d</i> ]pirimidin-2-ilamino)-1 <i>H</i> -indazol-1-carboxilato de <i>tert</i> -butilo (preparado usando <b>H</b> a partir de la Preparación Nro <b>P.1</b> con 3,3,3-trifluoropropan-1-amina [Oakwood] y <b>B</b> con el Ejemplo 3, Paso B)                                              |          | C.1.74      | 1,43 (c)                             | 474                                | A                    |
| 2-(2-(2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2 <i>H</i> -benzo[ <i>b</i> ][1,4]oxazin-6-ilamino)furo[3,2- <i>d</i> ]pirimidin-4-il)-2,6-diazaespiro[3,5]nonan-6-                                                                                                                                                                                                                |          | C.1.75      | 0,40 (s)                             | 435                                | B                    |



| Amina protegida con <i>N</i> -Boc                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Producto                                                                            | Ejemplo Nro | R <sub>t</sub> min (Tabla 2, Método) | <i>m/z</i> ESI+ (M+H) <sup>+</sup> | Syk IC <sub>50</sub> |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------|--------------------------------------|------------------------------------|----------------------|
| carboxilato de <i>tert</i> -butilo (preparado usando <b>A</b> a partir de 2,4-diclorofuro[3,2- <i>d</i> ]pirimidina [ArkPharm] con 6-( <i>tert</i> -butoxicarbonil)-2,6-diazaespiro[3,5]nonane [Wuxi] y <b>B</b> con 6-amino-2,2-dimetil-2 <i>H</i> -benzo[ <i>b</i> ][1,4]oxazin-3(4 <i>H</i> )-ona [ArkPharm])                                                                                                                                                               |                                                                                     |             |                                      |                                    |                      |
| 9-(2-(2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2 <i>H</i> -benzo[ <i>b</i> ][1,4]oxazin-6-ilamino)furo[3,2- <i>d</i> ]pirimidin-4-il)-3,9-diazaespiro[5,5]undecan-3-carboxilato de <i>tert</i> -butilo (preparado usando <b>A</b> a partir de 2,4-diclorofuro[3,2- <i>d</i> ]pirimidina [ArkPharm] con 3,9-diazaespiro[5,5]undecan-3-carboxilato de <i>tert</i> -butilo [Wuxi] y <b>B</b> con 6-amino-2,2-dimetil-2 <i>H</i> -benzo[ <i>b</i> ][1,4]oxazin-3(4 <i>H</i> )-ona [ArkPharm]) |   | C.1.76      | 1,32 (s)                             | 463                                | B                    |
| 7-(2-(2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2 <i>H</i> -benzo[ <i>b</i> ][1,4]oxazin-6-ilamino)furo[3,2- <i>d</i> ]pirimidin-4-il)-2,7-diazaespiro[4,4]nonan-2-carboxilato de <i>tert</i> -butilo (preparado usando <b>A</b> a partir de 2,4-diclorofuro[3,2- <i>d</i> ]pirimidina [ArkPharm] con 2,7-diazaespiro[4,4]nonan-2-carboxilato de <i>tert</i> -butilo [Wuxi] y <b>B</b> con 6-amino-                                                                                        |  | C.1.77      | 0,42 (s)                             | 435                                | B                    |

| Amina protegida con <i>N</i> -Boc                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Producto                                                                            | Ejemplo Nro | R <sub>t</sub> min (Tabla 2, Método) | <i>m/z</i> ESI+ (M+H) <sup>+</sup> | Syk IC <sub>50</sub> |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------|--------------------------------------|------------------------------------|----------------------|
| 2,2-dimetil-2 <i>H</i> -benzo[ <i>b</i> ][1,4]oxazin-3(4 <i>H</i> )-ona [ArkPharm]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                     |             |                                      |                                    |                      |
| 2-(2-(2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2 <i>H</i> -benzo[ <i>b</i> ][1,4]oxazin-6-ilamino)furo[3,2- <i>d</i> ]pirimidin-4-il)-2,8-diazaespiro[4,5]decan-8-carboxilato de <i>tert</i> -butilo (preparado usando <b>A</b> a partir de 2,4-diclorofuro[3,2- <i>d</i> ]pirimidina [ArkPharm] con 2,8-diazaespiro[4,5]decan-8-carboxilato de <i>tert</i> -butilo [Wuxi] y <b>B</b> con 6-amino-2,2-dimetil-2 <i>H</i> -benzo[ <i>b</i> ][1,4]oxazin-3(4 <i>H</i> )-ona [ArkPharm]) |    | C.1.78      | 0,43 (s)                             | 449                                | B                    |
| 2-(2-(2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2 <i>H</i> -benzo[ <i>b</i> ][1,4]oxazin-6-ilamino)furo[3,2- <i>d</i> ]pirimidin-4-il)-2,7-diazaespiro[4,5]decan-7-carboxilato de <i>tert</i> -butilo (preparado usando <b>A</b> a partir de 2,4-diclorofuro[3,2- <i>d</i> ]pirimidina [ArkPharm] con 2,7-diazaespiro[4,5]decan-7-carboxilato de <i>tert</i> -butilo [Wuxi] y <b>B</b> con 6-amino-2,2-dimetil-2 <i>H</i> -benzo[ <i>b</i> ][1,4]oxazin-3(4 <i>H</i> )-ona [ArkPharm]) |  | C.1.79      | 0,44 (s)                             | 449                                | B                    |
| 7-(2-(2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2 <i>H</i> -benzo[ <i>b</i> ][1,4]oxazin-6-ilamino)furo[3,2- <i>d</i> ]pirimidin-4-il)-1,7-diazaespiro[3,5]nonan-1-                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |  | C.1.80      | 0,44 (s)                             | 435                                | B                    |

| Amina protegida con <i>N</i> -Boc                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Producto                                                                            | Ejemplo Nro | R <sub>t</sub> min (Tabla 2, Método) | <i>m/z</i> ESI+ (M+H) <sup>+</sup> | Syk IC <sub>50</sub> |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------|--------------------------------------|------------------------------------|----------------------|
| carboxilato de <i>tert</i> -butilo (preparado usando <b>A</b> a partir de 2,4-diclorofuro[3,2- <i>d</i> ]pirimidina [ArkPharm] con 1,7-diazaespiro[3,5]nonan-1-carboxilato de <i>tert</i> -butilo [Wuxi] y <b>B</b> con 6-amino-2,2-dimetil-2 <i>H</i> -benzo[ <i>b</i> ][1,4]oxazin-3(4 <i>H</i> )-ona [ArkPharm]) |                                                                                     |             |                                      |                                    |                      |
| 6-(4-ciclobutoxifuro[3,2- <i>d</i> ]pirimidin-2-ilamino)-3-metil-1 <i>H</i> -indazol-1-carboxilato de <i>tert</i> -butilo (preparado usando <b>B</b> a partir de la Preparación Nro Y.1 con el Ejemplo 3, Paso B)                                                                                                   |    | C.1.81      | 2,27 (c)                             | 336                                | A                    |
| 6-(4-(4-( <i>tert</i> -butoxycarbonylamino)azepan-1-il)furo[3,2- <i>d</i> ]pirimidin-2-ilamino)-1 <i>H</i> -indazol-1-carboxilato de <i>tert</i> -butilo (preparado usando <b>B</b> a partir de la Preparación Nro O.1 con 6-amino-1 <i>H</i> -indazol-1-carboxilato de <i>tert</i> -butilo [Frontier])             |  | C.1.82      | 1,55 (h)                             | 364                                | B                    |

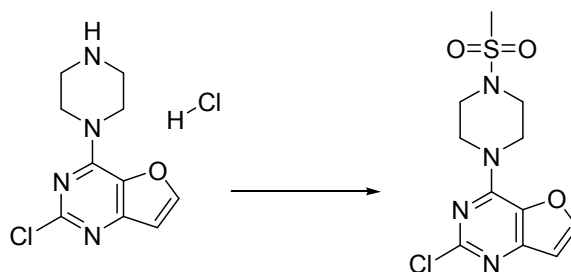
#### Procedimiento General D: Formación de una sulfonamida a partir de una amina y un cloruro de sulfonilo

A un recipiente se agrega una amina (1,0 equiv), opcionalmente como un sal clorhidrato, un solvente o mezcla de solventes (DCM, DCE, EtOAc, THF, 1,4-dioxano o DME, preferentemente 1:1 piridina/DCM), y un cloruro de sulfonilo (0,9 a 2,0 equiv, preferentemente 1,0 a 1,25 equiv). La mezcla se agita a aproximadamente 0 a 80 °C

(preferentemente aproximadamente 15 a 35 °C) durante aproximadamente 1 h a 16 h (preferentemente 5 a 16 h). La mezcla puede concentrarse opcionalmente al vacío para dar un residuo como el compuesto deseado. El residuo o la solución puede particionarse opcionalmente entre agua y un solvente orgánico (como por ejemplo EtOAc, Et<sub>2</sub>O o DCM). La capa orgánica se aísla y puede lavarse opcionalmente en orden indistinto con agua y/o soluciones acuosas que contienen un ácido (como por ejemplo HCl, AcOH o NH<sub>4</sub>Cl) y/o soluciones acuosas que contienen una base (como por ejemplo NaHCO<sub>3</sub>, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, NaOH, KOH o NH<sub>4</sub>OH) y/o soluciones acuosas que contienen una sal inorgánica (como por ejemplo NaCl Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> o Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>). La solución orgánica luego puede secarse opcionalmente con un agente de secado (como por ejemplo MgSO<sub>4</sub> anhidro o Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtra y se concentra al vacío para dar el compuesto deseado.

#### Ilustración del Procedimiento General D

##### Preparación Nro D.1: 2-Cloro-4-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)furo[3,2-d]pirimidina



A un recipiente se agregó sal clorhidrato de 2-cloro-4-(piperazin-1-il)furo[3,2-d]pirimidina (0,325 g, 1,18 mmol, preparada usando **A** a partir de 2,4-diclorofuro[3,2-d]pirimidina [Ark Pharm] con piperazina), DCM (7 mL), piridina (7,00 mL) y MsCl (0,101 mL, 1,29 mmol). La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se calentó a aproximadamente 35 °C y se agitó durante aproximadamente 5 h.

El solvente se eliminó al vacío y el residuo se disolvió en DCM (20 mL). Los metariales orgánicos se lavaron con agua (aproximadamente 20 mL) y con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado (aproximadamente 20 mL), se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice con un gradiente de elución de EtOAc/hexanos (50 a 75%) para dar 2-cloro-4-(4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidina (0,162 g, 43%): LC/MS (Tabla 2, Método a)  $R_t$  = 1,11 min; MS  $m/z$  317,2 (M+H)<sup>+</sup>.

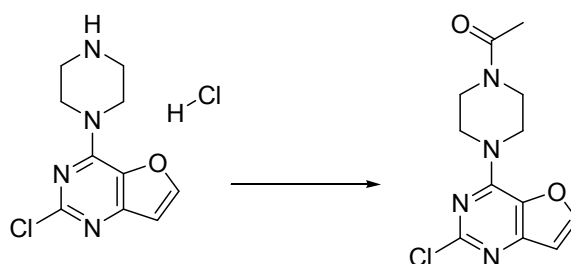
**Procedimiento General E.1: Formación de una amida a partir de una amina y un halogenuro o anhídrido de ácido**

A una solución de una amina (1 equiv), opcionalmente como un sal clorhidrato, en un solvente orgánico (como por ejemplo DCM, DCE, DMF, DMA, NMP, THF, Et<sub>2</sub>O o 1,4-dioxano, preferentemente DMF o DCM) se agrega una base (como por ejemplo TEA, DIEA o piridina; 1 a 4 equiv, preferentemente TEA 1 a 1,5 equiv) y un halogenuro o anhídrido de ácido (1 a 4 equiv, preferentemente 1 a 2,5 equiv). La mezcla se deja en agitación a aproximadamente 10 a 60 °C (preferentemente aproximadamente 25 a 50 °C) durante aproximadamente 5 min a 20 h (preferentemente aproximadamente 18 h). La mezcla opcionalmente se neutraliza con AcOH. La mezcla opcionalmente se concentra al vacío para dar el compuesto final. La mezcla se filtra opcionalmente a través de un medio (como por ejemplo gel de sílice o Celite®) que se enjuaga con un solvente apropiado (como por ejemplo EtOAc, 1,4-dioxano, THF, MeCN, DCM, Et<sub>2</sub>O, MeOH, EtOH) y luego opcionalmente se concentra al vacío para dar un residuo. El residuo o la solución puede particionarse opcionalmente entre agua y un solvente orgánico (como por ejemplo EtOAc, Et<sub>2</sub>O o DCM). La capa orgánica se aísla y puede lavarse opcionalmente en orden indistinto con agua y/o soluciones acuosas que contienen un ácido (como por ejemplo HCl, AcOH o NH<sub>4</sub>Cl) y/o soluciones acuosas

que contienen una base (como por ejemplo  $\text{NaHCO}_3$ ,  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{NaOH}$ ,  $\text{KOH}$  o  $\text{NH}_4\text{OH}$ ) y/o soluciones acuosas que contienen una sal inorgánica (como por ejemplo  $\text{NaCl}$ ,  $\text{Na}_2\text{SO}_3$  o  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ ). La solución orgánica luego puede secarse opcionalmente con un agente de secado (como por ejemplo  $\text{MgSO}_4$  anhidro o  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtra y se concentra al vacío para dar el compuesto deseado.

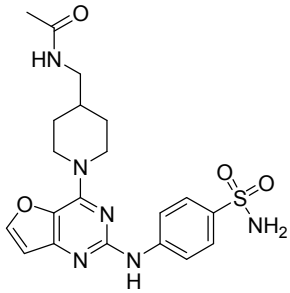
#### Ilustración del Procedimiento General E.1:

##### Preparación Nro E.1.1: 1-(4-(2-Clorofuro[3,2-*d*]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)etanona



A un recipiente se agregó sal clorhidrato de 2-cloro-4-(piperazin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidina (0,325 g, 1,18 mmol, preparada usando **A** a partir de 2,4-diclorofuro[3,2-*d*]pirimidina [Ark Pharm] con piperazina), DMF (10 mL), TEA (0,543 mL, 3,90 mmol) y cloruro de acetilo (0,185 mL, 2,60 mmol). La mezcla se calentó a aproximadamente 35 °C y se agitó durante la noche. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con DCM (50 mL). La capa orgánica se lavó con agua (50 mL),  $\text{NaHCO}_3$  acuoso saturado (50 mL) y salmuera (50 mL), se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtró, se concentró al vacío y se secó en un horno de vacío a aproximadamente 40 °C para dar 1-(4-(2-clorofuro[3,2-*d*]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)etanona (0,214 g, 64%): LC/MS (Tabla 2, Método a)  $R_t = 1,04$  min; MS  $m/z$  281,4 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

**Tabla E.1.1: Ejemplos preparados a partir de una amina y cloruro de acetilo usando el Procedimiento General E**

| Amina                                                                                                          | Producto                                                                          | Ejemplo Nro | R <sub>t</sub> min (Tabla 2, Método) | m/z ESI+ (M+H) <sup>+</sup> | Syk IC <sub>50</sub> |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|-------------|--------------------------------------|-----------------------------|----------------------|
| 4-(4-(4-(Aminometil)piperidin-1-il)furo[3,2- <i>d</i> ]pirimidin-2-ilamino)bencensulfonamida (Ejemplo Nro C.1) |  | E.1.1.1     | 0,66 (a)                             | 445                         | C                    |

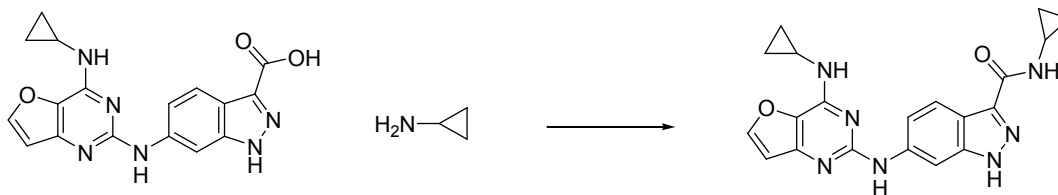
**Procedimiento General E.2: Formación de una amida a partir de una amina y un ácido carboxílico**

A un recipiente se agrega en orden indistinto un ácido carboxílico o sal carboxilato (1 a 5 equiv, preferentemente 1,1 a 1,5 equiv) una amina (1 a 5 equiv, preferentemente 1 a 1,5 equiv), un solvente orgánico (como por ejemplo DCM, DCE, THF, o 1,4-dioxano, preferentemente DCM), un reactivo de acoplamiento de péptidos (como por ejemplo BOP-Cl, IBCF, HATU, DCI o EDC•HCl, preferentemente HATU; 1 a 10 equiv, preferentemente 1 a 2 equiv), una base (como por ejemplo TEA, DIEA, piridina o DIEA, preferentemente DIEA; 1 a 20 equiv, preferentemente 1 a 5 equiv) y opcionalmente HOBt (0 a 5 equiv, preferentemente entre 0 y 1 equiv). La mezcla luego se agita a aproximadamente 10 a 60 °C (preferentemente aproximadamente 25 a 50 °C) durante aproximadamente 15 min a 48 h (preferentemente aproximadamente 15 min a 24 h). Opcionalmente, pueden agregarse porciones adicionales de dichos reactivos para completar la reacción. La mezcla opcionalmente se concentra al vacío

para dar el compuesto deseado. La mezcla se filtra opcionalmente a través de un medio (como por ejemplo gel de sílice o Celite®) que se enjuaga con un solvente apropiado (como por ejemplo EtOAc, 1,4-dioxano, THF, MeCN, DCM, Et<sub>2</sub>O, MeOH, EtOH) y luego opcionalmente se concentra al vacío para dar un residuo. El residuo o la solución puede particionarse opcionalmente entre agua y un solvente orgánico (como por ejemplo EtOAc, Et<sub>2</sub>O o DCM). La capa orgánica se aísla y puede lavarse opcionalmente en orden indistinto con agua y/o soluciones acuosas que contienen un ácido (como por ejemplo HCl, AcOH o NH<sub>4</sub>Cl) y/o soluciones acuosas que contienen una base (como por ejemplo NaHCO<sub>3</sub>, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, NaOH, KOH o NH<sub>4</sub>OH) y/o soluciones acuosas que contienen una sal inorgánica (como por ejemplo NaCl, Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> o Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>). La solución orgánica luego puede secarse opcionalmente con un agente de secado (como por ejemplo MgSO<sub>4</sub> anhidro o Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtra y se concentra al vacío para dar el compuesto deseado.

#### Ilustración del Procedimiento General E.2:

##### Ejemplo Nro E.2.1: *N*-Ciclopropil-6-(4-(ciclopropilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-1*H*-indazol-3-carboxamida



Se combinaron ácido 6-(4-(ciclopropilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-1*H*-indazol-3-carboxílico (0,13 g, 0,37 mmol, [preparado usando **I** a partir de 6-nitro-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-indazol-3-carboxilato de metilo [WO 2010/027500 página 171 intermediario 83 paso A], **B** con la Preparación Nro A.1. **J** y **AI**), ciclopropilamina (0,013 mL, 0,18 mmol), y HATU (0,078 g, 0,20 mmol) en DMF (1,9 mL). Se agregó



DIEA (0,081 mL, 0,46 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 18 h. Se agregó más ciclopropilamina (0,013 mL, 0,19 mmol) y la mezcla se agitó durante aproximadamente 6 h. Se agregaron HATU (0,04 g, 0,10 mmol) y DIEA (0,1 mL) y la mezcla se agitó durante aproximadamente 24 h. Se agregó una solución de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> acuoso 1 M (5 mL). La capa acuosa se separó y se extrajo con DCM (3 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (5 mL), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en una mezcla de MeOH y DCM y se adsorbió sobre gel de sílice (~3 mL). El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (25 g gel de sílice) eluyendo con MeOH en DCM 2-8% para dar *N*-ciclopropil-6-(4-(ciclopropilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-1*H*-indazol-3-carboxamida (0,052 g, 72%) como un sólido blanco al secarse bajo vacío a aproximadamente 40 °C: LCMS (Tabla 2, Método **c**) R<sub>t</sub> = 1,80 min.; MS *m/z*: 390 (M+H)<sup>+</sup>. Syk IC<sub>50</sub> = A

#### **Procedimiento General F: Reducción de una azida a una amina**

##### **Método 1:**

Una fosfina (como por ejemplo trifenilfosfina, tributilfosfina o *tert*-butilfosfina, preferentemente trifenilfosfina; 1,0 a 1,05 equiv, preferentemente 1,0 equiv) y agua (3 a 13 equiv, preferentemente 8 equiv) se agregan a una solución de una azida (1 equiv) en un solvente orgánico (como por ejemplo THF) a aproximadamente 25 °C. La mezcla se calienta a aproximadamente 60 a 110 °C (preferentemente aproximadamente 100 °C) durante aproximadamente 45 min a 16 h (preferentemente aproximadamente 8 a 15 h). La mezcla opcionalmente se concentra al vacío para dar el compuesto deseado. De manera alternativa, la mezcla se filtra opcionalmente a través de un medio (como por ejemplo gel de sílice o Celite®) que se enjuaga con un solvente apropiado (como por ejemplo EtOAc, 1,4-dioxano, THF, MeCN, DCM, Et<sub>2</sub>O,

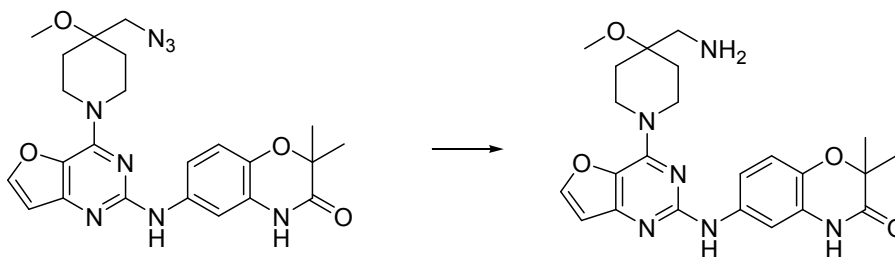
MeOH, o EtOH) y luego opcionalmente se concentra al vacío para dar un residuo. El residuo o la solución puede particionarse opcionalmente entre agua y un solvente orgánico (como por ejemplo EtOAc, Et<sub>2</sub>O o DCM). La capa orgánica se aísla y puede lavarse opcionalmente en orden indistinto con agua y/o soluciones acuosas que contienen un ácido (como por ejemplo HCl, AcOH o NH<sub>4</sub>Cl) y/o soluciones acuosas que contienen una base (como por ejemplo NaHCO<sub>3</sub>, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, NaOH, KOH o NH<sub>4</sub>OH) y/o soluciones acuosas que contienen una sal inorgánica (como por ejemplo NaCl, Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> o Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>). La solución orgánica luego puede secarse opcionalmente con un agente de secado (como por ejemplo MgSO<sub>4</sub> anhidro o Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtra y se concentra al vacío para dar el compuesto deseado.

#### Método 2:

A una azida (preferentemente 1 equiv) en un solvente orgánico como por ejemplo EtOH, MeOH, EtOAc o THF (preferentemente MeOH) se agrega un catalizador como por ejemplo Pd(OH)<sub>2</sub> sobre carbono 20 % en peso o Pd/C 10% en peso (preferentemente Pd/C 10% en peso, 0,05 a 0,5 eq., preferentemente 0,1 a 0,3 equiv). La mezcla luego se agita a temperatura ambiente bajo hidrógeno (1 atmósfera de presión) de durante aproximadamente 1 a 48 h, preferentemente aproximadamente 4 a 16 h. El catalizador se elimina mediante filtración a través de una almohadilla de Celite® y el material filtrado se concentra bajo presión reducida para dar el compuesto deseado.

#### Ilustración del Procedimiento General F:

**Ejemplo Nro F.1: 6-(4-(4-(Aminometil)-4-metoxipiperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-2,2-dimetil-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona**



Una mezcla de 6-(4-(4-(azidometil)-4-metoxipiperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-2,2-dimetil-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona (0,030 g, 0,063 mmol, preparada usando **C** a partir de 4-(azidometil)-4-metoxipiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo [WO 2010/080864, Ejemplo 257], **A** con 2,4-diclorofuro[3,2-*d*]pirimidina [ArkPharm] y **B** con 6-amino-2,2-dimetil-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona [ArkPharm]) y trifenilfosfina (0,025 g, 0,094 mmol) en THF (16 mL) y agua (2 mL) se agitó a aproximadamente 100 °C durante la noche. La fase orgánica se retiró y se diluyó con agua. La fase acuosa se neutralizó con NaOH acuoso 2 N y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica combinada se lavó con salmuera y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró, se concentró bajo vacío y se purificó mediante HPLC (Tabla 2, Método **v**) para dar 6-(4-(4-(aminometil)-4-metoxipiperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-2,2-dimetil-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona (0,022 g, 76%). LC/MS (Tabla 2, método **h**) *R*<sub>t</sub> = 1,77 min.; MS *m/z*: 453 (M+H)<sup>+</sup>. Syk IC<sub>50</sub> = A

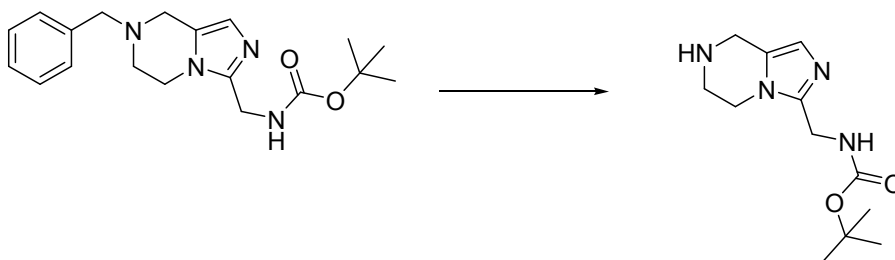
#### Procedimiento General G: Eliminación de un grupo bencilo a partir de una *N*-bencilamina

A un recipiente cargado con una *N*-bencilamina (preferentemente 1 equiv) se agregan un catalizador de Pd (por ejemplo Pd(OH)<sub>2</sub> sobre C o Pd/C; preferentemente Pd(OH)<sub>2</sub> sobre C) (0,01 a 0,3 equiv, preferentemente 0,02 a 0,25 equiv) y un solvente orgánico (como por ejemplo MeOH o EtOH, preferentemente MeOH). La mezcla se agita a aproximadamente 0 a 60 °C (preferentemente temperatura ambiente) durante aproximadamente 1 a 96 h (preferentemente aproximadamente 6 h) bajo una

atmósfera de  $H_2$  a aproximadamente 10 a 60 psi de hidrógeno (preferentemente aproximadamente 10 a 20 psi). La fuente de hidrógeno se elimina, se introduce una atmósfera de nitrógeno, y la mezcla se filtra a través de una almohadilla de Celite®. El material filtrado se concentra bajo presión reducida para dar el producto deseado. De manera alternativa, a un recipiente cargado con una *N*-bencilamina protegida (preferentemente 1 equiv) se agregan un catalizador de paladio (por ejemplo  $Pd(OH)_2$  sobre C o Pd/C; preferentemente  $Pd(OH)_2$  sobre C) (0,01 a 0,3 equiv, preferentemente 0,02 a 0,25 equiv) y un solvente orgánico (como por ejemplo MeOH o EtOH, preferentemente MeOH), ácido fórmico (1 a 10 equiv, preferentemente 5 equiv), y formiato de amonio (10 a 30 equiv, preferentemente 20 equiv). La mezcla se calienta a aproximadamente 50 a 80 °C (preferentemente aproximadamente 70 °C) durante aproximadamente 2 a 24 h (preferentemente aproximadamente 12 h). La mezcla se enfría a temperatura ambiente y se filtra. El solvente se elimina bajo presión reducida y se agregan un solvente orgánico (como por ejemplo DCM o EtOAc) y opcionalmente un ácido (como por ejemplo HCl). La solución se concentra bajo presión reducida para dar el producto deseado.

### Ilustración del Procedimiento General G

#### Preparación Nro G.1: (5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirazin-3-il)metilcarbamato de *tert*-butilo



A un recipiente se agregó (7-bencil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirazin-3-

il)metilcarbamato de *tert*-butilo (0,500 g, 1,46 mmol, preparado usando **O** a partir de la Preparación Nro S.1 con  $\text{Boc}_2\text{O}$ ), MeOH (20 mL) y  $\text{Pd}(\text{OH})_2$  sobre carbono (20 % en peso, 0,255 g, 0,363 mmol). La mezcla se evacuó y se purgó con  $\text{N}_2$  tres veces y se ajustó un balón de  $\text{H}_2$  al recipiente. El recipiente se purgó con  $\text{H}_2$  tres veces y se agitó durante aproximadamente 6 h a temperatura ambiente. La mezcla se filtró y el solvente se eliminó bajo presión reducida para dar (5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-*a*]pirazin-3-il)metilcarbamato de *tert*-butilo (0,40 g, 109%): LC/MS (Tabla 2, Método **e**)  $R_t = 1,58$  min; MS  $m/z$ : 253 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>.

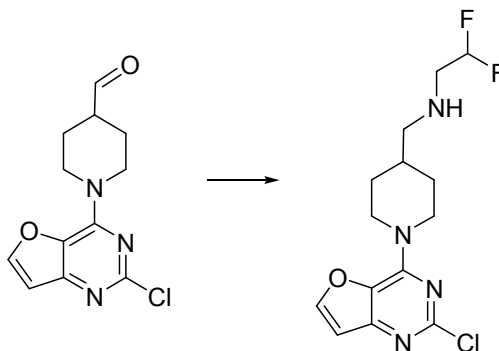
**Procedimiento General H: Aminación reductiva de un aldehído o cetona con una amina primaria o secundaria**

Un aldehído o cetona (preferentemente 1,0 equiv) y una amina o sal de amina (1,0 a 2,2 equiv) se agregan en un solvente orgánico o mezcla de solventes orgánicos (como por ejemplo DCM, DCE o MeOH, o una mezcla de DCE y MeOH, preferentemente DCE) a aproximadamente temperatura ambiente a 80 °C (preferentemente aproximadamente temperatura ambiente). Si se usa una sal de amina, se agrega opcionalmente una base amina (como por ejemplo TEA o DIEA, 1,0 a 2,2 equiv). Se agrega opcionalmente AcOH (0,1 equiv a 5,0 equiv). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante aproximadamente 0 a 90 min (preferentemente 5 a 30 min). Un agente reductor (como por ejemplo  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ ,  $\text{Na}(\text{CN})\text{BH}_3$ ,  $\text{NaBH}_4$ , MP-Cianoborohidruro de Biotage<sup>TM</sup>, 0,5 a 5,0 equiv, preferentemente 3,0 equiv), se agrega como un sólido o como una solución en un solvente orgánico (como por ejemplo DCM, DCE o MeOH, o una mezcla de DCE y MeOH). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante aproximadamente 30 min a 72 h (preferentemente 1 a 24 h). La mezcla cruda puede particionarse opcionalmente entre agua y un solvente orgánico (como por ejemplo EtOAc,  $\text{Et}_2\text{O}$  o DCM). La capa orgánica se aísla y puede lavarse

opcionalmente con agua y/o soluciones acuosas que contienen un ácido (como por ejemplo HCl, AcOH o  $\text{NH}_4\text{Cl}$ ) y/o soluciones acuosas que contienen una base (como por ejemplo  $\text{NaHCO}_3$ ,  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ , NaOH, KOH o  $\text{NH}_4\text{OH}$ ) y/o soluciones acuosas que contienen una sal inorgánica (como por ejemplo NaCl o  $\text{Na}_2\text{SO}_3$ ). La solución orgánica luego puede secarse opcionalmente con un agente de secado (como por ejemplo  $\text{MgSO}_4$  o  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtra y se concentra al vacío para dar el compuesto deseado.

#### Ilustración del Procedimiento General H

##### Preparación Nro H.1: *N*-((1-(2-Clorofuro[3,2-*d*]pirimidin-4-il)piperidin-4-il)metil)-2,2-difluoroetanamina



Se combinaron 1-(2-Clorofuro[3,2-*d*]pirimidin-4-il)piperidin-4-carbaldehído (0,672 g, 2,53 mmol; Preparación Nro P.1), 2,2-difluoroetanamina (0,226 g, 2,78 mmol, Matrix), y AcOH (0,217 mL, 3,79 mmol) en DCE (25,3 mL) a temperatura ambiente. Después de aproximadamente 10 min de agitación, se agregó  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  (0,804 g, 3,79 mmol) en una porción y la mezcla se agitó durante aproximadamente 24 h. La mezcla se diluyó con DCM (50 mL) y  $\text{NaHCO}_3$  acuoso saturado (50 mL). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con DCM (3 x 15 mL). Los metariales orgánicos combinados luego se lavaron con  $\text{NaHCO}_3$  acuoso saturado (25 mL), salmuera (25 mL), se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró, y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (80 g gel de sílice, EtOAc/heptano 50-100%) para

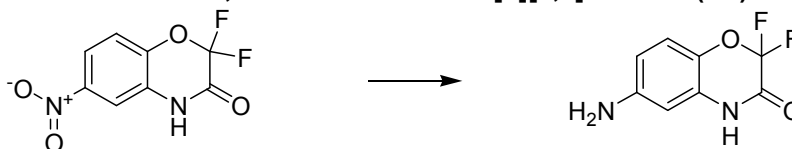
dar *N*-((1-(2-clorofuro[3,2-*d*]pirimidin-4-il)piperidin-4-il)metil)-2,2-difluoroetanamina (0,748 g, 89 %): LC/MS (Tabla 2, Método c)  $R_t = 1,52$  min.; MS  $m/z$ : 331, 333 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

### Procedimiento General I: Reducción de un grupo nitro a una amina

Un recipiente se carga con un catalizador (como por ejemplo Pd/C 10 % en peso, Pd(OH)<sub>2</sub>/C, PtO<sub>2</sub>, RuCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, Fe(CO)<sub>3</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> y Raney Ni etc., preferentemente Pd/C 10 % en peso, 0,005 a 0,05 equiv, preferentemente 0,02 equiv). El recipiente se evacúa y luego se purga con N<sub>2</sub> 2 a 5 veces (preferentemente 3 veces), luego opcionalmente se enfría a aproximadamente -10 a 30 °C (preferentemente aproximadamente 0 °C). Al recipiente se agrega un solvente orgánico o mezcla de solventes (como por ejemplo EtOAc, MeOH, EtOH, MeOH/THF o MeOH/AcOH, preferentemente EtOAc o MeOH) bajo una atmósfera de N<sub>2</sub>. La temperatura de la mezcla se ajusta a temperatura ambiente y luego se agrega un compuesto que contiene nitro (1 equiv) puro o opcionalmente como una solución en un solvente orgánico o mezcla de solventes (como por ejemplo EtOAc, MeOH, EtOH, MeOH/THF o MeOH/AcOH, preferentemente EtOAc o MeOH). El recipiente de reacción se evacúa y se purga con gas H<sub>2</sub> 2 a 5 veces (preferentemente 3 veces), y la mezcla se agita bajo una atmósfera de H<sub>2</sub> durante aproximadamente 12 a 60 h (preferentemente aproximadamente 12 a 24 h). La fuente de hidrógeno luego se elimina, la mezcla se burbujea con N<sub>2</sub> durante aproximadamente 1 a 20 min (preferentemente aproximadamente 5 min), se filtra a través de una almohadilla de Celite<sup>®</sup>, y el material filtrado se concentra bajo presión reducida para dar el compuesto deseado.

### Ilustración del Procedimiento General I.1

#### Ejemplo Nro I.1: 6-Amino-2,2-difluoro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona



En un recipiente, se agregó Pd/C al 10% (0,819 g, 0,769 mmol). El recipiente se colocó bajo vacío y se purgó con N<sub>2</sub> tres veces y luego se agregó MeOH (25 mL). Al recipiente se agregó una solución de 2,2-difluoro-6-nitro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona (5,90 g, 25,6 mmol, WO2008024634A1, Página 161, Intermediario C) en MeOH (20 mL). La mezcla luego se evacuó, se purgó con N<sub>2</sub> y se evacuó nuevamente. La mezcla se colocó bajo una atmósfera de H<sub>2</sub> y se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 16 h. La mezcla se colocó bajo vacío y se purgó con N<sub>2</sub> tres veces. La mezcla se filtró sobre una almohadilla de Celite<sup>®</sup>, se lavó con MeOH (300 mL) y se concentró bajo presión reducida para dar 6-amino-2,2-difluoro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona (3,4 g, 66%); LC/MS (Tabla 2, Método c) R<sub>t</sub> = 1,42 min.; MS *m/z*: 201 (M+H)<sup>+</sup>.

**Procedimiento General J: Eliminación de un grupo SEM a partir de un anillo heteroaromático *N*-SEM**

**Método 1:**

A una solución de un anillo heteroaromático *N*-SEM (1 equiv) en un solvente orgánico (como por ejemplo DMF, 1,4-dioxano, o DCM, preferentemente DCM) se agrega un ácido (como por ejemplo TFA o HCl, 5 a 50 equiv, preferentemente 30 equiv) y la mezcla se agita a aproximadamente 0 a 100 °C (preferentemente aproximadamente 60 a 90 °C) durante aproximadamente 1 a 48 h (preferentemente aproximadamente 4 a 16 h). De manera alternativa, puede agregarse más ácido (5 a 20 equiv, preferentemente 10 equiv). La mezcla se concentra bajo presión reducida y luego el material se disuelve en un solvente orgánico (como por ejemplo MeOH, EtOH, THF o 1,4-dioxano, preferentemente MeOH o 1,4-dioxano), se agrega una base (como por ejemplo etilenediamina o NH<sub>4</sub>OH, preferentemente NH<sub>4</sub>OH) y la mezcla se calienta a aproximadamente 30 a 100 °C (preferentemente aproximadamente 50 a 80 °C)



durante aproximadamente 0,5 a 10 h (preferentemente aproximadamente 1 a 5 h).

Método 2:

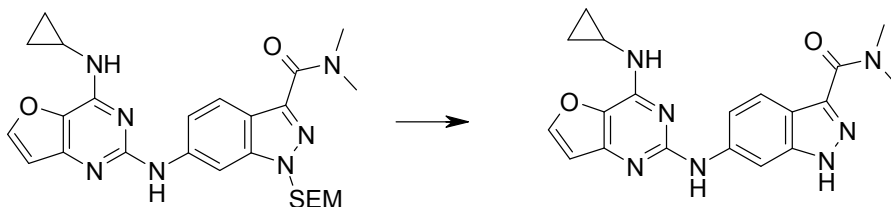
A una solución de un anillo heteroaromático *N*-SEM (1 equiv) en un solvente orgánico (como por ejemplo DMF, 1,4-dioxano, o DCM, preferentemente DMF) se agrega TBAF (1 a 10 equiv, preferentemente 4 equiv), opcionalmente puede agregarse etilendiamina (5 a 40 equiv, preferentemente 30 equiv), y la mezcla se agita a aproximadamente 30 a 110 °C (preferentemente aproximadamente 90 °C) durante aproximadamente 1 a 20 h (preferentemente aproximadamente 2 h). Opcionalmente, puede agregarse más TBAF (1 a 10 equiv, preferentemente 2 equiv) y la mezcla se agita a aproximadamente 30 a 110 °C (preferentemente aproximadamente 90 °C) durante aproximadamente 1 a 20 h (preferentemente aproximadamente 2 h).

En ambos métodos, el compuesto deseado puede aislarse opcionalmente enfriando la mezcla y filtrando el precipitado. De manera alternativa, la mezcla opcionalmente se concentra al vacío para dar el compuesto deseado. De manera alternativa, la mezcla se filtra opcionalmente a través de un medio (como por ejemplo gel de sílice o Celite®) que se enjuaga con un solvente apropiado (como por ejemplo EtOAc, 1,4-dioxano, THF, MeCN, DCM, Et<sub>2</sub>O, MeOH, o EtOH) y luego opcionalmente se concentra al vacío para dar un residuo. El residuo o la solución puede particionarse opcionalmente entre agua y un solvente orgánico (como por ejemplo EtOAc, Et<sub>2</sub>O o DCM). La capa orgánica se aísla y puede lavarse opcionalmente en orden indistinto con agua y/o soluciones acuosas que contienen un ácido (como por ejemplo HCl, AcOH o NH<sub>4</sub>Cl) y/o soluciones acuosas que contienen una base (como por ejemplo NaHCO<sub>3</sub>, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, NaOH, KOH o NH<sub>4</sub>OH) y/o soluciones acuosas que contienen una sal inorgánica (como por ejemplo NaCl, Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> o Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>). La solución orgánica luego puede secarse opcionalmente con un agente de secado (como por ejemplo MgSO<sub>4</sub> anhidro o

Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtra y se concentra al vacío para dar el compuesto deseado.

#### Ilustración del Procedimiento General J:

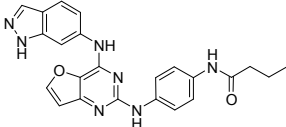
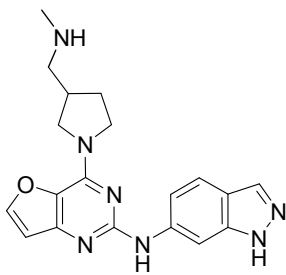
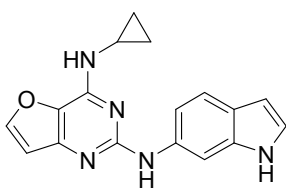
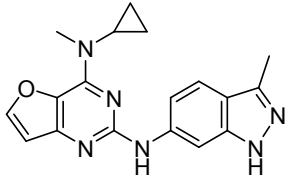
##### Ejemplo Nro J.1: 6-(4-(Ciclopropilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-*N,N*-dimetil-1*H*-indazol-3-carboxamida

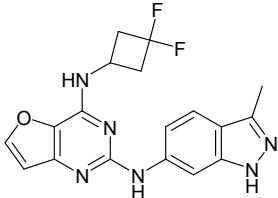
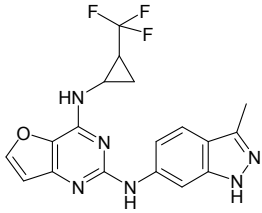
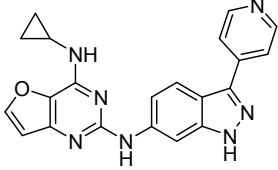


En un vial, se agregaron 6-(4-(ciclopropilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-*N,N*-dimetil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-indazol-3-carboxamida (0,94 g, 0,19 mmol, preparada usando **E.2** a partir de la Preparación Nro Al.1 con dimetilamina) y una solución acuosa de HCl (6 N, 0,401 mL, 2,41 mmol) en DCE (4 mL). La mezcla se calentó a aproximadamente 70 °C durante aproximadamente 15 h. La mezcla se concentró bajo presión reducida y se agregaron 1,4-dioxano (4 mL) y NH<sub>4</sub>OH (0,956 mL, 7,36 mmol). La mezcla se calentó a aproximadamente 75 °C durante aproximadamente 3 h, se concentró bajo presión reducida y el residuo se suspendió en MeOH (1 mL) y se filtró. El material filtrado se purificó mediante cromatografía en columna eluyendo con 35 a 85% de MeOH al 10% en DCM/DCM (12 g gel de sílice) para dar 6-(4-(ciclopropilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-*N,N*-dimetil-1*H*-indazol-3-carboxamida (0,029 g, 42%): LC/MS (Tabla 2 Método **c**) R<sub>t</sub> = 1,52min.; MS *m/z*: 378 (M+H)<sup>+</sup>. Syk IC<sub>50</sub> = A

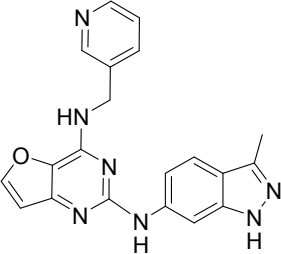
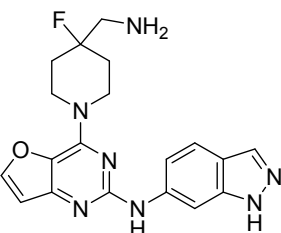
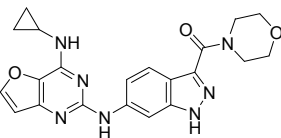
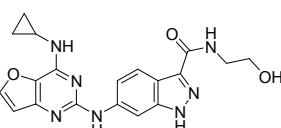
**Tabla J.1: Ejemplos de la eliminación de un grupo protector SEM a partir de un anillo heteroaromático protegido con *N*-SEM usando el Procedimiento General J**

| Amina | Producto | Ejemplo Nro | R <sub>t</sub> min (Tabla 2, Método) | <i>m/z</i> ESI+ (M+H) <sup>+</sup> | Syk IC <sub>50</sub> |
|-------|----------|-------------|--------------------------------------|------------------------------------|----------------------|
|-------|----------|-------------|--------------------------------------|------------------------------------|----------------------|

| Amina                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Producto                                                                            | Ejemplo Nro | R <sub>t</sub> min (Tabla 2, Método) | m/z ESI+ (M+H) <sup>+</sup> | Syk IC <sub>50</sub> |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------|--------------------------------------|-----------------------------|----------------------|
| <i>N</i> -(4-(4-(1-((2-(Trimetilsilil)etoxi)metil)-1 <i>H</i> -indazol-6-ilamino)furo[3,2- <i>d</i> ]pirimidin-2-ilamino)fenil)butiramida (preparada usando <b>A</b> a partir de 2,4-diclorofuro[3,2- <i>d</i> ]pirimidina [ArkPharm] con 1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1 <i>H</i> -indazol-6-amina (WO 2010/027500 Intermediario 21, Paso C) y <b>B</b> con la Preparación 3)                                                                  |    | J.1.1       | 1,84 (h)                             | 428                         | B                    |
| 4-(3-((Metilamino)metil)pirrolidin-1-il)- <i>N</i> -(1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1 <i>H</i> -indazol-6-il)furo[3,2- <i>d</i> ]pirimidin-2-amina (preparada usando <b>L</b> a partir de la Preparación Nro O.1 con yodometano, <b>C</b> , <b>A</b> con 2,4-diclorofuro[3,2- <i>d</i> ]pirimidina [ArkPharm], <b>B</b> con 1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1 <i>H</i> -indazol-6-amina (WO 2010/027500 Intermediario 21, Paso C) y <b>K</b> ) |   | J.1.2       | 1,60 (h)                             | 364                         | B                    |
| <i>N</i> <sup>4</sup> -ciclopropil- <i>N</i> <sup>2</sup> -(1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1 <i>H</i> -indol-6-il)furo[3,2- <i>d</i> ]pirimidin-2,4-diamina (preparada usando <b>N</b> a partir de 6-nitro-1 <i>H</i> -indol [Matrix], <b>I</b> y <b>B</b> con la Preparación Nro A.1)                                                                                                                                                           |  | J.1.3       | 1,94 (h)                             | 306                         | B                    |
| <i>N</i> <sup>4</sup> -Ciclopropil- <i>N</i> <sup>4</sup> -metil- <i>N</i> <sup>2</sup> -(3-metil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1 <i>H</i> -indazol-6-il)furo[3,2- <i>d</i> ]pirimidin-2,4-diamina (preparada usando <b>A</b> a partir de 2,4-diclorofuro[3,2-                                                                                                                                                                                  |  | J.1.4       | 1,99 (h)                             | 335                         | B                    |

| Amina                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Producto                                                                            | Ejemplo Nro | R <sub>t</sub> min (Tabla 2, Método) | m/z ESI+ (M+H) <sup>+</sup> | Syk IC <sub>50</sub> |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------|--------------------------------------|-----------------------------|----------------------|
| d]pirimidina [ArkPharm] con N-metilciclopropanamina [J&W PharmLab] y <b>B</b> con el Ejemplo 5, Paso C)                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                     |             |                                      |                             |                      |
| N <sup>4</sup> -(3,3-Difluorociclobutil)-N <sup>2</sup> -(3-metil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-indazol-6-il)furo[3,2-d]pirimidin-2,4-diamina (preparada usando <b>A</b> a partir de 2,4-diclorofuro[3,2-d]pirimidina [ArkPharm] con 3,3-difluorociclobutanamina [Synchem], <b>B</b> con el Ejemplo 5, Paso C)                |    | J.1.5       | 1,92 (h)                             | 371                         | B                    |
| N <sup>2</sup> -(3-Metil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-indazol-6-il)-N <sup>4</sup> -(2-(trifluorometil)ciclopropil)furo[3,2-d]pirimidin-2,4-diamina (preparada usando <b>A</b> a partir de 2,4-diclorofuro[3,2-d]pirimidina [ArkPharm] con 2-(trifluorometil)ciclopropanamina [Enamina] y <b>B</b> con el Ejemplo 5, Paso C) |  | J.1.6       | 1,96 (h)                             | 389                         | B                    |
| N <sup>4</sup> -Ciclopropil-N <sup>2</sup> -(3-(piridin-4-il)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-indazol-6-il)furo[3,2-d]pirimidin-2,4-diamina (preparada usando <b>I</b> a partir de la Preparación Nro Z.1 y <b>B</b> con la Preparación Nro A.1)                                                                                |  | J.1.7       | 1,8 (c)                              | 384                         | A                    |

| Amina                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Producto | Ejemplo Nro | R <sub>t</sub> min (Tabla 2, Método) | m/z ESI+ (M+H) <sup>+</sup> | Syk IC <sub>50</sub> |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|-------------|--------------------------------------|-----------------------------|----------------------|
| 6-(4-(Ciclopropilamino)furo[3,2- <i>d</i> ]pirimidin-2-ilamino)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1 <i>H</i> -indazol-3-carbonitrilo (preparado usando <b>I</b> a partir de la Preparación Nro AA.1 y <b>B</b> con la Preparación Nro A.1)                                                                                                                                                 |          | J.1.8       | 2,03 (c)                             | 332                         | A                    |
| <i>N</i> -(3-Metil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1 <i>H</i> -indazol-6-il)-4-(4-((tetrahydro-2 <i>H</i> -tiopiran1,1-dióxido-4-ilamino)metil)piperidin-1-il)furo[3,2- <i>d</i> ]pirimidin-2-amina (preparada usando <b>H</b> a partir de la Preparación Nro P.1 con 4-aminotetrahydro-2 <i>H</i> -tiopiran 1,1-dióxido [Alfa Aesar] y <b>B</b> con el Ejemplo 5, Paso C)               |          | J.1.9       | 1,8 (h)                              | 510                         | B                    |
| <i>N</i> -(3-Metil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1 <i>H</i> -indazol-6-il)-4-(4-((tetrahydro-2 <i>H</i> -piran-4-ilamino)metil)piperidin-1-il)furo[3,2- <i>d</i> ]pirimidin-2-amina (preparada usando <b>H</b> a partir de la Preparación Nro P.1 con tetrahydro-2 <i>H</i> -piran-4-amina y <b>B</b> con el Ejemplo 5, Paso C)                                                        |          | J.1.10      | 1,79 (h)                             | 462                         | B                    |
| <i>N</i> <sup>4</sup> -Ciclopropil- <i>N</i> <sup>4</sup> -metil- <i>N</i> <sup>2</sup> -(3-metil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1 <i>H</i> -indazol-6-il)furo[3,2- <i>d</i> ]pirimidin-2,4-diamina (preparada usando <b>A</b> a partir de 2,4-diclorofuro[3,2- <i>d</i> ]pirimidina [ArkPharm] con <i>N</i> -metilciclopropanamina [J&W PharmLab] y <b>B</b> con el Ejemplo 5, Paso C) |          | J.1.11      | 1,99 (h)                             | 335                         | B                    |

| Amina                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Producto                                                                            | Ejemplo Nro | R <sub>t</sub> min (Tabla 2, Método) | m/z ESI+ (M+H) <sup>+</sup> | Syk IC <sub>50</sub> |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------|--------------------------------------|-----------------------------|----------------------|
| N2-(3-Metil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-indazol-6-il)-N4-(piridin-3-ilmetil)furo[3,2-d]pirimidin-2,4-diamina (preparada usando <b>A</b> a partir de 2,4-diclorofuro[3,2-d]pirimidina [ArkPharm] con piridin-3-ilmetanamina [Alfa Aesar] y <b>B</b> con el Ejemplo 5, Paso C) |    | J.1.12      | 1,71 (h)                             | 372                         | B                    |
| 4-(4-(Aminometil)-4-fluoropiperidin-1-il)-N-(1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-indazol-6-il)furo[3,2-d]pirimidin-2-amina (Preparación Nro T.1)                                                                                                                                     |    | J.1.13      | 1,55 (h)                             | 382                         | C                    |
| 6-(4-(Ciclopropilamino)furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamino)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-indazol-3-il(morfolino)metanona (preparado usando <b>E.2</b> a partir de la Preparación Nro Al.1 con morfolina)                                                                           |  | J.1.14      | 1,52 (c)                             | 420                         | A                    |
| 6-(4-(Ciclopropilamino)furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamino)-N-(2-hidroxi-etil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-indazol-3-carboxamida (preparada usando <b>E.2</b> a partir de la Preparación Nro Al.1 con 2-aminoetanol)                                                              |  | J.1.15      | 1,35 (c)                             | 394                         | B                    |

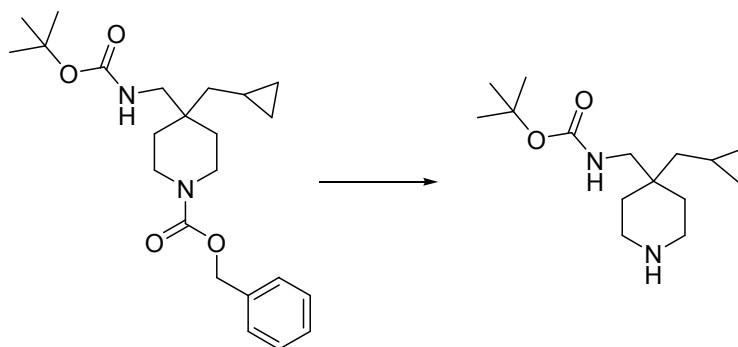
### Procedimiento General K: Eliminación de un grupo Cbz de una amina protegida con N-Cbz

Una mezcla de una amina protegida con N-Cbz (preferentemente 1 equiv) y Pd al 10% sobre carbono (0,05 a 0,30 equiv, preferentemente 0,10 equiv) en un solvente prótico

(como por ejemplo MeOH, EtOH, AcOH, preferentemente EtOH) se agita bajo  $H_2$  a aproximadamente 15 a 100 psi (preferentemente aproximadamente 60 psi) durante aproximadamente 4 a 48 h (preferentemente aproximadamente 4 a 16 h) a temperatura ambiente. La mezcla se filtra a través de Celite® y se concentra al vacío hasta secar bajo presión reducida para dar el compuesto deseado.

#### Ilustración del Procedimiento General K.1:

##### Preparación Nro K.1: (4-(ciclopropilmetil)piperidin-4-il)metilcarbamato de *tert*-butilo



Se agregó Pd/C al 10% (0,159 g, 1,491 mmol) en una porción a una mezcla de 4-((*tert*-butoxicarbonilamino)metil)-4-(ciclopropilmetil)piperidin-1-carboxilato de bencilo (0,60 g, 1,5 mmol, preparado usando **AF** a partir de 4-cianopiperidin-1-carboxilato de bencilo [Oakwood] con (bromometil)ciclopropano, **AE**, **O** con  $Boc_2O$ ) en MeOH (50 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó bajo  $H_2$  a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se filtró y se concentró al vacío para dar (4-(ciclopropilmetil)piperidin-4-il)metilcarbamato de *tert*-butilo (0,40 g, 95%): LC/MS (Tabla 2, Método i)  $R_t$  = 1,59 min; MS  $m/z$ : 269 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

#### Procedimiento General L: Alquilación de un carbamato

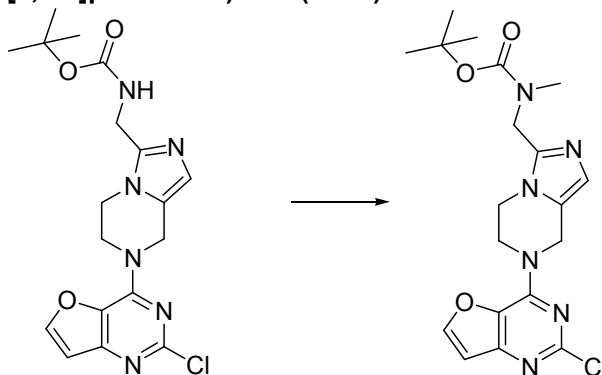
A una solución de un carbamato (preferentemente 1 equiv) en un solvente orgánico (por ejemplo  $Et_2O$ , 1,4-dioxano, DMF o THF, preferentemente THF) a

aproximadamente  $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$  a temperatura ambiente (preferentemente aproximadamente  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ ) se agrega una base (por ejemplo LDA, LiHMDS o NaH, preferentemente NaH, 1 a 5 equiv, preferentemente aproximadamente 2 equiv). La mezcla se agita a aproximadamente  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  durante aproximadamente 5 min a 1h (preferentemente aproximadamente 30 min). Luego se agrega un agente de la alquilación (por ejemplo un haluro, mesilato o tosilato de alquilo, preferentemente un haluro de alquilo, aproximadamente 1 a 5 equiv, preferentemente aproximadamente 2 equiv) a la mezcla se agita a aproximadamente  $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$  a temperatura ambiente (preferentemente aproximadamente  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ ) durante aproximadamente 5 min a 24 h (preferentemente aproximadamente 30 min). La mezcla resultante puede concentrarse al vacío para dar el compuesto deseado. De manera alternativa se agregan un solvente orgánico (como por ejemplo  $\text{Et}_2\text{O}$ , EtOAc o DCM) y agua o  $\text{NH}_4\text{Cl}$  acuoso saturado (preferentemente  $\text{NH}_4\text{Cl}$  acuoso saturado) y las capas se separan. La capa acuosa se extrae con más solvente orgánico y las capas orgánicas combinadas pueden lavarse opcionalmente con salmuera, se seca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro o  $\text{MgSO}_4$ , y luego se decanta o se filtra antes de concentrarse bajo presión reducida para dar el compuesto deseado.



### Ilustración del Procedimiento General L

**Preparación Nro L.1: (7-(2-clorofuro[3,2-*d*]pirimidin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-*a*]pirazin-3-il)metil(metil)carbamato de *tert*-butilo**



Una solución de (7-(2-clorofuro[3,2-*d*]pirimidin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-*a*]pirazin-3-il)metilcarbamato de *tert*-butilo (0,300 g, 0,741 mmol, preparado usando **A** a partir de 2,4-diclorofuro[3,2-*d*]pirimidina [Arkpharm] con la Preparación Nro G.1) en THF (10 mL) se enfrió a aproximadamente 0 °C. Al recipiente se agregó NaH (dispersión en aceite mineral 60 % en peso, 0,036 g, 1,5 mmol) y la mezcla se agitó durante aproximadamente 0,5 h a aproximadamente 0 °C. A la mezcla se agregó MeI (0,21 g, 1,48 mmol) y la mezcla se agitó durante aproximadamente 30 min. Se agregó NH<sub>4</sub>Cl saturado (15 mL) y luego la mezcla se extrajo con EtOAc (3x20 mL). Los extractos orgánicos se combinaron y luego se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y luego se filtró. El material filtrado se concentró bajo presión reducida para dar (7-(2-clorofuro[3,2-*d*]pirimidin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-*a*]pirazin-3-il)metil(metil)carbamato de *tert*-butilo (0,255 g, 82%): LC/MS (Tabla 2, Método **h**) R<sub>t</sub> = 1,93 min; MS *m/z*: 419 (M+H)<sup>+</sup>.

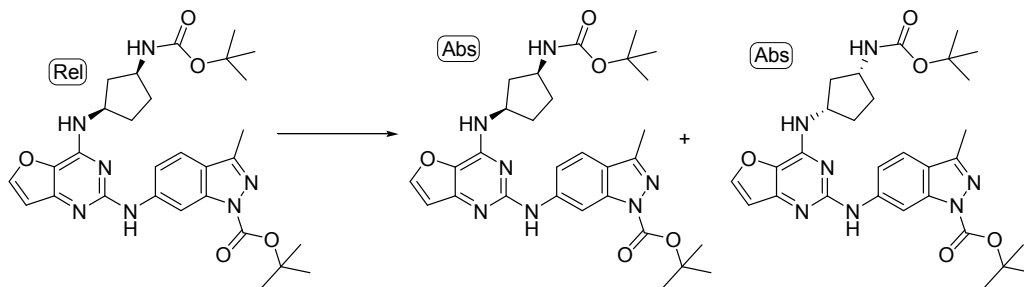
### Procedimiento General M: Purificación quiral

La purificación quiral se realiza usando un sistema como por ejemplo el siguiente: Thar-SFC Prep 80 usando una columna ChiralPak (preferentemente con tamaño de

partícula 5  $\mu$ M) con un recolector de fracciones. El método de detección es un detector de longitud de onda Gilson UV/VIS-151. La estereoquímica absoluta de los compuestos purificados se asignó arbitrariamente y se ilustra de tal manera. Los compuestos de la invención donde la estereoquímica absoluta se ha determinado usando un material de partida enantioméricamente puro disponible comercialmente, o un intermediario definido estereoquímicamente, o difracción de rayos X se marcan con un asterisco después del número de ejemplo.

### Ilustración del Procedimiento General M

**Preparaciones Nros M.1.1 y M.1.2: 6-(4-((1*R*,3*S*)-3-(*tert*-butoxicarbonilamino)ciclopentilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-3-metil-1*H*-indazol-1-carboxilato de *tert*-butilo y 6-(4-((1*S*,3*R*)-3-(*tert*-butoxicarbonilamino)ciclopentilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-3-metil-1*H*-indazol-1-carboxilato de *tert*-butilo**



Se separó 6-(4-((*cis*)-3-(*tert*-butoxicarbonilamino)ciclopentilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-3-metil-1*H*-indazol-1-carboxilato de *tert*-butilo racémico por SFC quiral (Tabla 3, Método 1) para dar 6-(4-((1*R*,3*S*)-3-(*tert*-butoxicarbonilamino)ciclopentilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-3-metil-1*H*-indazol-1-carboxilato de *tert*-butilo ( $R_t$  = 2,08 min) (0,23 g, 27 %) y 6-(4-((1*S*,3*R*)-3-(*tert*-butoxicarbonilamino)ciclopentilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-3-metil-1*H*-indazol-1-carboxilato de *tert*-butilo ( $R_t$  = 2,69 min) (0,34 g, 35%): LC/MS (Tabla 2, Método h)  $R_t$

= 2,24 min; MS  $m/z$ : 564 (M+H)<sup>+</sup>.

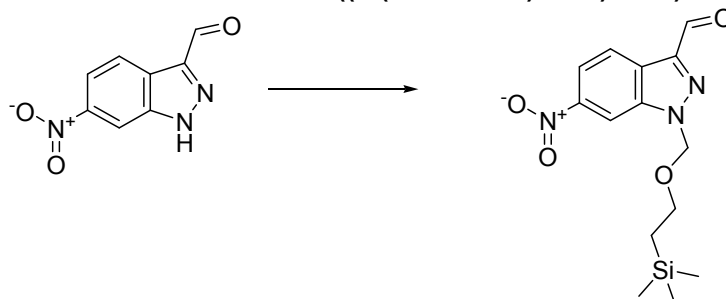
#### **Procedimiento General N: Formación de un *N*-SEM heteroaromático**

A una mezcla de un anillo heteroaromático (1 equiv) a aproximadamente -30 a 25 °C (preferiblemente aproximadamente 0 °C) en un solvente orgánico (como por ejemplo THF, 1,4-dioxano o DMF, preferiblemente DMF) se agrega una base (como por ejemplo NaH, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> o KOH, preferiblemente NaH; 1 a 3 equiv, preferiblemente 1,2 equiv). La mezcla se agita durante aproximadamente 1 a 60 min (preferiblemente aproximadamente 1 a 30 min) a aproximadamente -30 a 25 °C (preferiblemente aproximadamente 0 °C). luego se agregó a la mezcla SEMCl (1 a 3 equiv, preferiblemente 1,5 equiv). La mezcla se agitó a aproximadamente 0 a 30 °C (preferiblemente aproximadamente temperatura ambiente) durante aproximadamente 1 min a 72 h (preferiblemente aproximadamente 1 a 72 h). La mezcla luego fue opcionalmente vertida sobre o diluida con una solución acuosa (como por ejemplo agua, agua helada o una solución acuosa de NH<sub>4</sub>Cl, NaHCO<sub>3</sub>, o NaCl) y se agitó para dar una suspensión. Los sólidos se recogieron opcionalmente mediante filtración y se secó para dar el compuesto deseado. De manera alternativa, la mezcla opcionalmente se concentró al vacío para dar el compuesto final. De manera alternativa, la mezcla se filtró opcionalmente a través de un medio (como por ejemplo gel de sílice o Celite®) que se enjuagó con un solvente apropiado (como por ejemplo EtOAc, 1,4-dioxano, THF, MeCN, DCM, Et<sub>2</sub>O, MeOH, o EtOH) y luego opcionalmente se concentró al vacío para dar un residuo. El residuo o la solución puede particionarse opcionalmente entre agua y un solvente orgánico (como por ejemplo EtOAc, Et<sub>2</sub>O o DCM). La capa orgánica se aisló y puede lavarse opcionalmente en orden indistinto con agua y/o soluciones acuosas que contienen un ácido (como por ejemplo HCl, AcOH o NH<sub>4</sub>Cl) y/o soluciones acuosas que contienen una base (como por ejemplo NaHCO<sub>3</sub>, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>,

NaOH, KOH o  $\text{NH}_4\text{OH}$ ) y/o soluciones acuosas que contienen una sal inorgánica (como por ejemplo  $\text{NaCl}$ ,  $\text{Na}_2\text{SO}_3$  o  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ ). La solución orgánica luego puede secarse opcionalmente con un agente de secado (como por ejemplo  $\text{MgSO}_4$  anhidro o  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtró y se concentró al vacío para dar el compuesto deseado.

### Ilustración del Procedimiento General N

#### Preparación Nro N.1: 3-Metil-6-nitro-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-indazol



A un recipiente se agregó NaH (60% en aceite mineral, 0,473 g, 11,8 mmol) y THF (59,1 mL). La mezcla se enfrió a aproximadamente 0 °C, se agregó 6-Nitro-1*H*-indazol-3-carbaldehído (2,26 g, 11,8 mmol, ChemPacific) en varias porciones menores y la mezcla se agitó a aproximadamente 0 °C durante aproximadamente 20 min. Se agregó por goteo SEMCl (2,30 mL, 13,0 mmol) y la mezcla se agitó a aproximadamente 0 °C durante aproximadamente 10 min y luego se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 72 h. A la mezcla se agregó  $\text{NH}_4\text{Cl}$  acuoso saturado (25 mL) y agua (10 mL). La capa acuosa se separó y se extrajo con DCM (2 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL), se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtró, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (80 g gel de sílice) eluyendo con EtOAc/heptano 10 a 25% para dar 3-metil-6-nitro-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-indazol (1,915 g, 50 %):  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO)  $\delta$  10,24 (s, 1H), 8,94 (d,  $J$  = 1,5 Hz, 1H), 8,36 (dd,  $J$  = 6,5, 2,3 Hz, 1H), 8,31 – 8,13 (m, 1H), 6,08 (s, 2H), 3,58 (s, 2H),

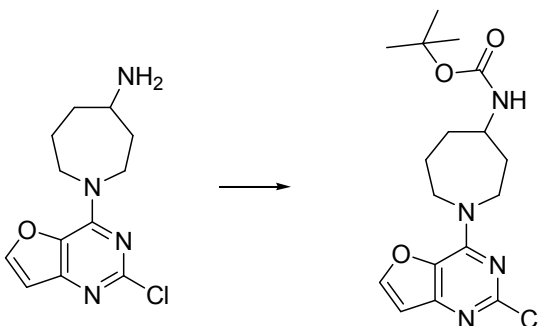
0,83 (s, 2H), -0,12 (s, 9H).

**Procedimiento General O: Formación de un carbamato a partir de una amina y cloroformato o dicarbonato**

A un recipiente cargado con una amina o sal de amina (preferiblemente 1 equiv) se agregó un solvente orgánico (como por ejemplo THF o 1,4-dioxano, preferiblemente THF). La mezcla opcionalmente se enfría a aproximadamente 0 °C seguido por la adición de un cloroformato o dicarbonato (1 a 3 equiv, preferiblemente 1,3 equiv) y una base (como por ejemplo  $K_2CO_3$ ,  $Na_2CO_3$ ,  $NaHCO_3$ , TEA o DIEA, preferiblemente TEA o  $K_2CO_3$ ) (1 a 5 equiv, preferiblemente 1,5 equiv). La mezcla se agitó a aproximadamente 0 a 50 °C (preferiblemente temperatura ambiente) durante aproximadamente 1 a 24 h (preferiblemente aproximadamente 4 h). La mezcla se vertió sobre agua y el producto deseado se extrajo con un solvente orgánico (como por ejemplo DCM o EtOAc). Los extractos combinados se lavaron opcionalmente con agua y/o salmuera, se secó sobre  $Na_2SO_4$  anhidro o  $MgSO_4$ , se filtró o se decantó, y se concentró bajo presión reducida. De manera alternativa, la solución acuosa resultante se acidificó agregando un ácido como por ejemplo  $NH_4Cl$  o HCl acuoso y luego se extrajo con un solvente orgánico (como por ejemplo EtOAc o DCM).

**Ilustración del Procedimiento General O**

**Preparación Nro O.1: 1-(2-clorofuro[3,2-*d*]pirimidin-4-il)azepan-4-ilcarbamato de *tert*-butilo**



Una solución de 1-(2-clorofuro[3,2-*d*]pirimidin-4-il)azepan-4-amina (1,5 g, 5,6 mmol, preparada usando **A** a partir de 2,4-diclorofuro[3,2-*d*]pirimidina [Arkpharm] con azepan-4-ona [Arkpharm], **H** con NH<sub>4</sub>OAc) en THF (30 mL) se agregó a TEA (0,784 mL, 5,62 mmol). Y luego se agregó Boc<sub>2</sub>O (0,818 g, 3,75 mmol) a la solución en una porción. Y luego la mezcla se agitó durante aproximadamente 4 h. La mezcla se vertió sobre agua (30 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró bajo presión reducida para dar 1-(2-clorofuro[3,2-*d*]pirimidin-4-il)azepan-4-ilcarbamato de *tert*-butilo que se usó inmediatamente sin purificación ni cuantificación: LC/MS (Tabla 2, Método **h**) R<sub>t</sub> = 2,01 min; MS *m/z* 367 (M+H)<sup>+</sup>.

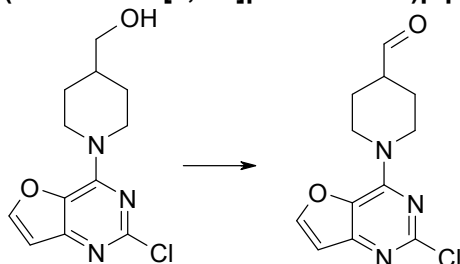
**Procedimiento General P: Oxidación de un alcohol a un aldehído o cetona**

A una solución de un alcohol (preferiblemente 1 equiv) en un solvente orgánico (como por ejemplo DCM o DCE, preferiblemente DCM) se agregó un reactivo oxidante (como por ejemplo periodinano Dess-Martin, dicromato de piridinio o clorocromato de piridinio, preferiblemente periodinano Dess-Martin; 1,0 a 1,5 equiv, preferiblemente 1,2 equiv). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 0,5 a 24 h (preferiblemente aproximadamente 1 a 16 h). La mezcla puede concentrarse opcionalmente al vacío para dar el compuesto deseado. De manera alternativa, la mezcla se filtró opcionalmente a través de un medio (como por ejemplo gel de sílice o Celite<sup>®</sup>) que se enjuagó con un solvente apropiado (como por ejemplo EtOAc, 1,4-dioxano, THF, MeCN, DCM, Et<sub>2</sub>O, MeOH, EtOH) y luego opcionalmente se concentró al vacío para dar un residuo como el compuesto deseado. El residuo o la solución pueden particionarse opcionalmente entre agua y un solvente orgánico (como por ejemplo EtOAc, Et<sub>2</sub>O o DCM). La capa orgánica se aisló y puede lavarse opcionalmente en orden indistinto con agua y/o soluciones acuosas que contienen un

ácido (como por ejemplo HCl, AcOH o  $\text{NH}_4\text{Cl}$ ) y/o soluciones acuosas que contienen una base (como por ejemplo  $\text{NaHCO}_3$ ,  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ , NaOH, KOH o  $\text{NH}_4\text{OH}$ ) y/o soluciones acuosas que contienen una sal inorgánica (como por ejemplo NaCl  $\text{Na}_2\text{SO}_3$  o  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ ). La solución orgánica luego puede secarse opcionalmente con un agente de secado (como por ejemplo  $\text{MgSO}_4$  anhidro o  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtró y se concentró al vacío para dar el compuesto deseado.

#### Ilustración del Procedimiento General P:

##### Preparación Nro P.1: 1-(2-Clorofuro[3,2-*d*]pirimidin-4-il)piperidin-4-carbaldehído



Se cargó un recipiente con (1-(2-clorofuro[3,2-*d*]pirimidin-4-il)piperidin-4-il)metanol (11,2 g, 41,8 mmol, preparado usando **A** a partir de 2,4-diclorofuro[3,2-*d*]pirimidina [Arkpharm], piperidin-4-ilmetanol), DCM (200 mL) y periodinano Dess-Martin (18,6 g, 43,9 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 3 h. La mezcla se diluyó con DCM (100 mL) y se lavó con una solución acuosa de 1 N  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (200 mL). La capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 100 mL). Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ , se filtró, y se evaporó bajo vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna eluyendo con 20-80% EtOAc/heptano (120 g gel de sílice) para dar 1-(2-clorofuro[3,2-*d*]pirimidin-4-il)piperidin-4-carbaldehído (10 g, 90 %): LC/MS (Tabla 2, Método **u**)  $R_t$  = 1,22 min.; MS  $m/z$ : 266 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>.

#### Procedimiento General Q: Eliminación de un grupo Boc a partir de una *N*-Boc amina o heteroaromático y un grupo SEM a partir de un *N'*-SEM heteroaromático

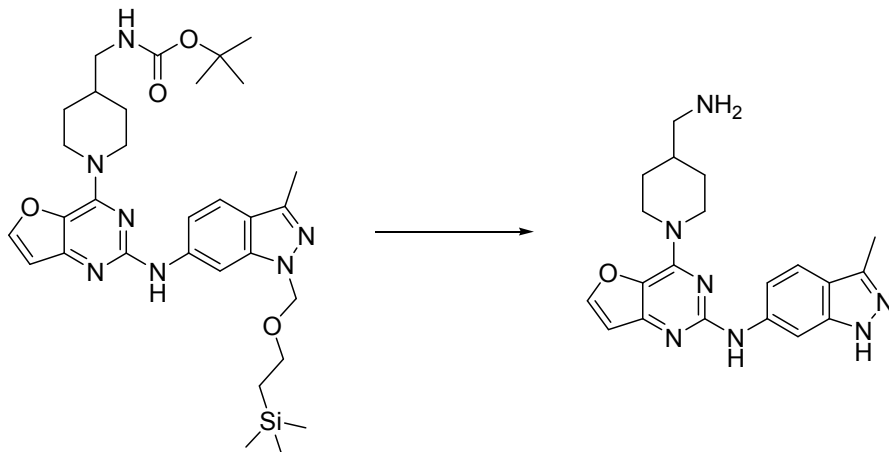
Un ácido (como por ejemplo TFA o HCl, preferiblemente TFA; 5 a 60 equiv, preferiblemente 20 a 50 equiv) se agregó a una solución de un compuesto que contiene una *N*-Boc amina o heteroaromático y un *N'*-SEM heteroaromático (1 equiv) en un solvente orgánico (como por ejemplo DCM) a aproximadamente 25 °C, la mezcla se agitó durante aproximadamente 1 a 48 h (preferiblemente aproximadamente 1 a 24 h) antes de evaporar los solventes bajo presión reducida. El material se disolvió en un solvente orgánico (como por ejemplo MeOH, EtOH, THF o 1,4-dioxano, preferiblemente MeOH o 1,4-dioxano) y luego la mezcla se trató con NH<sub>4</sub>OH concentrado acuoso (30 a 50 equiv, preferiblemente 45 equiv). La mezcla se calienta opcionalmente a aproximadamente 50 a 65 °C (preferiblemente aproximadamente 60 °C) durante aproximadamente 15 min a 2 h (preferiblemente aproximadamente 30 min). La mezcla opcionalmente se concentró al vacío para dar el compuesto deseado. De manera alternativa, el residuo puede purificarse mediante HPLC o cromatografía en columna para dar el compuesto deseado. De manera alternativa, la mezcla se filtró opcionalmente a través de un medio (como por ejemplo gel de sílice o Celite<sup>®</sup>) que se enjuagó con un solvente apropiado (como por ejemplo EtOAc, 1,4-dioxano, THF, MeCN, DCM, Et<sub>2</sub>O, MeOH, o EtOH) y luego opcionalmente se concentró al vacío para dar un residuo. El residuo o la solución puede particionarse opcionalmente entre agua y un solvente orgánico (como por ejemplo EtOAc, Et<sub>2</sub>O o DCM). La capa orgánica se aisló y puede lavarse opcionalmente en orden indistinto con agua y/o soluciones acuosas que contienen un ácido (como por ejemplo HCl, AcOH o NH<sub>4</sub>Cl) y/o soluciones acuosas que contienen una base (como por ejemplo NaHCO<sub>3</sub>, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, NaOH, KOH o NH<sub>4</sub>OH) y/o soluciones acuosas que contienen una sal inorgánica (como por ejemplo NaCl Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> o Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>). La solución orgánica luego puede secarse opcionalmente con un agente de secado (como por ejemplo MgSO<sub>4</sub> anhidro o



(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró al vacío para dar el compuesto deseado.

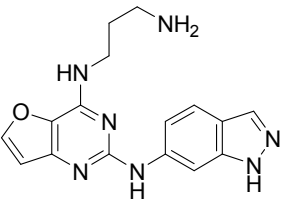
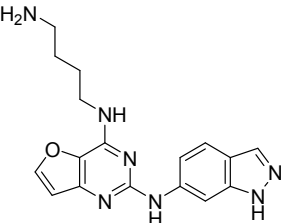
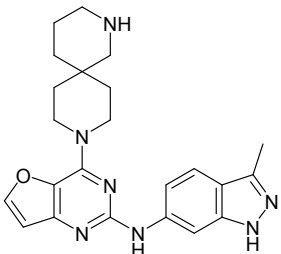
#### Ilustración del Procedimiento General Q:

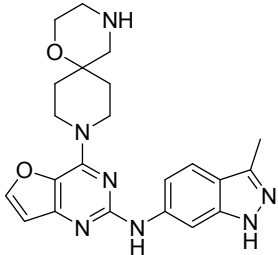
##### Ejemplo Q.1: 4-(4-(Aminometil)piperidin-1-il)-N-(3-metil-1*H*-indazol-6-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-amina



Se disolvió (1-(2-(3-metil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-indazol-6-ilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-4-il)piperidin-4-il)metilcarbamato de *tert*-butilo (0,62 g, 1,0 mmol, preparado usando **A** a partir de 2,4-diclorofuro[3,2-*d*]pirimidina [ArkPharm] con piperidin-4-ilmetilcarbamato de *tert*-butilo y **B** con el Ejemplo Nro 5, Paso C) en DCM (10 mL). Se agregó TFA (10 mL, 130 mmol) y la mezcla resultante se agitó a aproximadamente 30 °C durante aproximadamente 16 h. La mezcla se concentró al vacío para dar un residuo. El residuo se diluyó con MeOH y se agregó NH<sub>4</sub>OH hasta que el pH ~ 9. Los solventes se eliminaron bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa (Tabla 2, Método **w**) para dar 4-(4-(aminometil)piperidin-1-il)-N-(3-metil-1*H*-indazol-6-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-amina (0,2 g, 52%): LC/MS (Tabla 2, Método **h**) R<sub>t</sub> = 1,56 min; MS m/z: 378 (M+H)<sup>+</sup>. Syk IC<sub>50</sub> = A

**Tabla Q.1: Ejemplos para la eliminación en un paso de un grupo protector Boc a partir de un Amina N-Boc protegida y un grupo protector SEM a partir de un Amina N' SEM protegida usando el Procedimiento General Q**

| Diamina <i>N</i> -Boc <i>N'</i> -SEM Protegida                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Producto                                                                            | Ejemplo Nro | R <sub>t</sub> min (Tabla 2, Método) | <i>m/z</i> ESI+ ( <i>M</i> + <i>H</i> ) <sup>+</sup> | Syk IC <sub>50</sub> |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------|--------------------------------------|------------------------------------------------------|----------------------|
| 3-(2-(1-(((trimetilsilil)metoxi)metil)-1 <i>H</i> -indazol-6-ilamino)furo[3,2- <i>d</i> ]pirimidin-4-ilamino)propilcarbamato de <i>tert</i> -butilo (preparado usando <b>A</b> a partir de 2,4-diclorofuro[3,2- <i>d</i> ]pirimidina [ArkPharm] con 3-aminopropilcarbamato de <i>tert</i> -butilo y <b>B</b> con 1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1 <i>H</i> -indazol-6-amina (WO 2010/027500 Intermediario 21, Paso C)) |    | Q.1.1       | 1,42 (h)                             | 324                                                  | B                    |
| 4-(2-(1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1 <i>H</i> -indazol-6-ilamino)furo[3,2- <i>d</i> ]pirimidin-4-ilamino)butilcarbamato de <i>tert</i> -butilo (preparado usando <b>A</b> a partir de 2,4-diclorofuro[3,2- <i>d</i> ]pirimidina [ArkPharm] con 4-aminobutilcarbamato de <i>tert</i> -butilo y <b>B</b> con 1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1 <i>H</i> -indazol-6-amina (WO 2010/027500 Intermediario 21, Paso C))  |   | Q.1.2       | 1,44 (h)                             | 338                                                  | A                    |
| 9-(2-(3-metil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1 <i>H</i> -indazol-6-ilamino)furo[3,2- <i>d</i> ]pirimidin-4-il)-2,9-diazaespiro[5,5]undecan-2-carboxilato de <i>tert</i> -butilo (preparado usando <b>A</b> a partir de 2,4-diclorofuro[3,2- <i>d</i> ]pirimidina [ArkPharm] con 2,9-diazaespiro[5,5]undecan-2-carboxilato de <i>tert</i> -butilo [ASW MedChem] y <b>B</b> con el Ejemplo Nro 5, Paso C)                |  | Q.1.3       | 1,75 (h)                             | 418                                                  | A                    |

| Diamina <i>N</i> -Boc <i>N'</i> -SEM Protegida                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Producto                                                                          | Ejemplo Nro | R <sub>t</sub> min (Tabla 2, Método) | m/z ESI+ (M+H) <sup>+</sup> | Syk IC <sub>50</sub> |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|-------------|--------------------------------------|-----------------------------|----------------------|
| 9-(2-(3-metil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1 <i>H</i> -indazol-6-ilamino)furo[3,2- <i>d</i> ]pirimidin-4-il)-1-oxa-4,9-diazaespiro[5,5]undecan-4-carboxilato de <i>tert</i> -butilo (preparado usando <b>A</b> a partir de 2,4-diclorofuro[3,2- <i>d</i> ]pirimidina [ArkPharm] con 1-oxa-4,9-diazaespiro[5,5]undecan-4-carboxilato de <i>tert</i> -butilo [ArkPharm]) y <b>B</b> (Ejemplo Nro 5, Paso C) |  | Q.1.4       | 1,74 (h)                             | 420                         | A                    |

### Procedimiento General R: Eliminación de un grupo sililo a partir de un O-sililéter

#### Método 1:

A una solución de un O-silil-éter (1 equiv) en un solvente orgánico (como por ejemplo DMF, 1,4-dioxano, o DCM, preferiblemente DCM) se agregó un ácido (como por ejemplo TFA o HCl, 5 a 50 equiv, preferiblemente 30 equiv) y la mezcla se agitó a aproximadamente 0 a 50 °C (preferiblemente aproximadamente 15 a 25 °C) durante aproximadamente 1 a 48 h (preferiblemente aproximadamente 4 a 16 h). De manera alternativa, puede agregarse más ácido (5 a 20 equiv, preferiblemente 10 equiv) y la mezcla se calentó a aproximadamente 30 a 100 °C (preferiblemente aproximadamente 50 a 80 °C) durante aproximadamente 0,5 a 10 h (preferiblemente aproximadamente 1 a 5 h).

#### Método 2:

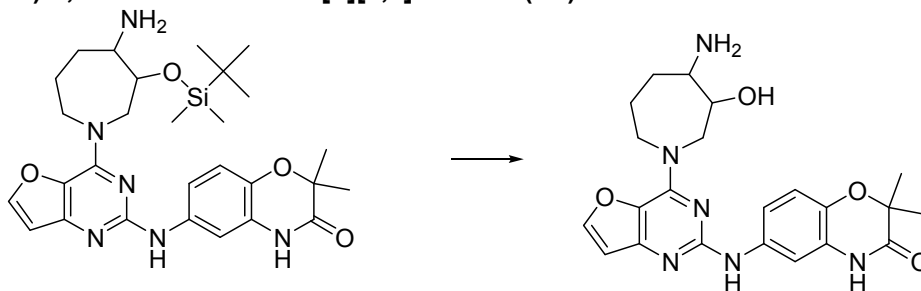
A una solución de un O-sililéter (1 equiv) en un solvente orgánico (como por ejemplo DMF, 1,4-dioxano, o DCM, preferiblemente DMF) se agregó una fuente de fluoruro como por ejemplo HF, TBAF (1 a 10 equiv, preferiblemente 4 equiv), y la mezcla se

agitó a aproximadamente 20 a 110 °C (preferiblemente aproximadamente 25 a 60 °C) durante aproximadamente 1 a 20 h (preferiblemente aproximadamente 2 a 8 h).

En ambos métodos, el compuesto deseado puede aislarse opcionalmente enfriando la mezcla y filtrando el precipitado. De manera alternativa, la mezcla opcionalmente se concentró al vacío para dar el compuesto deseado. De manera alternativa, la mezcla se filtró opcionalmente a través de un medio (como por ejemplo gel de sílice o Celite®) que se enjuagó con un solvente apropiado (como por ejemplo EtOAc, 1,4-dioxano, THF, MeCN, DCM, Et<sub>2</sub>O, MeOH, o EtOH) y luego opcionalmente se concentró al vacío para dar un residuo. El residuo o la solución puede particionarse opcionalmente entre agua y un solvente orgánico (como por ejemplo EtOAc, Et<sub>2</sub>O o DCM). La capa orgánica se aisló y puede lavarse opcionalmente en orden indistinto con agua y/o soluciones acuosas que contienen un ácido (como por ejemplo HCl, AcOH o NH<sub>4</sub>Cl) y/o soluciones acuosas que contienen una base (como por ejemplo NaHCO<sub>3</sub>, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, NaOH, KOH o NH<sub>4</sub>OH) y/o soluciones acuosas que contienen una sal inorgánica (como por ejemplo NaCl, Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> o Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>). La solución orgánica luego puede secarse opcionalmente con un agente de secado (como por ejemplo MgSO<sub>4</sub> anhidro o Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró al vacío para dar el compuesto deseado.

#### Ilustración del Procedimiento General R:

**Ejemplo Nro R.1: 6-(4-(4-Amino-3-hidroxiazepan-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-2,2-dimetil-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona**



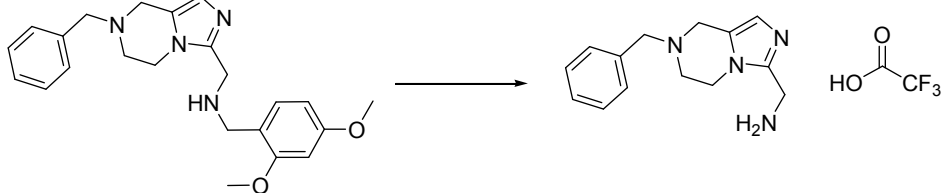
Una mezcla de 6-(4-(4-amino-3-(*tert*-butildimetilsililoxi)azepan-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-2,2-dimetil-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona (0,400 g, 0,724 mmol, preparada usando **F** a partir de la Preparación Nro AH.1, **O** con Boc<sub>2</sub>O, **K**, **A** con 2,4-diclorofuro[3,2-*d*]pirimidina [Arkpharm], **B** con 6-amino-2,2-dimetil-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona [ArkPharm] y **C**) y TBAF (0,378 g, 1,45 mmol) en THF (10 mL) se agitó a aproximadamente 25 °C durante aproximadamente 4 h. La mezcla se concentró y se purificó mediante HPLC preparativa (Tabla 2, Método **t**) para dar 6-(4-(4-amino-3-hidroxiazepan-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-2,2-dimetil-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona (0,11 g, 35%): LC/MS (Tabla 2, Método **h**)  $R_t = 1,69$  min.; MS  $m/z$ : 439 (M+H)<sup>+</sup>. Syk IC<sub>50</sub> = B

**Procedimiento General S: Eliminación de un grupo 2,4-dimetoxibencilo a partir de a *N*-2,4-dimetoxibencilamina**

A un recipiente se agregó a 2,4-dimetoxibencilamina (preferiblemente 1 equiv), un solvente orgánico (como por ejemplo DCM o DCE, preferiblemente DCM) y TFA (aproximadamente en relación 2:1 de solvente orgánico a TFA). Al recipiente se agregó trietilsilano (1 a 5 equiv, preferiblemente 1,2 equiv) y la mezcla se agitó a aproximadamente 25 a 70 °C (preferiblemente aproximadamente 55 °C) durante aproximadamente 1 a 24 h (preferiblemente aproximadamente 6 h). La mezcla se concentró bajo presión reducida para dar el producto deseado. De manera alternativa, la mezcla se concentró bajo presión reducida y se agregó un solvente orgánico (como por ejemplo DCM o EtOAc) y la solución se lavó con agua y/o salmuera. Las capas se separaron y la solución orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro o MgSO<sub>4</sub>, se filtró o se decantó y se concentró bajo presión reducida.

**Ilustración del Procedimiento General S**

**Preparación Nro S.1: 2,2,2-trifluoroacetato de (7-Bencil-5,6,7,8-**

**tetrahidroimidazo[1,5-a]pirazin-3-il)metanamina**

Se cargó un recipiente con 1-(7-bencil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirazin-3-il)-N-(2,4-dimetoxibencil)metanamina (1,0 g, 2,6 mmol, preparada usando **H** a partir de 7-bencil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirazin-3-carbaldehído [WO 03/076427, Preparación 138] con 2,4-dimetoxibencilamina), DCM (20 mL) y TFA (10 mL). A la mezcla se agregó trietilsilano (0,50 mL, 3,1 mmol) y la mezcla se calentó a aproximadamente 55 °C durante aproximadamente 6 h. Los solventes se eliminaron bajo presión reducida para dar 2,2,2-trifluoroacetato de (7-bencil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirazin-3-il)metanamina (1,6 g) como material crudo que se usó directamente sin purificación adicional: LC/MS (Tabla 2, Método **h**)  $R_t$  = 1,65 min; MS  $m/z$ : 243 (M+H)<sup>+</sup>.

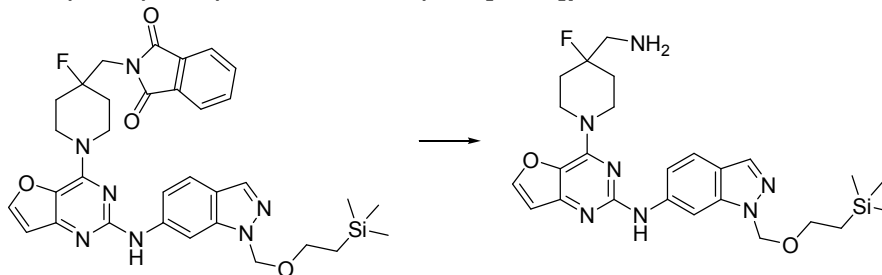
**Procedimiento General T: Hidrólisis de una ftalamida a una amina**

A una solución de una ftalamida (1 equiv) a aproximadamente 0 a 30 °C (preferiblemente temperatura ambiente) en un solvente orgánico (como por ejemplo EtOH, 1,4-dioxano o MeOH, preferiblemente MeOH) se agregó hidrazina o hidrato de hidrazina (1 a 10 equiv, preferiblemente 5 equiv). La mezcla se agitó durante aproximadamente 1 a 24 h (preferiblemente aproximadamente 3 a 8 h) a aproximadamente 25 a 80 °C (preferiblemente aproximadamente 60 a 70 °C). La mezcla luego se concentró opcionalmente al vacío y el residuo opcionalmente se disolvió o suspendió en un solvente orgánico (como por ejemplo EtOAc, DCM, o DCM/MeOH, preferiblemente 10:1 DCM/MeOH) y se filtró. El material filtrado se recogió y se concentró al vacío para dar el compuesto deseado. De manera

alternativa, la mezcla se filtró opcionalmente a través de un medio (como por ejemplo gel de sílice o Celite®) que se enjuagó con un solvente apropiado (como por ejemplo EtOAc, 1,4-dioxano, THF, MeCN, DCM, Et<sub>2</sub>O, MeOH, o EtOH) y luego opcionalmente se concentró al vacío para dar un residuo. El residuo o la solución puede particionarse opcionalmente entre agua y un solvente orgánico (como por ejemplo EtOAc, Et<sub>2</sub>O o DCM). La capa orgánica se aisló y puede lavarse opcionalmente en orden indistinto con agua y/o soluciones acuosas que contienen un ácido (como por ejemplo HCl, AcOH o NH<sub>4</sub>Cl) y/o soluciones acuosas que contienen una base (como por ejemplo NaHCO<sub>3</sub>, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, NaOH, KOH o NH<sub>4</sub>OH) y/o soluciones acuosas que contienen una sal inorgánica (como por ejemplo NaCl, Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> o Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>). La solución orgánica luego puede secarse opcionalmente con un agente de secado (como por ejemplo MgSO<sub>4</sub> anhidro o Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró al vacío para dar el compuesto deseado.

#### Ilustración del Procedimiento General T

##### Preparación Nro T.1: 4-(4-(Aminometil)-4-fluoropiperidin-1-il)-N-(1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-indazol-6-il)furo[3,2-d]pirimidin-2-amina



Una mezcla de 2-((4-fluoro-1-(2-(1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-indazol-6-ilamino)furo[3,2-d]pirimidin-4-il)piperidin-4-il)metil)isoindolin-1,3-diona (0,510 g, 0,795 mmol, preparado usando **W** a partir de la Preparación Nro X.1. **V**, **U** con ftalamida, **G**, **A** con 2,4-diclorofuro[3,2-d]pirimidina [ArkPharm] y **B** con 1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-indazol-6-amina [WO 2010/027500 Intermediario 21, Paso C]) en MeOH (20 mL)

se trató con hidrato de hidrazina (0,190 mL, 2,50 mmol). La mezcla se calentó a aproximadamente 70 °C durante aproximadamente 3 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en DCM/MeOH (10:1) (30 mL) y se agitó durante aproximadamente 30 min. La suspensión resultante se filtró y el material filtrado se concentró al vacío para dar 4-(4-(aminometil)-4-fluoropiperidin-1-il)-*N*-(1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-indazol-6-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-amina (0,41 g, 100%). LC/MS (Tabla 2, Método i)  $R_t$  = 1,60 min; MS  $m/z$  512 (M+H)<sup>+</sup>.

#### **Procedimiento General U: Sustitución de un mesilato con un nucleófilo de amina**

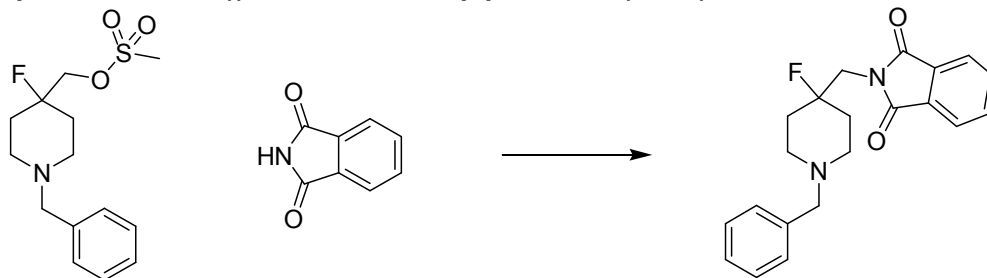
Un recipiente se carga con un mesilato de alquilo (preferiblemente 1 equiv) y un solvente orgánico como por ejemplo DMF, DMA, NMP o DMSO (preferiblemente DMF). Al recipiente se agregan en orden indistinto el nucleófilo de amina (1 a 2 equiv, preferiblemente 1,2 equiv), un catalizador opcional como por ejemplo Bu<sub>4</sub>NI (0,1 a 1 equiv, preferiblemente 0,5 equiv), una base (como por ejemplo LiHMDS, NaH, NaHMDS, NaOt-Bu, KHMDS o KOt-Bu, preferiblemente KOt-Bu); 1 a 5 equiv, preferiblemente 2 equiv). La mezcla se agitó a aproximadamente 10 a 100 °C (preferiblemente aproximadamente 100 °C) durante aproximadamente 1 a 24 h (preferiblemente aproximadamente 8 a 20 h). Opcionalmente, puede agregarse más nucleófilo de amina y/o base (5-300% de la cantidad original utilizada, preferiblemente 10% (0,05 a 3,0 equiv, preferiblemente 0,1 equiv) y la mezcla se agitó a aproximadamente 10 a 100 °C (preferiblemente aproximadamente 100 °C) durante aproximadamente 0,5 a 24 h (preferiblemente aproximadamente 2 h). La mezcla se particionó entre un solvente orgánico como por ejemplo EtOAc o DCM (preferiblemente EtOAc) y agua. Las capas se separaron y la solución orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro o Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró, y se concentró bajo presión reducida.



para dar el compuesto deseado.

#### Ilustración del Procedimiento General U:

##### Preparación U.1: 2-((1-Bencil-4-fluoropiperidin-4-il)metil)isoindolin-1,3-diona



El metansulfonato de (1-bencil-4-fluoropiperidin-4-il)metilo (1,82 g, 6,04 mmol, Preparación Nro V.1) se disolvió en DMF (18 mL) y se agregaron isoindolin-1,3-diona (1,07 g, 7,25 mmol), Bu<sub>4</sub>NI (1,12 g, 3,02 mmol) y KO<sup>t</sup>Bu (1,36 g, 12,1 mmol). La mezcla resultante se agitó a aproximadamente 100 °C durante aproximadamente 12 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se concentró bajo presión reducida. El residuo se diluyó con agua (10 mL) y se extrajo con Et<sub>2</sub>O (3 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 20 mL), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de entre 0 y MeOH al 10%/DCM para dar 2-((1-bencil-4-fluoropiperidin-4-il)metil)isoindolin-1,3-diona (0,8 g, 38%): LC/MS (Tabla 2, Método f) R<sub>t</sub> = 2,21 min; MS *m/z* 353 (M+H)<sup>+</sup>.

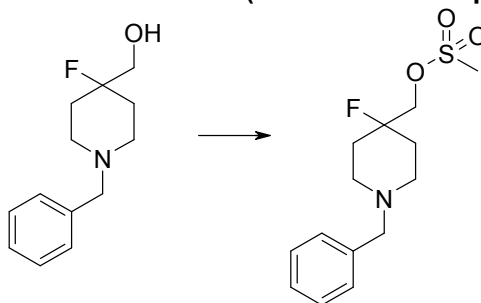
#### Procedimiento General V: Formación de un mesilato a partir de un alcohol

A una solución de un alcohol (preferiblemente 1 equiv) en un solvente orgánico (como por ejemplo DCM) se le agrega, en orden indistinto, una base orgánica (como por ejemplo DBU, TEA o DIEA; 1 a 4 equiv, preferiblemente 2 equiv), un agente mesilante como por ejemplo cloruro de mesilo o anhídrido metansulfónico (1 a 2 equiv preferiblemente 1,1 equiv) y opcionalmente puede utilizarse DMAP (0,1 a 1 equiv). La mezcla se agitó a aproximadamente 0 a 40 °C (preferiblemente temperatura

ambiente). En los casos donde la mezcla se enfríapor debajo de la temperatura ambiente, puede agitarse a esta temperatura durante aproximadamente 1 a 3 h (preferiblemente aproximadamente 2 h) y luego opcionalmente se entibia hasta la temperatura ambiente con agitación durante aproximadamente 8 a 14 h. La mezcla puede concentrarse opcionalmente al vacío para dar el compuesto deseado. De manera alternativa, la mezcla se filtró opcionalmente a través de un medio (como por ejemplo gel de sílice o Celite<sup>®</sup>) que se enjuagó con un solvente apropiado (como por ejemplo EtOAc, 1,4-dioxano, THF, MeCN, DCM, Et<sub>2</sub>O, MeOH, EtOH) y luego opcionalmente se concentró al vacío para dar un residuo como el compuesto deseado. El residuo o la solución pueden particionarse opcionalmente entre agua y un solvente orgánico (como por ejemplo EtOAc, Et<sub>2</sub>O o DCM). La capa orgánica se aisló y puede lavarse opcionalmente en orden indistinto con agua y/o soluciones acuosas que contienen un ácido (como por ejemplo HCl, AcOH o NH<sub>4</sub>Cl) y/o soluciones acuosas que contienen una base (como por ejemplo NaHCO<sub>3</sub>, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, NaOH, KOH o NH<sub>4</sub>OH) y/o soluciones acuosas que contienen una sal inorgánica (como por ejemplo NaCl Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> o Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>). La solución orgánica luego puede secarse opcionalmente con un agente de secado (como por ejemplo MgSO<sub>4</sub> anhidro o Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró al vacío para dar el compuesto deseado.

#### **Ilustración del Procedimiento General V:**

##### **Preparación Nro V.1: metansulfonato de (1-Bencil-4-fluoropiperidin-4-il)metilo**



Se cargó un recipiente con (1-bencil-4-fluoropiperidin-4-il)metanol (3,34 g, 14,9 mmol, preparado usando **W** a partir de la Preparación Nro X.1) y DCM (100 mL). A la mezcla se agregó anhídrido metansulfónico (3,91 g, 22,4 mmol), DBU (6,76 mL, 44,9 mmol) y DMAP (0,183 g, 1,496 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se lavó en forma secuencial con una solución acuosa saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (50 mL) y  $\text{NaHCO}_3$  (50 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró, y se concentró bajo presión reducida. La mezcla resultante se depositó sobre gel de sílice y se purificó mediante cromatografía en columna eluyendo con 2:1 hexanos/EtOAc para dar el metansulfonato de (1-bencil-4-fluoropiperidin-4-il)metilo (4,51 g, 100 %). El material obtenido se usó sin caracterización.

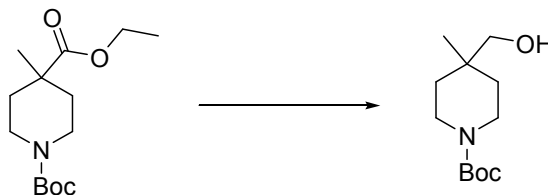
**Procedimiento General W: Reducción de un éster a un alcohol**

Un agente reductor (como por ejemplo LAH, DIBAL-H,  $\text{NaBH}_4$  o  $\text{LiBH}_4$ , preferiblemente DIBAL-H; 1,0 a 3,0 equiv, preferiblemente 1,25 equiv), se agregó ya sea por porciones como un sólido o por goteo como una solución en un solvente orgánico (como por ejemplo THF,  $\text{Et}_2\text{O}$ , EtOH o MeOH, preferiblemente THF) a una solución de un carbonilo compuesto (preferiblemente 1 equiv) en un solvente orgánico (como por ejemplo THF,  $\text{Et}_2\text{O}$ , EtOH o MeOH, preferiblemente MeOH) a aproximadamente -40 a 50 °C (preferiblemente temperatura ambiente). La mezcla se agitó durante aproximadamente 1 a 20 h (preferiblemente aproximadamente 4 a 16 h) antes de agregar agua o una solución salina acuosa (como por ejemplo  $\text{NH}_4\text{Cl}$  o  $\text{NaHCO}_3$ , preferiblemente  $\text{NH}_4\text{Cl}$  acuoso saturado). La mezcla se agitó durante aproximadamente 10 min a 3 h (preferiblemente aproximadamente 20 a 30 min) y luego la solución se particionó con un solvente orgánico (como por ejemplo EtOAc,  $\text{Et}_2\text{O}$  o DCM, preferiblemente  $\text{Et}_2\text{O}$ ). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó

sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro o MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto deseado.

#### Ilustración del Procedimiento General W:

##### Preparación W.1: 4-(hidroximetil)-4-metilpiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo



A una mezcla de 4-etilo 4-metilpiperidin-1,4-dicarboxilato de 1-*tert*-butilo (0,10 g, 0,37 mmol) en THF (10 mL) y etanol (20 mL) se agregó LiBH<sub>4</sub> (0,032 g, 1,5 mmol). La mezcla se agitó durante aproximadamente 8 h a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con agua (20 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 20 mL). Los extractos de EtOAc se combinaron, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, y se concentró al vacío para dar 4-(hidroximetil)-4-metilpiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,067 g, 80%): LC/MS (Tabla 2, Método i) R<sub>t</sub> = 0,29 min; MS m/z: 130 (M-Boc+H)<sup>+</sup>.

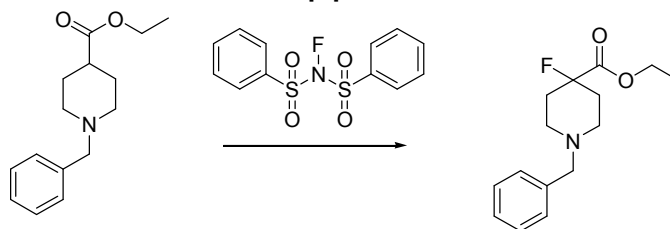
#### Procedimiento General X: Fluoración nucleofílica en la posición $\alpha$ de un éster

Un recipiente se carga con una base (como por ejemplo LDA, LiHMDS, NaHMDS, NaOEt, NaOMe, KOtBu, o NaNH<sub>2</sub>, preferiblemente LDA) (1 a 3 equiv, preferiblemente 1,5 equiv) en un solvente orgánico (como por ejemplo THF, 1,4-dioxano, Et<sub>2</sub>O o DMF, preferiblemente THF). La temperatura de la mezcla se ajusta a aproximadamente -78 a -30 °C (preferiblemente aproximadamente -40 °C) y se agregó lentamente una solución de un éster (preferiblemente 1 equiv) en un solvente orgánico (como por ejemplo 1,4-dioxano, THF, Et<sub>2</sub>O, o DMF preferiblemente THF de manera de mantener la temperatura de la mezcla a lo largo de aproximadamente +/- 10 °C, La mezcla se agitó a aproximadamente -40 a 0 °C (preferiblemente aproximadamente -15 a -10 °C) durante aproximadamente 30 min a 2 h (preferiblemente aproximadamente 1 h), y

luego se enfrió a aproximadamente -78 a -40 °C (preferiblemente aproximadamente -78 °C). A la mezcla se agregó lentamente una solución de *N*-fluoro-*N*-(fenilsulfonyl)bencensulfonamida (1-2 equiv, preferiblemente 1,05 equiv) en un solvente orgánico (como por ejemplo 1,4-dioxano, THF, Et<sub>2</sub>O o DMF, preferiblemente THF) manteniendo la temperatura de la mezcla alrededor de aproximadamente +/- 15 °C, La mezcla resultante se agitó a aproximadamente -78 a 0 °C (preferiblemente aproximadamente -78 °C) durante aproximadamente 30 min a 4 h (preferiblemente aproximadamente 1 h). La mezcla se vertió sobre agua helada y se extrajo con un solvente orgánico (como por ejemplo DCM o EtOAc). Los extractos combinados se lavaron opcionalmente con agua y/o salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro o MgSO<sub>4</sub>, se filtró o se decantó y se concentró bajo presión reducida. El material crudo se purificó opcionalmente mediante cromatografía sobre gel de sílice.

### Ilustración del Procedimiento General X

#### Preparación Nro X.1: 1-bencil-4-fluoropiperidin-4-carboxilato de etilo



Se cargó un recipiente con DIEA (8,64 mL, 60,6 mmol) y THF (100 mL). La mezcla se enfrió a aproximadamente -78 °C seguido por la adición de *n*-BuLi (24,3 mL, 60,6 mmol) a lo largo de aproximadamente 5 min. La mezcla se calentó a aproximadamente 0 °C y se agitó durante aproximadamente 30 min y luego se enfrió a aproximadamente -40 °C, A la mezcla se agregó una solución de 1-bencilpiperidin-4-carboxilato de etilo (10,0 g, 40,4 mmol, Oakwood) en THF (75 mL) a lo largo de aproximadamente 10 min de manera que la solución se mantuvo entre -40 a -30 °C, La mezcla se agitó durante

aproximadamente 1 h a aproximadamente -10 °C antes de enfriarse a aproximadamente -78 °C, se agregó una solución de *N*-fluoro-*N*-(fenilsulfonyl)bencensulfonamida (14,0 g, 44,5 mmol) en THF (75 mL) durante aproximadamente 20 min manteniendo la mezcla entre aproximadamente -65 y -78 °C, La mezcla luego se agitó durante aproximadamente 1 h a aproximadamente -78 °C, La mezcla se vertió sobre un embudo de separación que contiene agua helada (30 mL) y EtOAc (30 mL) se agregó. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 25 mL) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida. La mezcla resultante se adsorbió sobre gel de sílice y se purificó mediante cromatografía flash sobre gel de sílice eluyendo con hexanos/EtOAc (10:1) para dar 1-bencil-4-fluoropiperidin-4-carboxilato de etilo (7,13 g, 66 %): LC/MS (Tabla 2, Método h) R<sub>t</sub> = 2,21 min; MS *m/z*: 266 (M+H)<sup>+</sup>.

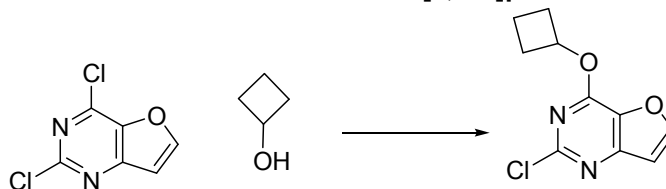
**Procedimiento General Y: Desplazamiento nucleofílico de un halogenuro de arilo con un alcohol**

A una solución de un halogenuro de arilo y un solvente orgánico apropiado (como por ejemplo 1,4-dioxano, DME, *n*-butanol, THF o DMF, preferiblemente 1,4-dioxano) se agregó un alcohol (1 a 10 equiv, preferiblemente 1 a 5 equiv) y una base (como por ejemplo NaH, TEA, DIEA, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, preferiblemente NaH; 1 a 5 equiv, preferiblemente 1 a 1,5 equiv). La mezcla resultante se agitó a aproximadamente 0 a 150 °C (preferiblemente aproximadamente 20 a 80 °C) durante un período de aproximadamente 1 h a 24 h (preferiblemente aproximadamente 4 a 16). La mezcla puede concentrarse opcionalmente al vacío para dar el compuesto deseado. De manera alternativa, la mezcla se filtró opcionalmente a través de un medio (como por ejemplo gel de sílice o Celite®) que se enjuagó con un solvente apropiado (como por

ejemplo EtOAc, 1,4-dioxano, THF, MeCN, DCM, Et<sub>2</sub>O, MeOH, EtOH) y luego opcionalmente se concentró al vacío para dar un residuo como el compuesto deseado. El residuo o la solución puede particionarse opcionalmente entre agua y un solvente orgánico (como por ejemplo EtOAc, Et<sub>2</sub>O o DCM). La capa orgánica se aisló y puede lavarse opcionalmente en orden indistinto con agua y/o soluciones acuosas que contienen un ácido (como por ejemplo HCl, AcOH o NH<sub>4</sub>Cl) y/o soluciones acuosas que contienen una base (como por ejemplo NaHCO<sub>3</sub>, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, NaOH, KOH o NH<sub>4</sub>OH) y/o soluciones acuosas que contienen una sal inorgánica (como por ejemplo NaCl Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> o Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>). La solución orgánica luego puede secarse opcionalmente con un agente de secado (como por ejemplo MgSO<sub>4</sub> anhidro o Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró al vacío para dar el compuesto deseado.

#### Ilustración del Procedimiento General Y

##### Preparación Nro Y.1: 2-Cloro-4-ciclobutoxifuro[3,2-*d*]pirimidina



A un recipiente se agregó ciclobutanol (0,820 mL, 10,5 mmol), 2-cloro-4-ciclobutoxifuro[3,2-*d*]pirimidina (0,400 g, 2,11 mmol, ArkPharm) y 1,4-dioxano (0,1 mL). A la mezcla se agregó NaH (dispersión al 60% en aceite mineral, 0,102 g, 2,54 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se extrajo con DCM (3 x 5 mL) y agua (5 mL). La capa orgánica se secó sobre Mg<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró bajo presión reducida. Se agregó agua (20 mL) al residuo y el precipitado se recogió mediante filtración y se secó en estufa de vacío a aproximadamente 60 °C durante la noche para dar 2-cloro-4-ciclobutoxifuro[3,2-*d*]pirimidina (0,4 g, 91 %): LC/MS (Tabla 2, Método c) R<sub>t</sub> = 2,57 min.; MS *m/z*: 225 (M+H)<sup>+</sup>.

**Procedimiento General Z: Reacción Suzuki de un halogenuro de arilo o heteroarilo con un ácido borónico o boronato de arilo o heteroarilo**

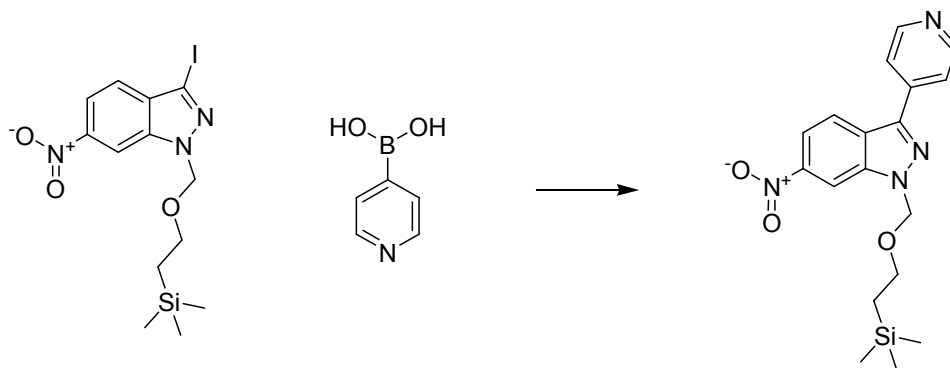
A una mezcla de un halogenuro de arilo (preferiblemente 1 equiv), a ácido borónico o boronato éster (1 a 2 equiv, preferiblemente 1,1 equiv), y una base inorgánica (tal como, KF, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> o Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, preferiblemente Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>) (1,1 a 16 equiv, preferiblemente 2 equiv) en un solvente (como por ejemplo THF, DME, DMF, 1,4-dioxano, DME/agua, 1,4-dioxano/agua, tolueno/EtOH/agua, 1,4-dioxano/EtOH/agua o agua; preferiblemente 1,4-dioxano) se agregó un catalizador de paladio (por ejemplo Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub>, Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, bis(acetato)trifenilfosfinepaladio(II), FibreCat<sup>TM</sup> 1032 ligado con polímero, complejo (1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocene)dicloropaladio(II) con DCM, o Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; preferiblemente Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub>, 0,01 a 0,20 equiv, preferiblemente 0,1 equiv) y se agregó opcionalmente un ligando (por ejemplo triciclohexilfosfina, tri-*tert*-butilfosfina; preferiblemente triciclohexilfosfina; 0,01-1,0 equiv, preferiblemente 0,16 equiv). La mezcla se calentó a aproximadamente 40 a 120 °C (preferiblemente aproximadamente 85 °C) durante aproximadamente 1 a 24 h (preferiblemente aproximadamente 2 h) térmicamente, o a aproximadamente 100 a 200 °C (preferiblemente aproximadamente 120 °C) durante aproximadamente 5 a 60 min (preferiblemente aproximadamente 20 a 45 min) en un microondas (preferiblemente tiempo de rampa 5 min, potencia máxima 300 Watts, presión máxima 250 psi). La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y se separó usando uno de los siguientes métodos. Método 1. Para reacciones que contiene agua, la mezcla se puede diluir con un solvente orgánico (como por ejemplo DCM o EtOAc). Las capas se separaron, la solución orgánica se lavó opcionalmente con agua y/o salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro o Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró, y el solvente se elimina bajo presión reducida para dar el compuesto deseado. Método 2. La mezcla se concentró bajo presión



reducida y se purificó opcionalmente usando uno o más de los métodos de purificación descritos precedentemente para dar el compuesto deseado. Método 3. El catalizador se eliminó mediante filtración y el material filtrado se concentró bajo presión reducida.

#### Ilustración del Procedimiento General Z:

#### Preparación Nro Z.1: 6-Nitro-3-(piridin-4-il)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-indazol



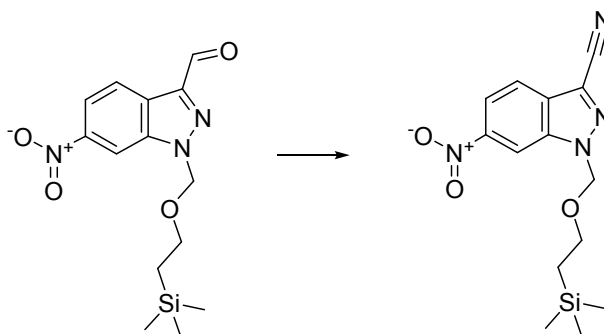
A un vial de microondas se agregó 3-yodo-6-nitro-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-indazol (1,2 g, 2,9 mmol, WO 2010/027500, Intermediario 57, Paso B), ácido piridin-4-borónico (0,704 g, 5,72 mmol), y  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (0,165 g, 0,143 mmol), 1,4-dioxano (25 mL) y una solución acuosa de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (2 M, 6,3 mL, 12,6 mmol). El vial se selló y la mezcla se calentó en un microondas a aproximadamente 120 °C durante aproximadamente 40 min. La mezcla se diluyó con EtOAc (100 mL) y agua (25 mL) y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (15 mL). Los extractos combinados se lavaron con salmuera (20 mL), se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró, y se concentró bajo vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (80 g gel de sílice) eluyendo con EtOAc/heptano 20 a 80% para dar 6-nitro-3-(piridin-4-il)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-indazol (0,893 g, 84%): LC/MS (Tabla 2, Método c)  $R_t$  = 3,02 min.; MS  $m/z$ : 371 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>.

#### Procedimiento General AA: Conversión de un aldehído a un nitrilo

En orden indistinto se cargó un recipiente con un aldehído (1 equiv) en un solvente orgánico como por ejemplo DCM, THF, DMF (preferiblemente DMF), una fuente de amina (1 a 3 equiv, preferiblemente 1 a 1,5 equiv) como por ejemplo clorhidrato de hidroxilamina, amoníaco, ácido hidroxilamin-O-sulfónico (preferiblemente clorhidrato de hidroxilamina), una base (1 a 3 equiv, preferible 1 a 1,5 equiv) como por ejemplo piridina, TEA (preferiblemente TEA) y un agente deshidratador como por ejemplo peróxido de hidrógeno, tetraacetato de plomo, anhídrido acético, 2,2,2-triclorocloruro de acetilo o 2,4,6-tripropil-[1,3,5,2,4,6]trioxatrilfosfinano 2,4,6-trióxido (preferiblemente 2,4,6-tripropil-[1,3,5,2,4,6]trioxatrilfosfinano 2,4,6-trióxido). La mezcla se agitó a aproximadamente 40 a 120 °C (preferiblemente aproximadamente 80 a 110 °C) durante aproximadamente 2 a 15 h (preferiblemente aproximadamente 4 a 8 h). La mezcla se enfría a temperatura ambiente y se filtró opcionalmente a través de un medio (como por ejemplo gel de sílice o Celite®) que se enjuagó con un solvente apropiado (como por ejemplo EtOAc, 1,4-dioxano, THF, MeCN, DCM, Et<sub>2</sub>O, MeOH, EtOH) y luego opcionalmente se concentró al vacío para dar un residuo como el compuesto deseado. El residuo o la solución puede particionarse opcionalmente entre agua y un solvente orgánico (como por ejemplo EtOAc, Et<sub>2</sub>O o DCM). La capa orgánica se aisló y puede lavarse opcionalmente en orden indistinto con agua y/o soluciones acuosas que contienen un ácido (como por ejemplo HCl, AcOH, LiCl o NH<sub>4</sub>Cl) y/o soluciones acuosas que contienen una base (como por ejemplo NaHCO<sub>3</sub>, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, NaOH, KOH o NH<sub>4</sub>OH) y/o soluciones acuosas que contienen una sal inorgánica (como por ejemplo NaCl, Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> o Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>). La solución orgánica luego puede secarse opcionalmente con un agente de secado (como por ejemplo MgSO<sub>4</sub> anhidro o Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró al vacío para dar el compuesto deseado.

**Ilustración del Procedimiento General AA:**

**Preparación Nro AA.1: 6-Nitro-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-indazol-3-carbonitrilo**



6-Nitro-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-indazol-3-carbaldehído (0,2 g, 0,622 mmol, preparado usando **N** a partir de 6-nitro-1*H*-indazol-3-carbaldehído [Chempacific]), clorhidrato de hidroxilamina (0,048 g, 0,68 mmol), y TEA (0,095 mL, 0,68 mmol) se combinaron en DMF (1,24 mL) en un vial sellado. Se agregó 2,4,6-Tripopil-[1,3,5,2,4,6]trioxatrfosfinano 2,4,6-trióxido (50% solución en DMF, 0,400 mL, 0,684 mmol) y la mezcla se calentó a aproximadamente 100 °C durante aproximadamente 6 h. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente. Se agregaron EtOAc (15 mL) y una solución acuosa de NaHCO<sub>3</sub> saturado (5 mL) y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (1 x 5 mL). Los extractos combinados se lavaron con LiCl acuoso 5% (3 x 10 mL). Los extractos combinados se lavaron con salmuera (10 mL), se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó bajo vacío. La muestra se redisolvió en DCM y se cargó en seco sobre gel de sílice (2 mL). El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (25 g gel de sílice) eluyendo con EtOAc/heptano 10 a 25% para dar 6-nitro-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-indazol-3-carbonitrilo (0,132 g, 67 %): <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9,02 (dd, *J* = 1,5, 1,1 Hz, 1H), 8,22 – 8,21 (m, 2H), 6,05 (s, 2H), 3,60 – 3,54 (m, 2H), 0,83 – 0,78 (m, 2H), -0,12 (s, 9H)

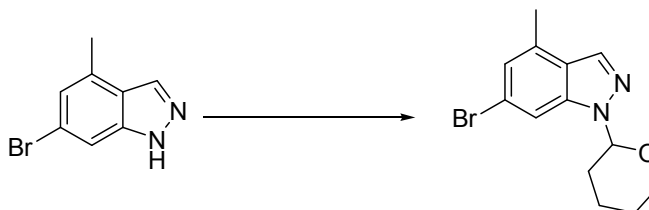
**Procedimiento General AB: Formación de un *N*-THP heteroaromático**

Un heteroaromático (1 equiv) y un ácido orgánico (0,01 a 1 equiv, preferiblemente 0,1

equiv) como por ejemplo *p*-TSA, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, TFA, MsOH, PPTS (preferiblemente *p*-TSA) se disolvieron en un solvente orgánico (como por ejemplo THF, DCM, Et<sub>2</sub>O, tolueno, CHCl<sub>3</sub>, CDCl<sub>3</sub>, EtOAc, o 1,4-dioxano, preferiblemente THF). 3,4-Dihidro-2*H*-piran (1 a 10 equiv, preferiblemente 5 equiv) se agregó y la mezcla se calentó a aproximadamente 30 a 100 °C (preferiblemente aproximadamente 70 °C) durante aproximadamente 1 a 24 h (preferiblemente aproximadamente 6 h). La mezcla opcionalmente se concentró al vacío para dar el compuesto deseado. El residuo o la solución puede particionarse opcionalmente entre agua y un solvente orgánico (como por ejemplo EtOAc, Et<sub>2</sub>O o DCM). La capa orgánica se aisló y puede lavarse opcionalmente en orden indistinto con agua y/o soluciones acuosas que contienen un ácido (como por ejemplo HCl, AcOH o NH<sub>4</sub>Cl) y/o soluciones acuosas que contienen una base (como por ejemplo NaHCO<sub>3</sub>, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, NaOH, KOH o NH<sub>4</sub>OH) y/o soluciones acuosas que contienen una sal inorgánica (como por ejemplo NaCl Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> o Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>). La solución orgánica luego puede secarse opcionalmente con un agente de secado (como por ejemplo MgSO<sub>4</sub> anhidro o Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró al vacío para dar el compuesto deseado.

#### Ilustración del Procedimiento General AB

##### Preparación Nro AB.1: 6-Bromo-4-metil-1-(tetrahidro-2*H*-piran-2-il)-1*H*-indazol



Se disolvieron 6-Bromo-4-metil-1*H*-indazol (1,0 g, 4,7 mmol, J&W PharmLab) y *p*-TSA (0,082 g, 0,47 mmol) en THF (20 mL). 3,4-Dihidro-2*H*-piran (1,99 g, 23,7 mmol) se agregó y la mezcla se calentó a aproximadamente 70 °C durante aproximadamente 6 horas. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía

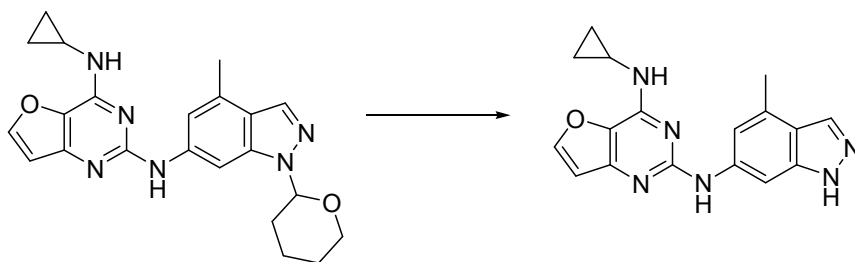
sobre gel de sílice (5:1 hexanos:EtOAc) para dar 6-bromo-4-metil-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-indazol (0,80 g, 41%): LC/MS (Tabla 2, Método **g**)  $R_t$  = 2,28 min; MS  $m/z$ : 295, 297 (M+H)<sup>+</sup>.

**Procedimiento General AC: Eliminación de un grupo THP a partir de un N-THP heteroaromático**

Un N-THP heteroaromático (preferiblemente 1 equiv) se disolvió en un solvente orgánico que contiene un ácido (preferiblemente HCl 4 M en 1,4-dioxano, 5-50 equiv, preferiblemente 17 equiv) y se agitó a temperatura ambiente a aproximadamente 70 °C (preferiblemente aproximadamente 50 °C) durante aproximadamente 0,5 a 10 h (preferiblemente aproximadamente 2 h). La mezcla se concentró bajo presión reducida y opcionalmente se purificó. De manera alternativa, el residuo se disolvió en un solvente orgánico (como por ejemplo DCM o EtOAc) y se lavó con una base acuosa (como por ejemplo NaHCO<sub>3</sub>), agua y/o salmuera. Las capas se separaron y la solución orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro o MgSO<sub>4</sub>, se filtró o se decantó y se concentró bajo presión reducida.

**Ilustración del Procedimiento General AC**

**Ejemplo Nro AC.1: N<sup>4</sup>-Ciclopropil-N<sup>2</sup>-(4-metil-1H-indazol-6-il)furo[3,2-d]pirimidin-2,4-diamina**

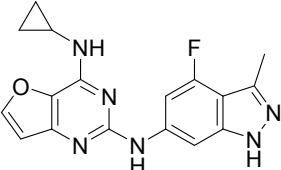


Se cargó un recipiente con N<sup>4</sup>-ciclopropil-N<sup>2</sup>-(4-fluoro-3-metil-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-6-il)furo[3,2-d]pirimidin-2,4-diamina (0,19 g, 0,45 mmol, preparada usando **B** a partir de la Preparación Nro A.1 con la Preparación Nro AN.1) y HCl 4 M

en 1,4-dioxano (2 mL). La mezcla se agitó a aproximadamente 50 °C durante aproximadamente 2 h, se enfrió a temperatura ambiente, se concentró bajo presión reducida y se purificó mediante HPLC de fase reversa (Tabla 2, Método o) para dar *N*<sup>4</sup>-ciclopropil-*N*<sup>2</sup>-(4-metil-1*H*-indazol-6-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diamina (0,030, 20%): LC/MS (Tabla 2, Método h) *R*<sub>t</sub> = 1,85 min; MS *m/z*: 321 (M+H)<sup>+</sup>. Syk IC<sub>50</sub> = A

**Tabla AC.1: Ejemplos preparados a partir de la eliminación de un grupo protector THP a partir de un nitrógeno del arilo usando el Procedimiento General**

**AC**

| Nitrógeno de arilo protegido por <i>N</i> -THP                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Producto                                                                           | Ejemplo Nro | <i>R</i> <sub>t</sub> min (Tabla 2, Método) | <i>m/z</i> ESI+ (M+H) <sup>+</sup> | Syk IC <sub>50</sub> |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|-------------|---------------------------------------------|------------------------------------|----------------------|
| <i>N</i> <sup>4</sup> -Ciclopropil- <i>N</i> <sup>2</sup> -(4-fluoro-3-metil-1-(tetrahydro-2 <i>H</i> -piran-2-il)-1 <i>H</i> -indazol-6-il)furo[3,2- <i>d</i> ]pirimidin-2,4-diamina (preparada usando <b>B</b> a partir de 6-bromo-4-fluoro-3-metil-1-(tetrahydro-2 <i>H</i> -piran-2-il)-1 <i>H</i> -indazol [WO2010027500 Página 193] y difenilmetanimina [Alfa], un y <b>B</b> con 2-cloro- <i>N</i> -ciclopropilfuro[3,2- <i>d</i> ]pirimidin-4-amina |  | AC.1.1      | 1,93 (f)                                    | 339                                | A                    |

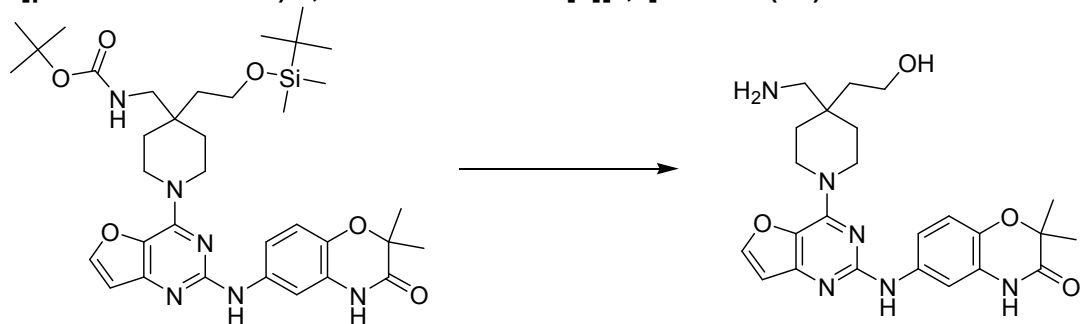
**Procedimiento General AD: Eliminación de un grupo Boc a partir de una N-Boc amina o heteroaromático y un grupo sililo a partir de un O-sililéter**

A una solución de un compuesto que contiene una N-Boc amina o heteroaromático y un O-sililéter en un solvente orgánico como por ejemplo DCM, DMF, THF o 1,4-dioxano (preferiblemente 1,4-dioxano) se agregó un ácido como por ejemplo TFA o HCl (preferiblemente HCl) ( 15 a 60 equiv, preferiblemente 30 a 60 equiv) y la mezcla se agitó a aproximadamente 25 a 80 °C ( preferiblemente aproximadamente 25 a 45 °C). La mezcla puede concentrarse opcionalmente al vacío para dar el compuesto deseado. De manera alternativa, la mezcla se filtró opcionalmente a través de un

medio (como por ejemplo gel de sílice o Celite®) que se enjuagó con un solvente apropiado (como por ejemplo EtOAc, 1,4-dioxano, THF, MeCN, DCM, Et<sub>2</sub>O, MeOH, EtOH) y luego opcionalmente se concentró al vacío para dar un residuo como el compuesto deseado. El residuo o la solución puede particionarse opcionalmente entre agua y un solvente orgánico (como por ejemplo EtOAc, Et<sub>2</sub>O o DCM). La capa orgánica se aisló y puede lavarse opcionalmente en orden indistinto con agua y/o soluciones acuosas que contienen un ácido (como por ejemplo HCl, AcOH o NH<sub>4</sub>Cl) y/o soluciones acuosas que contienen una base (como por ejemplo NaHCO<sub>3</sub>, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, NaOH, KOH o NH<sub>4</sub>OH) y/o soluciones acuosas que contienen una sal inorgánica (como por ejemplo NaCl, Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> o Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>). La solución orgánica luego puede secarse opcionalmente con un agente de secado (como por ejemplo MgSO<sub>4</sub> anhidro o Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró al vacío para dar el compuesto deseado.

#### Ilustración del Procedimiento General AD:

**Ejemplo Nro AD.1:** 6-(4-(4-(Aminometil)-4-(2-hidroxietil)piperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-2,2-dimetil-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona



Se disolvieron 4-(2-(*tert*-butildimetilsililoxi)etil)-1-(2-(2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-6-ilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-4-il)piperidin-4-il)metilcarbamato de *tert*-butilo (0,40 g, 0,587 mmol, preparado usando **AH** a partir de 2-yodoetanol con TBDMSCI, **AF** con 1-bencilpiperidin-4-carbonitrilo [Ryan] con *tert*-butil(2-

yodoetoxi)dimetilsilano, **AE**, **O** con  $\text{Boc}_2\text{O}$ , **G**, **A** con 2,4-diclorofuro[3,2-*d*]pirimidina [ArkPharm] y **B** con 6-amino-2,2-dimetil-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona [Arkpharm]) y una solución acuosa de HCl acuoso (4 M , 7,34 mL, 29,4 mmol) en 1,4-dioxano (15 mL) y se agitó durante aproximadamente 4 h a temperatura ambiente. La mezcla se concentró bajo vacío y el residuo se purificó mediante TLC preparativa (EtOAc/éter de petróleo 1:2) para dar 6-(4-(4-(aminometil)-4-(2-hidroxietil)piperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-2,2-dimetil-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona (0,121 g, 43%): LC/MS (Tabla 2, Método **h**)  $R_t = 1,69$  min.; MS  $m/z$ : 467 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>.  $\text{Syk IC}_{50} = \text{A}$

#### **Procedimiento General AE: Reducción de un nitrilo a una amina**

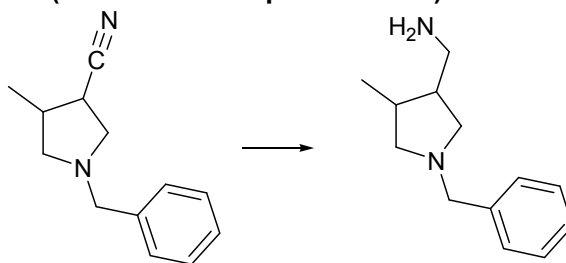
Se cargó un recipiente con un nitrilo y un solvente orgánico como por ejemplo THF, DCM, 1,4-dioxano, MeOH, tolueno (preferiblemente THF), y la mezcla puede opcionalmente enfriarse a aproximadamente 0 a 10 °C, A la mezcla luego se agregó un agente reductor (como por ejemplo LAH, níquel de Raney / $\text{H}_2$ , diborano, tin(II)cloruro de estaño (II) o cloruro de cobalto(II)). Opcionalmente, el agente reductor puede agregarse al solvente seguido por enfriamiento y luego se agregó el nitrilo. En casos donde se usa níquel de Raney/ $\text{H}_2$ , puede agregarse  $\text{NH}_3$  o  $\text{NH}_4\text{OH}$  y puede usarse agua como co-solvente. La mezcla se agitó a aproximadamente 25 a 80 °C (preferiblemente temperatura ambiente) durante aproximadamente 2 a 20 h (preferiblemente aproximadamente 4 a 8 h). La mezcla puede concentrarse opcionalmente al vacío para dar el compuesto deseado. De manera alternativa, la mezcla se filtró opcionalmente a través de un medio (como por ejemplo gel de sílice o Celite<sup>®</sup>) que se enjuagó con un solvente apropiado (como por ejemplo EtOAc, 1,4-dioxano, THF, MeCN, DCM,  $\text{Et}_2\text{O}$ , MeOH, EtOH) y luego opcionalmente se concentró al vacío para dar un residuo como el compuesto deseado. El residuo o la solución puede particionarse opcionalmente entre agua y un solvente orgánico (como por



ejemplo EtOAc, Et<sub>2</sub>O o DCM). La capa orgánica se aisló y puede lavarse opcionalmente en orden indistinto con agua y/o soluciones acuosas que contienen un ácido (como por ejemplo HCl, AcOH o NH<sub>4</sub>Cl) y/o soluciones acuosas que contienen una base (como por ejemplo NaHCO<sub>3</sub>, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, NaOH, KOH o NH<sub>4</sub>OH) y/o soluciones acuosas que contienen una sal inorgánica (como por ejemplo NaCl Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> o Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>). La solución orgánica luego puede secarse opcionalmente con un agente de secado (como por ejemplo MgSO<sub>4</sub> anhidro o Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró al vacío para dar el compuesto deseado.

#### **Ilustración del Procedimiento General AE:**

##### **Preparación Nro AE.1 (1-Bencil-4-metilpirrolidin-3-il)metanamina**



A una mezcla de LAH (0,019 g, 0,499 mmol) en THF (5 mL) se agregó 1-bencil-4-metilpirrolidin-3-carbonitrilo (0,050 g, 0,250 mmol, Tyger) a aproximadamente 0 °C, luego la mezcla resultante se agitó a aproximadamente 25 °C durante aproximadamente 4 h. Se agregaron EtOAc (2 mL) y agua (3 mL) y el precipitado formado se retiró por filtración. El material filtrado se concentró para dar (1-bencil-4-metilpirrolidin-3-il)metanamina (0,05 g, 39 %): LCMS (Tabla 2 , Método I) R<sub>t</sub> = 0,22 min.; MS *m/z*: 205 (M+H)<sup>+</sup>.

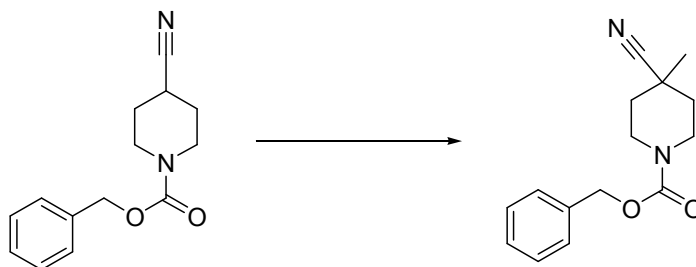
#### **Procedimiento General AF: Alquilación α a un nitrilo**

A base como por ejemplo LiHMDS, NaHMDS, KHMDS, LDA, NaH (1 a 5 equiv, preferiblemente 1,5 equiv) se agregó a un nitrilo compuesto en un solvente orgánico apropiado como por ejemplo THF, 1,4-dioxano, Et<sub>2</sub>O, hexano, DMF, DMA

(preferiblemente THF) a aproximadamente  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  a temperatura ambiente (preferiblemente aproximadamente  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  a  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ ) y se agitó durante 0,5 a 2 h (preferiblemente aproximadamente 1 h). Se agregó un agente de la alquilación (1 a 5 equiv, preferiblemente 1,5 equiv) y la mezcla se agitó durante 30 min a 24 h (preferiblemente aproximadamente 16 h). A la mezclas se agregó una solución salina acuosa (preferiblemente  $\text{NH}_4\text{Cl}$  saturado) y la mezcla se extrajo con un solvente orgánico apropiado como por ejemplo EtOAc, DCM,  $\text{Et}_2\text{O}$  (preferiblemente DCM). La capa orgánica se aisló y puede lavarse opcionalmente en orden indistinto con agua y/o soluciones acuosas que contienen un ácido (como por ejemplo HCl, AcOH o  $\text{NH}_4\text{Cl}$ ) y/o soluciones acuosas que contienen una base (como por ejemplo  $\text{NaHCO}_3$ ,  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ , NaOH, KOH o  $\text{NH}_4\text{OH}$ ) y/o soluciones acuosas que contienen una sal inorgánica (como por ejemplo NaCl  $\text{Na}_2\text{SO}_3$  o  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ ). La solución orgánica luego puede secarse opcionalmente con un agente de secado (como por ejemplo  $\text{MgSO}_4$  anhidro o  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtró y se concentró al vacío para dar el compuesto deseado. De manera alternativa, el residuo obtenido por concentración de los extractos orgánicos puede purificarse mediante HPLC o cromatografía en columna para dar el compuesto deseado.

#### Ilustración del Procedimiento General AF:

##### Preparación Nro AF.1: 4-ciano-4-metilpiperidin-1-carboxilato de bencilo



Se agregó LiHMDS (47,6 mL, 47,6 mmol) por goteo mediante una jeringa a la mezcla

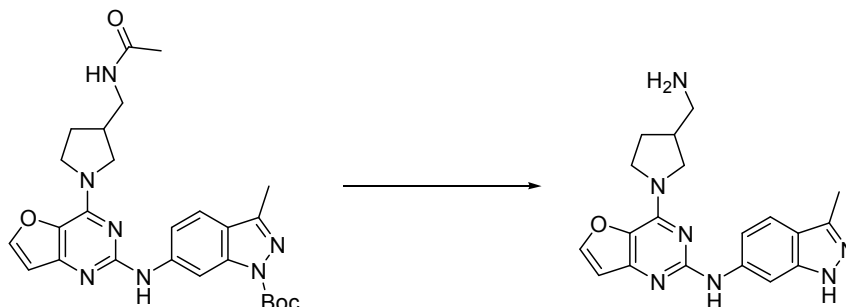
de 4-cianopiperidin-1-carboxilato de bencilo (8,00 g, 31,8 mmol, [Oakwood]) en THF (50 mL) a aproximadamente -78 °C y se agitó durante aproximadamente 1 h. Se agregó por goteo MeI (6,76 g, 47,6 mmol) mediante una jeringa a aproximadamente -78 °C y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La solución se enfrió a 0 °C y se agregó NH<sub>4</sub>Cl acuoso saturado (200 mL). La mezcla se extrajo con DCM (3x300 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se concentró al vacío. La muestra se depositó sobre gel de sílice y se purificó mediante cromatografía en columna eluyendo con éter de petróleo/EtOAc 10:1 para dar 4-ciano-4-metilpiperidin-1-carboxilato de bencilo (6,6 g, 74%): LC/MS (Tabla 2, Método i) R<sub>t</sub> = 2,03 min; MS m/z: 259 (M+H)<sup>+</sup>.

**Procedimiento General AG: Eliminación de un grupo Boc a partir de una N-Boc amina o heteroaromático y un grupo acilo a partir de un N'-acilamina**

A un compuesto que contiene una N-Boc amina o heteroaromático y un N'-acilamina (preferiblemente 1 equiv) se agregan un solvente orgánico (como por ejemplo MeOH o EtOH, preferiblemente MeOH) y un ácido (como por ejemplo TFA o HCl concentrado, preferiblemente HCl concentrado) (preferiblemente en relación 1:1 del solvente a ácido). La mezcla resultante se calentó a aproximadamente 50 a 100 °C (preferiblemente aproximadamente 90 °C) durante aproximadamente 10 a 48 h (preferiblemente aproximadamente 32 h). La mezcla se enfría a temperatura ambiente y el sólido resultante se recogió mediante filtración al vacío y se lavó opcionalmente con agua. El sólido se disolvió opcionalmente en un ácido (como por ejemplo HCl acuoso 1 a 6 M) y se filtró para eliminar cualquier material no disuelto. El material filtrado se neutralizó con la adición de una base (como por ejemplo NaHCO<sub>3</sub>, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, KHCO<sub>3</sub>, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, NH<sub>4</sub>OH o NaOH, preferiblemente NH<sub>4</sub>OH) y el sólido se recogió mediante filtración al vacío.

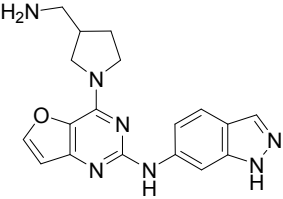
### Ilustración del Procedimiento General AG

#### Ejemplo Nro AG.1: 4-(3-(Aminometil)pirrolidin-1-il)-N-(3-metil-1*H*-indazol-6-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-amina



A una solución de 6-(4-(3-(acetamidometil)pirrolidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-3-metil-1*H*-indazol-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,57 g, 1,1 mmol, preparado usando **E.1** a partir de 3-(aminometil)pirrolidin-1-carboxilato de clorhidrato de *tert*-butilo [Astatech] con cloruro de acetilo, **C**, **A** con 2,4-diclorofuro[3,2-*d*]pirimidina [ArkPharm] y **B** con el Ejemplo Nro 3, Paso B) en MeOH (12 mL) se agregó HCl concentrado (12 mL). La mezcla se agitó durante aproximadamente 32 h a aproximadamente 90 °C, La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, y se formó un precipitado blanco que se recogió mediante filtración al vacío y se lavó con agua. El sólido se disolvió en HCl acuoso caliente 1 M y la suspensión se filtró mientras estaba caliente. Al material filtrado se agregó NH<sub>4</sub>OH acuoso para alcanzar a pH~9, y el precipitado resultante se recogió para dar 4-(3-(aminometil)pirrolidin-1-il)-N-(3-metil-1*H*-indazol-6-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-amina (0,27 g, 61 %): LC/MS (Tabla 2, Método **h**) *R*<sub>t</sub> = 1,61 min; MS *m/z*: 364 (M+H)<sup>+</sup>. Syk IC<sub>50</sub> = A

**Tabla AG.1: Ejemplos de la eliminación de un grupo protector Boc a partir de un anillo heteroaromático *N*-Boc protegido y un grupo acilo a partir de una amina *N'*-acilo protegida usando el Procedimiento General AG**

| Amina                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Producto                                                                          | Ejemplo Nro | R <sub>t</sub> min (Tabla 2, Método) | m/z ESI+ (M+H) <sup>+</sup> | Syk IC <sub>50</sub> |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|-------------|--------------------------------------|-----------------------------|----------------------|
| 6-(4-(3-(acetamidometil)pirrolidin-1-il)furo[3,2- <i>d</i> ]pirimidin-2-ilamino)-1 <i>H</i> -indazol-1-carboxilato de <i>tert</i> -butilo (preparado usando <b>E.1</b> a partir de <i>tert</i> -butilo 3-(aminometil)pirrolidin-1-carboxilato de <i>tert</i> -butilo [Astatech] con cloruro de acetilo, <b>C</b> , <b>A</b> con 2,4-diclorofuro[3,2- <i>d</i> ]pirimidina [ArkPharm] y <b>B</b> con 6-amino-1 <i>H</i> -indazol-1-carboxilato de <i>tert</i> -butilo [Frontier]) |  | AG.1.1      | 1,58 (h)                             | 350                         | B                    |

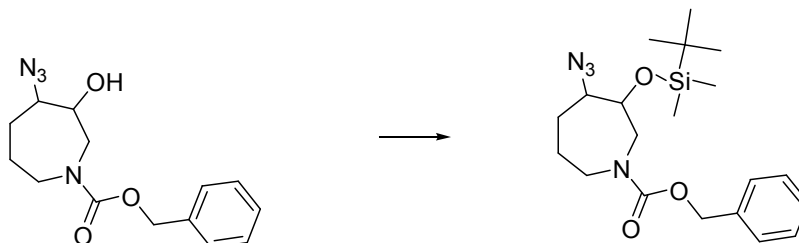
#### Procedimiento General AH: Formación de un O-sililéter

A una mezcla de un alcohol (1 equiv) en un solvente orgánico como por ejemplo DCM, DMF, THF (preferiblemente DMF) se agregó en orden indistinto un agente sililante (1 a 5 equiv, preferiblemente 1,2 equiv) como por ejemplo TMSCl, TESCl, TBDMSCl, TBDMSOTf, hexametildisililamina, (preferiblemente TBDMSCl) una base (1 a 10 equiv, preferiblemente 2,5 equiv) como por ejemplo TEA, 2,6-lutidina o imidazol (preferiblemente TEA) y opcionalmente puede agregarse un aditivo como por ejemplo DMAP ( 0,1 a 0,6 equiv). La mezcla se agitó a aproximadamente 10 a 60 °C (preferiblemente temperatura ambiente) durante aproximadamente 1 a 24 h (preferiblemente aproximadamente 2 a 4 h). La mezcla puede concentrarse opcionalmente al vacío para dar el compuesto deseado. De manera alternativa, la mezcla se filtró opcionalmente a través de un medio (como por ejemplo gel de sílice o Celite<sup>®</sup>) que se enjuagó con un solvente apropiado (como por ejemplo EtOAc, 1,4-dioxano, THF, MeCN, DCM, Et<sub>2</sub>O, MeOH, EtOH) y luego opcionalmente se concentró

al vacío para dar un residuo como el compuesto deseado. El residuo o la solución puede partitionarse opcionalmente entre agua y un solvente orgánico (como por ejemplo EtOAc, Et<sub>2</sub>O o DCM). La capa orgánica se aisló y puede lavarse opcionalmente en orden indistinto con agua y/o soluciones acuosas que contienen un ácido (como por ejemplo HCl, AcOH o NH<sub>4</sub>Cl) y/o soluciones acuosas que contienen una base (como por ejemplo NaHCO<sub>3</sub>, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, NaOH, KOH o NH<sub>4</sub>OH) y/o soluciones acuosas que contienen una sal inorgánica (como por ejemplo NaCl Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> o Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>). La solución orgánica luego puede secarse opcionalmente con un agente de secado (como por ejemplo MgSO<sub>4</sub> anhidro o Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró al vacío para dar el compuesto deseado.

#### Ilustración del Procedimiento General AH:

##### Preparación Nro AH.1: 4-azido-3-(*tert*-butildimetilsililoxi)azepan-1-carboxilato de bencilo



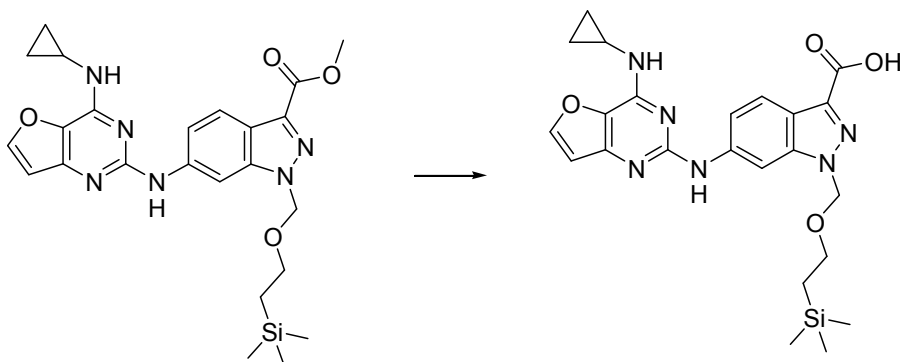
Se agregó por goteo TBDMSOTf (0,010 g, 0,038 mmol) a la mezcla de 4-azido-3-hidroxi-azepan-1-carboxilato de bencilo (0,010 g, 0,034 mmol, WO 2010/114971, Ejemplo 90,5) y TEA (0,0096 mL, 0,069 mmol) en DCM (50 mL). La mezcla se agitó a aproximadamente 25 °C durante aproximadamente 3 h. La mezcla se concentró bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante TLC preparativa (EtOAc/éter de petróleo 1/4) para dar 4-azido-3-(*tert*-butildimetilsililoxi)azepan-1-carboxilato de bencilo (0,005 g, 36 %). El material se usó sin caracterización.

#### Procedimiento General AI: Hidrólisis de un éster a un ácido carboxílico

A un recipiente que contenía un éster (preferiblemente 1 equiv) ya sea puro o en un solvente orgánico (como por ejemplo 1,4-dioxano, MeOH, o THF/MeOH, preferiblemente MeOH) se agregó una base acuosa (como por ejemplo acuoso NaOH o LiOH; 1-10 equiv, preferiblemente 2-6 equiv). La mezcla se agitó a aproximadamente 0 a 100 °C (preferiblemente aproximadamente 25 a 60 °C) durante aproximadamente 1 a 48 h (preferiblemente aproximadamente 4 a 24 h). La mezcla luego se acidificó mediante la adición de una solución acuosa ácida apropiada (como por ejemplo HCl acuoso). La mezcla puede concentrarse opcionalmente al vacío para dar el compuesto deseado como una sal carboxilato. De manera alternativa, la mezcla se filtró opcionalmente a través de un medio (como por ejemplo gel de sílice o Celite®) que se enjuagó con un solvente apropiado (como por ejemplo EtOAc, 1,4-dioxano, THF, MeCN, DCM, Et<sub>2</sub>O, MeOH, EtOH) y luego opcionalmente se concentró al vacío para dar un residuo como el compuesto deseado. El residuo o la solución puede particionarse opcionalmente entre agua y un solvente orgánico (como por ejemplo EtOAc, Et<sub>2</sub>O o DCM). La capa orgánica se aisló y puede lavarse opcionalmente en orden indistinto con agua y/o soluciones acuosas que contienen un ácido (como por ejemplo HCl, AcOH o NH<sub>4</sub>Cl) y/o soluciones acuosas que contienen una base (como por ejemplo NaHCO<sub>3</sub>, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, NaOH, KOH o NH<sub>4</sub>OH) y/o soluciones acuosas que contienen una sal inorgánica (como por ejemplo NaCl Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> o Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>). La solución orgánica luego puede secarse opcionalmente con un agente de secado (como por ejemplo MgSO<sub>4</sub> anhidro o Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró al vacío para dar el compuesto deseado.

#### **Ilustración del Procedimiento General AI:**

**Preparación Nro AI.1: Ácido (6-(4-(Ciclopropilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-indazol-3-carboxílico**



Se agregó 6-(4-(ciclopropilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-indazol-3-carboxilato de metilo (0,839 g, 1,70 mmol, preparado usando **I** a partir de la Preparación Nro 6 y **B** con la Preparación Nro A.1) a MeOH (15,4 mL). Una solución de NaOH (0,102 g, 2,54 mmol) en agua (1,54 mL) se agregó en una porción y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 18 h. La temperatura se elevó a aproximadamente 50 °C, Después de aproximadamente 18 h mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente. Los solventes se eliminaron bajo presión reducida. Se agregaron DCM (30 mL) y agua (5 mL). La capa acuosa se acidificó con una solución acuosa de HCl 1 N (3 mL). El precipitado se recogió mediante filtración al vacío. La capa orgánica se concentró y se combinó con el precipitado sólido. El sólido se disolvió en una mezcla de 6:3:1 DCM/MeOH/ NH<sub>4</sub>OH y se adsorbió sobre gel de sílice (3 g). El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (40 g gel de sílice) eluyendo con 6:3:1 CHCl<sub>3</sub>/MeOH/NH<sub>4</sub>OH concentrado. Los solventes se eliminaron bajo presión reducida. El residuo se recogió en una pequeña cantidad de MeOH y el producto se precipitó mediante la adición de Et<sub>2</sub>O (30 mL). El sólido resultante se recogió mediante filtración al vacío y se secó bajo vacío a 50 °C durante P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> para dar ácido 6-(4-(ciclopropilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-indazol-3-carboxílico (0,463 g, 57%): LC/MS (Tabla 2, Método **c**) R<sub>t</sub> = 2,24 min.; MS



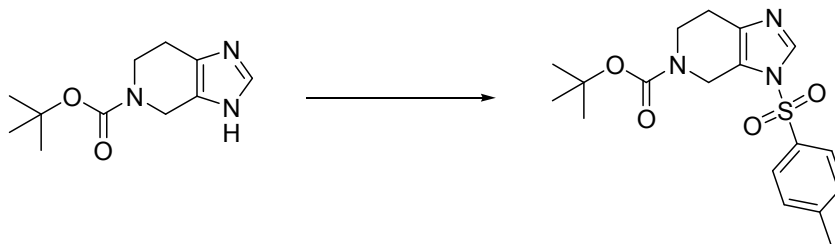
$m/z$ : 481 (M+H)<sup>+</sup>.

### Procedimiento General AJ: Formación de un *N*-Tosilo heteroaromático

Un recipiente enfriado a aproximadamente -78 a 0 °C se carga en orden indistinto con un solvente orgánico (como por ejemplo DMF o THF, preferiblemente DMF) y NaH (dispersión al 60% en aceite mineral, 1-2 equiv, preferiblemente 1,2 equiv) y un heteroarilo compuesto (preferiblemente 1 equiv). La mezcla resultante se agitó a aproximadamente -78 a 0 °C (preferiblemente aproximadamente 0 °C) durante aproximadamente 15 min a 90 min (preferiblemente aproximadamente 30 a 90 min) seguido por la adición de TsCl (1 a 2 equiv, preferiblemente 1,1 equiv). La mezcla se agitó a aproximadamente -78 a 0 °C (preferiblemente aproximadamente 0 a 5 °C) durante aproximadamente 0,5 a 2 h (preferiblemente aproximadamente 1,5 h) y a aproximadamente 0 a 40 °C (preferiblemente temperatura ambiente) durante aproximadamente 0,5 a 5 h (preferiblemente aproximadamente 3 a 5 h). A la mezcla se agregaron un solvente orgánico (como por ejemplo DCM o EtOAc) y agua. Las capas se separaron y la solución orgánica se lavó opcionalmente con agua y/o salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro o MgSO<sub>4</sub>, se filtró o se decantó y se concentró bajo presión reducida.

### Ilustración del Procedimiento General AJ

#### Preparación Nro AJ.1: 3-tosil-6,7-dihidro-3*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-5(4*H*)-carboxilato de *tert*-butilo



Se cargó un recipiente con 6,7-dihidro-3*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-5(4*H*)-carboxilato de

*tert*-butilo (0,44 g, 2,0 mmol, WO2009158394, Ejemplo M-En-1) y DMF (10 mL). La mezcla se enfrió a aproximadamente 0 °C y se agregó NaH (dispersión al 60% en aceite mineral, 0,095 g, 2,4 mmol). La mezcla se agitó a aproximadamente 0 °C durante aproximadamente 20 min seguido por la adición de TsCl (0,41 g, 2,2 mmol). La mezcla resultante se agitó a aproximadamente 0 °C durante aproximadamente 90 min y luego a aproximadamente temperatura ambiente durante aproximadamente 3,5 h. La mezcla se vertió sobre DCM (40 mL) y agua (20 mL) se agregó. Las capas se separaron y la solución orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y se concentró bajo presión reducida. El material crudo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de entre 0 y 50% EtOAc en DCM para dar 3-tosil-6,7-dihidro-3*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-5(4*H*)-carboxilato de *tert*-butilo (0,21 g, 28%): LC/MS (Tabla 2, Método n) R<sub>t</sub> = 2,53 min; MS *m/z*: 378 (M+H)<sup>+</sup>.

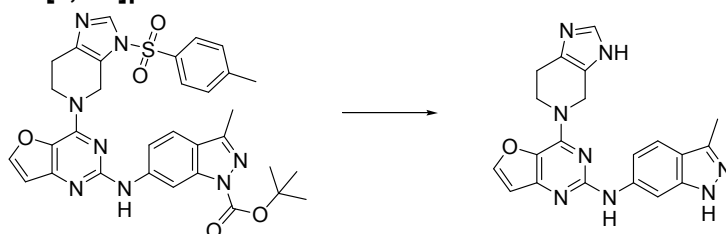
**Procedimiento General AK: Eliminación de un grupo Boc a partir de una N-Boc amina o heteroaromático y un grupo tosilo a partir de un N'-tosilo heteroaromático**

A una solución de un compuesto que contiene un *N*-Boc-amina o heteroaromático y un *N'*-tosil-heteroaromático (preferiblemente 1 equiv) en un solvente orgánico como por ejemplo 1,4-dioxano, THF, o DME, preferiblemente 1,4-dioxano) se agregó una base acuosa como por ejemplo NaOH, KOH, o Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, preferiblemente NaOH (2 a 20 equiv, preferiblemente 3 a 5 equiv). La mezcla se agitó a aproximadamente 25 a 90 °C (preferiblemente aproximadamente 65 °C) durante aproximadamente 1 a 24 h (preferiblemente aproximadamente 4,5 h). La temperatura se ajusta a temperatura ambiente y se agregaron un solvente orgánico (como por ejemplo DCM o EtOAc) y NH<sub>4</sub>Cl acuoso saturado. Las capas se separaron y la solución orgánica se lavó opcionalmente con agua y/o salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro o Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se

filtró o se decantó y se concentró bajo presión reducida. En un caso donde el producto precipitó a partir de el solvente orgánico, este sólido se puede recoger mediante filtración al vacío. De manera alternativa, la mezcla puede ser directamente concentrada bajo presión reducida y purificarse.

### Ilustración del Procedimiento General AK

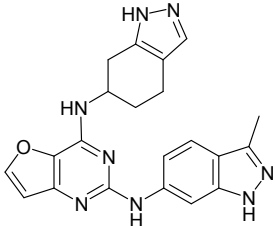
#### Ejemplo Nro AK.1: 4-(6,7-Dihidro-3H-imidazo[4,5-c]piridin-5(4H)-il)-N-(3-metil-1H-indazol-6-il)furo[3,2-d]pirimidin-2-amina



Se cargó un recipiente con 3-metil-6-(4-(3-tosil-6,7-dihidro-3H-imidazo[4,5-c]piridin-5(4H)-il)furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,040 g, 0,062 mmol, preparado usando **C** a partir de la Preparación Nro AJ.1. **A** con 2,4-diclorofuro[3,2-d]pirimidina [ArkPharm] y **B** con el Ejemplo Nro 3, Paso B) y 1,4-dioxano (1,0 mL). A la mezcla se agregó NaOH acuoso 2 N, (0,094 mL, 0,19 mmol) y la mezcla se calentó a aproximadamente 65 °C durante aproximadamente 4,5 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y DCM (10 mL) y NH<sub>4</sub>Cl acuoso saturado (3 mL) se agregaron. Las capas se separaron y un sólido permaneció en la capa acuosa. El sólido se recogió mediante filtración al vacío y se secó durante la noche a aproximadamente 60 °C en un horno de vacío para dar 4-(6,7-dihidro-3H-imidazo[4,5-c]piridin-5(4H)-il)-N-(3-metil-1H-indazol-6-il)furo[3,2-d]pirimidin-2-amina (0,008 g, 33%): LC/MS (Tabla 2, Método c) R<sub>t</sub> = 1,60 min; MS *m/z*: 387 (M+H)<sup>+</sup>. Syk IC<sub>50</sub> = A

**Tabla AK.1: Ejemplos para la eliminación de un grupo Boc a partir de una Amina N-Boc protegida y un grupo tosilo a partir de un anillo heteroaromático N'-tosilo**

**protegido usando el Procedimiento General AK**

| Diamina <i>N</i> -Boc <i>N'</i> -tosilo protegida                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Producto                                                                          | Ejemplo Nro | R <sub>t</sub> min (Tabla 2, Método) | <i>m/z</i> ESI+ (M+H) <sup>+</sup> | Syk IC <sub>50</sub> |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|-------------|--------------------------------------|------------------------------------|----------------------|
| 3-metil-6-(4-(1-tosil-4,5,6,7-tetrahidro-1 <i>H</i> -indazol-6-ilamino)furo[3,2- <i>d</i> ]pirimidin-2-ilamino)-1 <i>H</i> -indazol-1-carboxilato de <i>tert</i> -butilo (preparado usando <b>AJ</b> a partir de 4,5,6,7-tetrahidro-1 <i>H</i> -indazol-6-ilcarbamato de <i>tert</i> -butilo [Ac Pharmtech], <b>C</b> , <b>A</b> con 2,4-diclorofuro[3,2- <i>d</i> ]pirimidina [ArkPharm] y <b>B</b> con el Ejemplo Nro 3, Paso B) |  | AK.1.1      | 1,66 (c)                             | 401                                | B                    |

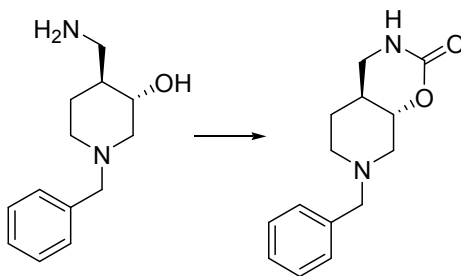
**Procedimiento General AL: Formación de un carbamato cíclico a partir de un aminoalcohol**

A un recipiente que contenía un aminoalcohol (1 equiv) en un solvente orgánico como por ejemplo THF, PhH, DMF, DCM (preferiblemente DMF) se agregó CDI (1 a 2 equiv, preferiblemente 1 equiv). La mezcla se agitó a aproximadamente 25 a 80 °C (preferiblemente aproximadamente 60 a 65 °C) durante aproximadamente 0,5 a 20 h (preferiblemente aproximadamente 0,5 a 2 h). La mezcla puede concentrarse opcionalmente al vacío para dar el compuesto deseado. De manera alternativa, la mezcla se filtró opcionalmente a través de un medio (como por ejemplo gel de sílice o Celite®) que se enjuagó con un solvente apropiado (como por ejemplo EtOAc, 1,4-dioxano, THF, MeCN, DCM, Et<sub>2</sub>O, MeOH, EtOH) y luego opcionalmente se concentró al vacío para dar un residuo como el compuesto deseado. El residuo o la solución puede particionarse opcionalmente entre agua y un solvente orgánico (como por ejemplo EtOAc, Et<sub>2</sub>O o DCM). La capa orgánica se aisló y puede lavarse opcionalmente en orden indistinto con agua y/o soluciones acuosas que contienen un

ácido (como por ejemplo HCl, AcOH o  $\text{NH}_4\text{Cl}$ ) y/o soluciones acuosas que contienen una base (como por ejemplo  $\text{NaHCO}_3$ ,  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ , NaOH, KOH o  $\text{NH}_4\text{OH}$ ) y/o soluciones acuosas que contienen una sal inorgánica (como por ejemplo NaCl  $\text{Na}_2\text{SO}_3$  o  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ ). La solución orgánica luego puede secarse opcionalmente con un agente de secado (como por ejemplo  $\text{MgSO}_4$  anhidro o  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtró y se concentró al vacío para dar el compuesto deseado.

#### Ilustración del Procedimiento General AL:

##### Preparación Nro AL.1: (4a*S*,8a*S*)-7-Benciloctahidro-2*H*-pirido[4,3-*e*][1,3]oxazin-2-ona



En un recipiente, se agregó (3*S*,4*S*)-4-(aminometil)-1-bencilpiperidin-3-ol (1,0 g, 4,5 mmol, Sunshine Labs), DMF (10 mL) y CDI (0,736 g, 4,54 mmol). La mezcla se calentó a aproximadamente 65 °C durante aproximadamente 40 min. A la mezcla se agregó EtOAc (20 mL) y se lavó con agua (3 x 20 mL). Las capas acuosas se combinaron y se extrajo con DCM (2 x 20 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtró y se concentró bajo vacío para dar (4a*S*,8a*S*)-7-benciloctahidro-2*H*-pirido[4,3-*e*][1,3]oxazin-2-ona (0,773 g, 69 %): LC/MS (Tabla 2, Método c)  $R_t$  = 1,11 min.; MS  $m/z$ : 247 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>.

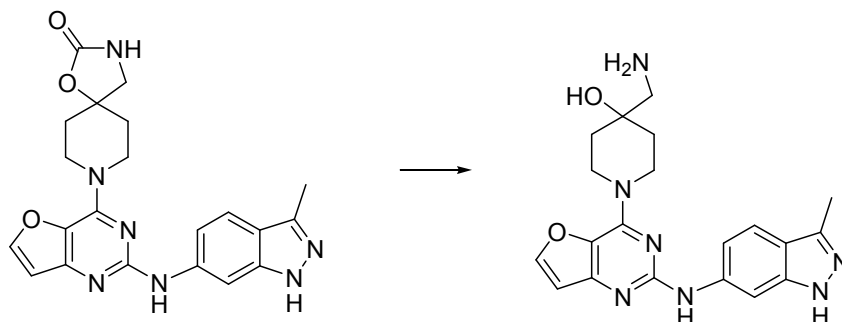
#### Procedimiento General AM: Hidrólisis de un carbamato cíclico a un aminoalcohol

A un recipiente que contenía un carbamato cíclico (preferiblemente 1 equiv) en un solvente orgánico (como por ejemplo 1,4-dioxano, MeOH, o THF/MeOH,

preferiblemente MeOH) se agregó una base acuosa (como por ejemplo NaOH o LiOH acuoso, 5 a 40 equiv, preferiblemente 15 a 25 equiv). La mezcla se agitó a aproximadamente 45 a 150 °C (preferiblemente 75 a 110 °C) durante aproximadamente 0,5 a 20 h (preferiblemente 0,5 a 12 h) ya sea térmicamente o en un microondas durante aproximadamente 0,5 a 2 h (preferiblemente 0,5 a 1 h), preferiblemente en un microondas. La mezcla puede concentrarse opcionalmente al vacío para dar el compuesto deseado. De manera alternativa, la mezcla se filtró opcionalmente a través de un medio (como por ejemplo gel de sílice o Celite®) que se enjuagó con un solvente apropiado (como por ejemplo EtOAc, 1,4-dioxano, THF, MeCN, DCM, Et<sub>2</sub>O, MeOH, EtOH) y luego opcionalmente se concentró al vacío para dar un residuo como el compuesto deseado. El residuo o la solución puede particionarse opcionalmente entre agua y un solvente orgánico (como por ejemplo EtOAc, Et<sub>2</sub>O o DCM). La capa orgánica se aisló y puede lavarse opcionalmente en orden indistinto con agua y/o soluciones acuosas que contienen un ácido (como por ejemplo HCl, AcOH o NH<sub>4</sub>Cl) y/o soluciones acuosas que contienen una base (como por ejemplo NaHCO<sub>3</sub>, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, NaOH, KOH o NH<sub>4</sub>OH) y/o soluciones acuosas que contienen una sal inorgánica (como por ejemplo NaCl Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> o Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>). La solución orgánica luego puede secarse opcionalmente con un agente de secado (como por ejemplo MgSO<sub>4</sub> anhidro o Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró al vacío para dar el compuesto deseado.

#### **Ilustración del Procedimiento General AM:**

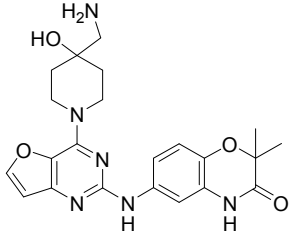
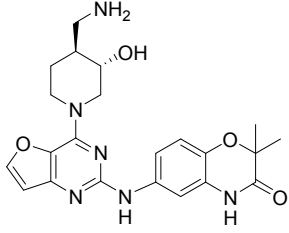
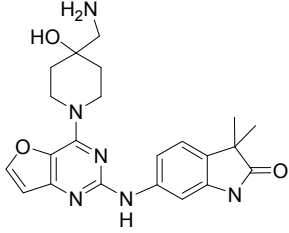
**Ejemplo Nro AM.1: 4-(Aminometil)-1-(2-(3-metil-1*H*-indazol-6-ilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-il)piperidin-4-ol**



A un vial se agregó 8-(2-(3-metil-1*H*-indazol-6-ilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-4-il)-1-oxa-3,8-diazaespiro[4,5]decan-2-ona (0,100 g, 0,238 mmol, preparado usando **A** a partir de 2,4-diclorofuro[3,2-*d*]pirimidina [ArkPharm] con 1-oxa-3,8-diazaespiro[4,5]decan-2-ona [Chembridge], **B** con el Ejemplo Nro 3, Paso B y **C**) en MeOH (3 mL). Y luego se agregó NaOH acuoso (5 M, 0,715 mL, 3,58 mmol) . La mezcla se calentó en un microondas a aproximadamente 100 °C durante aproximadamente 30 min (300 psi de presión máxima, rampa de 2 minutos, 250 vatios máx.). Se agregó NaOH acuoso (5 M, 0,350 mL, 1,75 mmol) . La mezcla se calentó en un microondas a aproximadamente 120 °C durante aproximadamente 40 min (300 psi de presión máxima, rampa de 2 minutos, 250 vatios máx.). La mezcla se filtró y el material filtrado se enfrió sobre hielo y el precipitado formado se recogió por filtración y se secó en un horno de vacío a aproximadamente 75 °C durante aproximadamente 15 h para dar 4-(aminometil)-1-(2-(3-metil-1*H*-indazol-6-ilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-il)piperidin-4-ol (0,07 g, 75%): LC/MS (Tabla 2, Método c)  $R_t = 1,44$  min.; MS  $m/z$ : 394 (M+H)<sup>+</sup>. Syk IC<sub>50</sub> = A

**Tabla AM: Ejemplos preparados por hidrólisis de un carbamato cíclico a un amino-alcohol usando el Procedimiento General AM**

| Carbamato cíclico | Producto | Ejemplo Nro | $R_t$ min (Tabla 2, Método) | $m/z$ ESI+ (M+H) <sup>+</sup> | Syk IC <sub>50</sub> |
|-------------------|----------|-------------|-----------------------------|-------------------------------|----------------------|
|-------------------|----------|-------------|-----------------------------|-------------------------------|----------------------|

| Carbamato cíclico                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Producto                                                                            | Ejemplo Nro | R <sub>t</sub> min (Tabla 2, Método) | m/z ESI+ (M+H) <sup>+</sup> | Syk IC <sub>50</sub> |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------|--------------------------------------|-----------------------------|----------------------|
| 2,2-Dimetil-6-(4-(2-oxo-1-oxa-3,8-diazaespiro[4,5]decan-8-il)furo[3,2- <i>d</i> ]pirimidin-2-ilamino)-2 <i>H</i> -benzo[ <i>b</i> ][1,4]oxazin-3(4 <i>H</i> )-ona (preparada usando <b>A</b> a partir de 2,4-diclorofuro[3,2- <i>d</i> ]pirimidina [ArkPharm] con 1-oxa-3,8-diazaespiro[4,5]decan-2-ona [Chembridge] y <b>B</b> con 6-amino-2,2-dimetil-2 <i>H</i> -benzo[ <i>b</i> ][1,4]oxazin-3(4 <i>H</i> )-ona [ArkPharm])                                                                                                      |    | AM.1.1      | 1,26 (c)                             | 439                         | A                    |
| (4 <i>aS</i> ,8 <i>aS</i> )-7-(2-(2,2-Dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2 <i>H</i> -benzo[ <i>b</i> ][1,4]oxazin-6-ilamino)furo[3,2- <i>d</i> ]pirimidin-4-il)octahidro-2 <i>H</i> -pirido[4,3- <i>e</i> ][1,3]oxazin-2-ona (preparado usando <b>AL</b> a partir de (3 <i>S</i> ,4 <i>S</i> )-4-(aminometil)-1-bencilpiperidin-3-ol [Sunshine Labs], <b>G</b> , <b>A</b> con 2,4-diclorofuro[3,2- <i>d</i> ]pirimidine [ArkPharm] y <b>B</b> con 6-amino-2,2-dimetil-2 <i>H</i> -benzo[ <i>b</i> ][1,4]oxazin-3(4 <i>H</i> )-ona [ArkPharm]) |   | AM.1.2      | 1,22 (c)                             | 439                         | A                    |
| 6-(4-(4-(Aminometil)-4-hidroxipiperidin-1-il)furo[3,2- <i>d</i> ]pirimidin-2-ilamino)-3,3-dimetilindolin-2-ona (preparado usando <b>A</b> a partir de 2,4-diclorofuro[3,2- <i>d</i> ]pirimidina [ArkPharm] con 1-oxa-3,8-diazaespiro[4,5]decan-2-ona [Chembridge] y <b>B</b> con 6-amino-3,3-dimetilindolin-2-ona [Astatech])                                                                                                                                                                                                        |  | AM.1.3      | 1,14 (c)                             | 423                         | A                    |

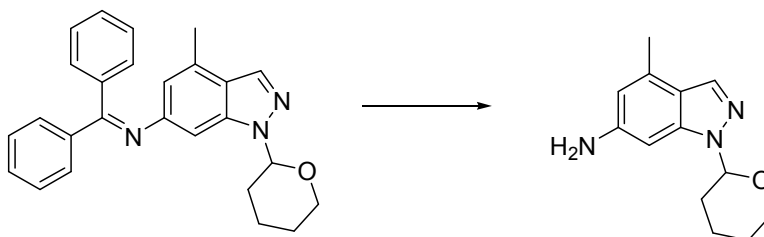


### Procedimiento General AN: Eliminación de una bencilidina a partir de una benzofenona imina

A una benzofenona imina (preferiblemente 1 equiv) en un solvente orgánico (como por ejemplo MeOH o EtOH) se agregó un catalizador de Pd (por ejemplo Pd(OH)<sub>2</sub> sobre C o Pd/C; preferiblemente Pd/C) (0,01 a 0,5 equiv, preferiblemente 0,1 a 0,4 equiv). La mezcla se agitó a aproximadamente 25 a 60 °C (preferiblemente temperatura ambiente) durante aproximadamente 1 a 96 h (preferiblemente aproximadamente 16 h) bajo una atmósfera de H<sub>2</sub> a aproximadamente 10 a 60 psi H<sub>2</sub> (preferiblemente aproximadamente 10 a 20 psi). La mezcla se ajusta a temperatura ambiente y la fuente de H<sub>2</sub> se elimina y el recipiente se carga con N<sub>2</sub>. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de Celite® y el material filtrado se concentró bajo presión reducida para dar el producto deseado.

### Ilustración del Procedimiento General AN

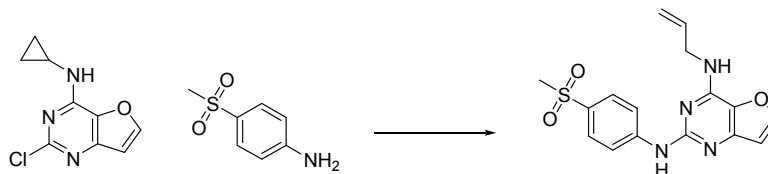
#### Preparación Nro AN.1: 4-Metil-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-6-amina



Una mezcla de *N*-(difenilmetilen)-4-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-6-amina (0,80 g, 2,0 mmol, preparado usando **B** a partir de la Preparación Nro AB.1 con difenilmetanimina [Alfa Aesar]) y Pd/C (0,080 g, 0,752 mmol, 10 % en peso ) en MeOH (10 mL) se agitaron a temperatura ambiente durante aproximadamente 16 h bajo una atmósfera de H<sub>2</sub> . La mezcla se filtró a través de Celite® y la torta de filtrado se lavó con MeOH. El material filtrado se concentró para dar 4-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-6-amina (0,45 g, 74%): LC/MS (Tabla 2, Método h) R<sub>t</sub> = 1,76 min; MS

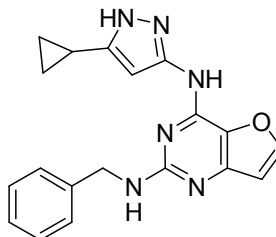
$m/z$ : 232 (M+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo Nro 1: *N*<sup>4</sup>-alil-*N*<sup>2</sup>-(4-(metilsulfonil)fenil)furo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diamina**

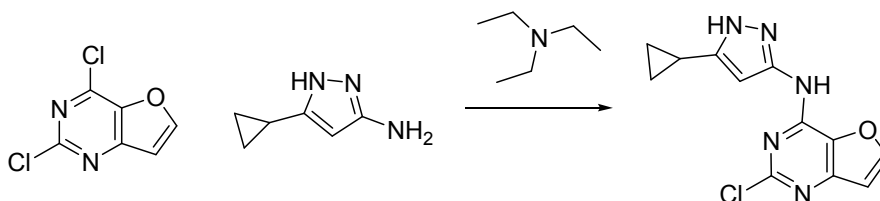


Un vial se cargó con 2-cloro-*N*-ciclopropilfuro[3,2-*d*]pirimidin-4-amina (0,09 g, 0,429 mmol, Preparación Nro 1), 4-(metilsulfonil)anilina (0,077 g, 0,451 mmol, Oakwood), X-Phos (0,020 g, 0,043 mmol), Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub> (0,020 g, 0,021 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,062 g, 0,451 mmol) y *t*-BuOH (3,5 mL). El vial se purgó con argón y se calentó a aproximadamente 100 °C durante la noche. La mezcla se diluyó con CHCl<sub>3</sub> (aproximadamente 10 mL) se pasó a través de a SiCO<sub>3</sub> SPE cartridge y se concentró. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa en fase reversa (Tabla 2, Método a) para dar *N*<sup>4</sup>-alil-*N*<sup>2</sup>-(4-(metilsulfonil)fenil)furo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diamina (0,041 g, 27%): <sup>1</sup>H RMN (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9,53 (s, 1H), 8,11 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 8,02 (m, 3H), 7,72 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H), 6,80 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 6,00 (ddd, *J* = 17,1, 10,2, 5,1 Hz, 1H), 5,22 (dd, *J* = 17,1, 1,6 Hz, 1H), 5,11 (dd, *J* = 10,5, 1,6 Hz, 1H), 4,14 (dd, *J* = 5,1 Hz, 2H), 3,11 (s, 3H). Syk IC<sub>50</sub> = B.

**Ejemplo Nro 2: *N*<sup>2</sup>-Bencil-*N*<sup>4</sup>-(5-ciclopropil-1*H*-pirazol-3-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diamina**

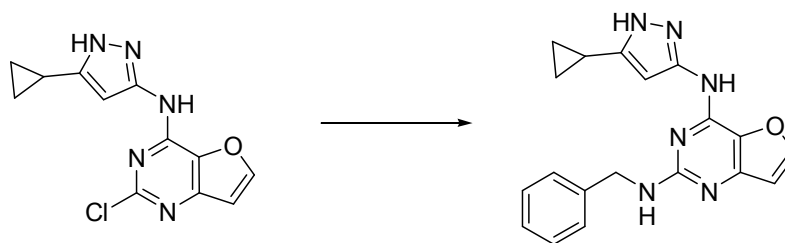


**Paso A: 2-Cloro-*N*-(5-ciclopropil-1*H*-pirazol-3-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-4-amina**



Un recipiente se cargó con 2-cloro-*N*-(5-ciclopropil-1*H*-pirazol-3-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-4-amina, TEA (0,286 g, 2,83 mmol), EtOH (5 mL) y 5-ciclopropil-1*H*-pirazol-3-amina (0,174 g, 1,41 mmol, WO 2007/099323 página 134). La mezcla se agitó a aproximadamente 60 °C durante aproximadamente 18 h y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa en fase reversa para dar 2-cloro-*N*-(5-ciclopropil-1*H*-pirazol-3-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-4-amina (0,042 g, 11%). LC/MS  $R_t$  = 1,31 min; MS  $m/z$  276,4 (M+H)<sup>+</sup>.

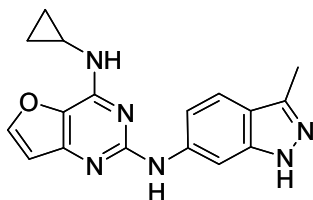
**Paso B: *N*<sup>2</sup>-Bencil-*N*<sup>4</sup>-(5-ciclopropil-1*H*-pirazol-3-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diamina**



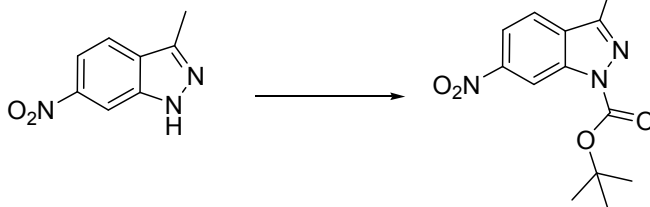
A un vial se agregó 2-cloro-*N*-(5-ciclopropil-1*H*-pirazol-3-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-4-amina (0,20 g, 0,73 mmol), bencilamina (0,79 mL, 7,3 mmol), X-Phos (0,02 g, 0,04 mmol) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,50 g, 3,6 mmol), y Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub> (0,04 g, 0,04 mmol). a el vial se agregó *t*-BuOH (3,6 mL) y el tubo se selló. El tubo se evacuó, se purgó con nitrógeno tres veces y se agitó durante la noche a aproximadamente 100 °C, A la mezcla se agregó más bencilamina (0,79 mL, 7,3 mmol), X-Phos (0,02 g, 0,04 mmol), y Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub> (0,04 g, 0,04 mmol). La mezcla se agitó a aproximadamente 100 °C durante aproximadamente 26 h. La mezcla se filtró, la almohadilla de filtrado se lavó con DCM y luego el solvente se eliminó al vacío. El material crudo se agregó a una columna de gel de sílice y se eluyó

con EtOAc/DCM (50% a 100% gradient) seguido por 2,0 M NH<sub>3</sub> en EtOH/DCM (2 %) para dar *N*<sup>2</sup>-bencil-*N*<sup>4</sup>-(5-ciclopropil-1*H*-pirazol-3-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diamina (0,013 g, 5%). LC/MS R<sub>t</sub> = 1,30 min; MS *m/z* 347,29 (M+H)<sup>+</sup>. Syk IC<sub>50</sub> = B.

**Ejemplo Nro 3: *N*<sup>4</sup>-Ciclopropil-*N*<sup>2</sup>-(3-metil-1*H*-indazol-6-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diamina**



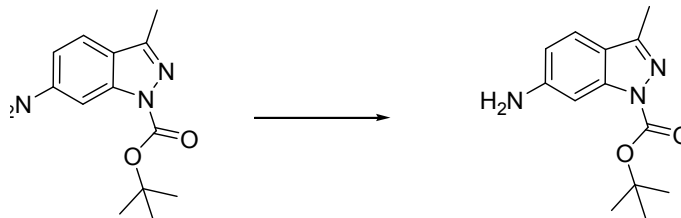
**Paso A: 3-metil-6-nitro-1*H*-indazol-1-carboxilato de *tert*-butilo**



A un recipiente se agregó 3-metil-6-nitro-1*H*-indazol (5,00 g, 28,2 mmol, ArkPharm), TEA (3,93 mL, 28,2 mmol), DMAP (0,345 g, 2,82 mmol) y DCM (282 mL). Se agregó Boc<sub>2</sub>O (6,47 g, 29,6 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 8 d. La mezcla se lavó con HCl 1 N (100 mL) y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con DCM (20 mL). Los extractos combinados se lavaron con salmuera (50 mL), se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y se concentró bajo presión reducida para eliminar la mayor parte del DCM y dejar una suspensión. Se agregó heptano (100 mL) y la mezcla se concentró a aproximadamente 50 mL para eliminar todo el DCM que fuera posible. El precipitado resultante se recogió mediante filtración al vacío y se lavó con heptano (15 mL) para dar 3-metil-6-nitro-1*H*-indazol-1-carboxilato de *tert*-butilo (7,4 g, 95%): LC/MS (Tabla 2, Método c) R<sub>t</sub> = 2,62 min.; MS *m/z*: 278 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,82 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 8,18 (dd, *J*

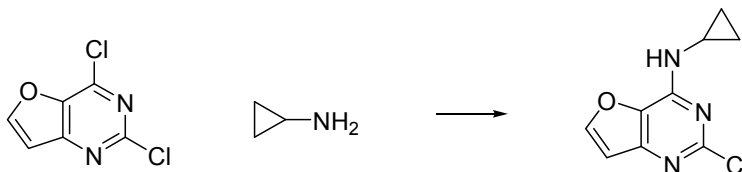
= 8,7, 2,0 Hz, 1H), 8,12 – 8,08 (m, 1H), 2,58 (s, 3H), 1,65 (s, 9H).

**Paso B: 6-amino-3-metil-1*H*-indazol-1-carboxilato de *tert*-butilo**



Se disolvió 3-metil-6-nitro-1*H*-indazol-1-carboxilato de *tert*-butilo (7,40 g, 26,7 mmol) en EtOH (534 mL). A la solución se agregó Pd/C (10 % en peso, 1,42 g, 1,33 mmol). La mezcla se purgó con H<sub>2</sub>, y se colocó bajo una atmósfera de H<sub>2</sub> a presión atmosférica a temperatura ambiente durante aproximadamente 6 h. La mezcla se filtró a través de Celite® y se lavó con MeOH. Los solventes se eliminaron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (120 g gel de sílice) eluyendo con 20-80% EtOAc/heptano para dar un sólido. El sólido se redisolvió en DCM (20 mL) y se agregó heptano (50 mL). La mezcla se concentró para eliminar el DCM.. El precipitado resultante se recogió mediante filtración al vacío y se lavó con heptano (20 mL) para dar 6-amino-3-metil-1*H*-indazol-1-carboxilato de *tert*-butilo (4,57 g, 69%): LCMS (Tabla 2, Método c) R<sub>t</sub> = 1,81 min.; MS *m/z*: 248 (M+H)<sup>+</sup>, <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7,36 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,14 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 6,59 (dd, *J* = 8,5, 1,9 Hz, 1H), 5,71 (d, *J* = 19,5 Hz, 2H), 2,33 (s, 3H), 1,58 (s, 9H).

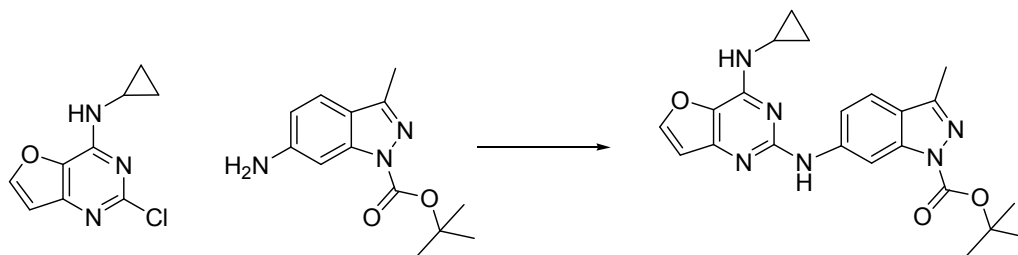
**Paso C: 2-Cloro-*N*-ciclopropilfuro[3,2-*d*]pirimidin-4-amina**



Se agitó 2,4-Diclorofuro[3,2-*d*]pirimidina (30 g, 159 mmol, ArkPharm) en 1,4-dioxano (330 mL). Se agregaron TEA (26,5 mL, 190 mmol) y ciclopropilamina (12,2 mL, 175

mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se diluyó con EtOAc (500 mL) y se lavó con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado (400 mL). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 150 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se secó con MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtró, y se concentró al vacío. El residuo se suspendió en agua (400 mL) y se dejó agitar a temperatura ambiente durante aproximadamente 1 h. La suspensión se filtró y el sólido se secó en un horno de vacío a aproximadamente 70 °C durante la noche para dar 2-cloro-*N*-ciclopropilfuro[3,2-*d*]pirimidin-4-amina (31,9 g, 96%); LC/MS (Tabla 2, Método **c**) *R*<sub>t</sub> = 1,58 min.; MS *m/z*: 210 (M+H)<sup>+</sup>, <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,77 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 6,79 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 5,57 – 5,50 (m, 1H), 3,12 – 3,01 (m, 1H), 1,02 – 0,88 (m, 2H), 0,77 – 0,65 (m, 2H).

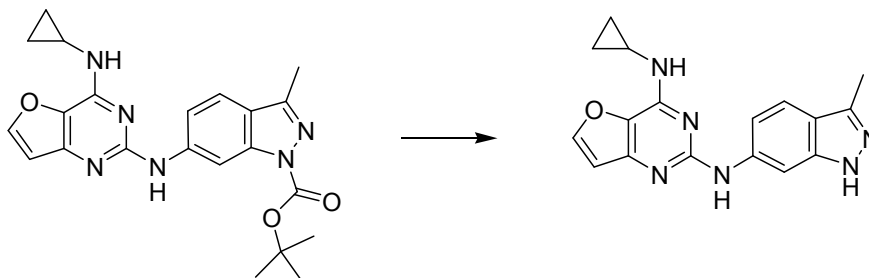
**Paso D: 6-(4-(ciclopropilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-3-metil-1*H*-indazol-1-carboxilato de *tert*-butilo**



En un recipiente, se combinaron RuPhos (3,63 g, 7,79 mmol) y Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub> (3,56 g, 3,89 mmol) en *t*-AmOH (100 mL). La mezcla se desgasificó burbujeando N<sub>2</sub> en la solución. La mezcla se calentó a aproximadamente 60 °C durante aproximadamente 30 min. Y luego se agregaron Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (38,3 g, 117 mmol), 6-amino-3-metil-1*H*-indazol-1-carboxilato de *tert*-butilo (16,0 g, 64,9 mmol), y 2-cloro-*N*-ciclopropilfuro[3,2-*d*]pirimidin-4-amina (13,6 g, 64,9 mmol) en una porción. A la mezcla se agregó *t*-AmOH (200 mL) y la mezcla se colocó bajo vacío, se purgó con N<sub>2</sub>, y luego se agitó a aproximadamente 75 °C durante aproximadamente 15 h. La mezcla se filtró a través de un tapón de Celite<sup>®</sup>. El material filtrado se concentró y se redisolvió en DCM (50

mL). La mezcla se purificó mediante cromatografía en columna (0-2,5% MeOH en DCM over 30 min en 330 g gel de sílice) para dar un sólido. El sólido se disolvió en DCM (20 mL) y luego de aproximadamente 10 min a temperatura ambiente, se formó un precipitado espeso que se recogió por filtración. El sólido se lavó con DCM (25 mL) y se secó en un horno de vacío a aproximadamente 70 °C durante aproximadamente 12 h para dar 6-(4-(ciclopropilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-3-metil-1*H*-indazol-1-carboxilato de *tert*-butilo (12,5 g, 46%); LC/MS (Tabla 2, Método **c**)  $R_t = 2,29$  min.; MS  $m/z$ : 421 ( $M+H$ )<sup>+</sup>, <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8,76 (s, 1H), 7,64 (d,  $J = 2,1$  Hz, 1H), 7,50 (d,  $J = 8,6$  Hz, 1H), 7,42 (dd,  $J = 8,6, 1,8$  Hz, 1H), 7,26 (s, 1H), 6,67 (d,  $J = 2,1$  Hz, 1H), 5,29 (s, 1H), 3,20 – 3,12 (m, 1H), 2,55 (s, 3H), 1,72 (s, 9H), 0,99 – 0,91 (m, 2H), 0,71 – 0,64 (m, 2H).

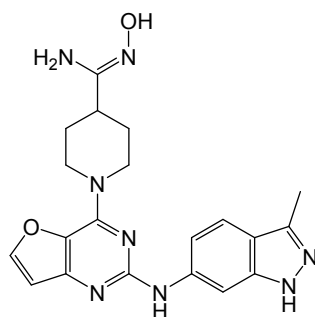
**Paso E: *N*<sup>4</sup>-Ciclopropil-*N*<sup>2</sup>-(3-metil-1*H*-indazol-6-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diamina**



A un recipiente se agregó 6-(4-(ciclopropilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-3-metil-1*H*-indazol-1-carboxilato de *tert*-butilo (12,5 g, 29,7 mmol), DCM (270 mL) y TFA (45,8 mL, 595 mmol). La mezcla se agitó durante aproximadamente 4 h. La mezcla se concentró y el residuo se disolvió en MeOH (100 mL). La solución resultante se agregó a NaHCO<sub>3</sub> acuoso en agitación (10 % en peso, 1000 mL) y la mezcla se dejó agitar durante aproximadamente 1 h. La suspensión resultante se filtró. Al sólido se agregó de agua caliente (60 °C, 1000 mL) y la mezcla se agitó durante aproximadamente 45 min y luego se filtró. El sólido luego se agregó a una mezcla de DCM (270 mL) y

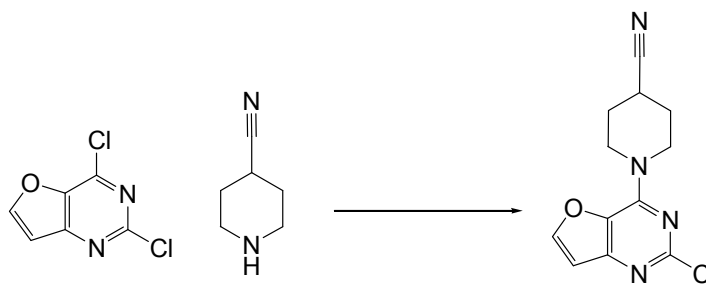
MeOH (30 mL) en un recipiente, la mezcla se calentó a reflujo y luego más MeOH (25 mL) se agregó por porciones durante un período de aproximadamente 45 min, hasta formar una solución límpida. La solución se filtró en caliente. El material filtrado se enfrió en un baño de hielo durante aproximadamente 1 h. La mezcla se filtró para dar el producto deseado (6 g). El material filtrado se combinó con gel de sílice (15 g, 200-400 de tamaño de malla) y se concentró en un polvo de flujo libre. El material se purificó mediante cromatografía en columna (0-3% MeOH en DCM durante 35 min; 120 g de gel de sílice) para dar producto adicional (2,2 g). Los dos lotes de producto se combinaron para dar *N*<sup>4</sup>-ciclopropil-*N*<sup>2</sup>-(3-metil-1*H*-indazol-6-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diamina (8,2 g, 86%); LC/MS (Tabla 2, Método c) *R*<sub>t</sub> =1,61 min.; MS *m/z*: 321 (M+H)<sup>+</sup>, <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12,24 (s, 1H), 9,04 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,06 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,46 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,26 (dd, *J* = 8,8, 1,7 Hz, 1H), 6,75 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 3,00 (td, *J* = 7,1, 3,6 Hz, 1H), 2,41 (s, 3H), 0,90 – 0,83 (m, 2H), 0,68 – 0,61 (m, 2H). Syk IC<sub>50</sub> = A

**Ejemplo Nro 4: (Z)-*N*'-Hidroxi-1-(2-(3-metil-1*H*-indazol-6-ilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-4-il)piperidin-4-carboximidamida**



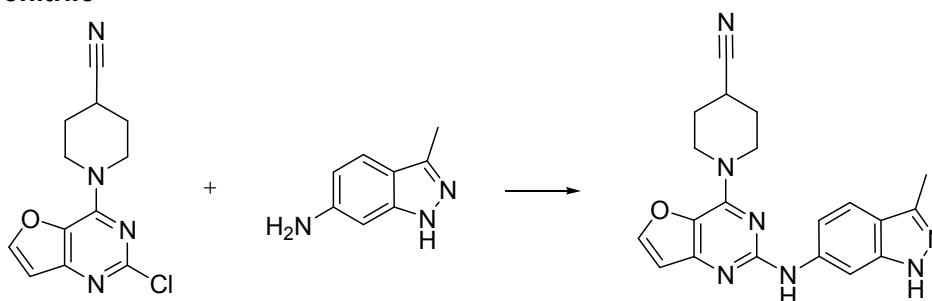
**Paso A: 1-(2-Clorofuro[3,2-*d*]pirimidin-4-il)piperidin-4-carbonitrilo**





Una mezcla de 2,4-diclorofuro[3,2-*d*]pirimidina (0,40 g, 2,1 mmol, ArkPharm), piperidin-4-carbonitrilo (0,23 g, 2,1 mmol, Oakwood) y TEA (0,59 mL, 4,2 mmol) en 1,4-dioxano (10 mL) se agitó a aproximadamente 25 °C durante aproximadamente 12 h. El solvente se eliminó bajo presión reducida y agua (5mL) y DCM (10 mL) se agregaron al residuo. Las capas se separaron y la solución orgánica se concentró bajo presión reducida para dar 1-(2-clorofuro[3,2-*d*]pirimidin-4-il)piperidin-4-carbonitrilo (0,50 g, 90 %): LC/MS (Tabla 2, Método I)  $R_t$  = 0,76 min; MS  $m/z$ : 263 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

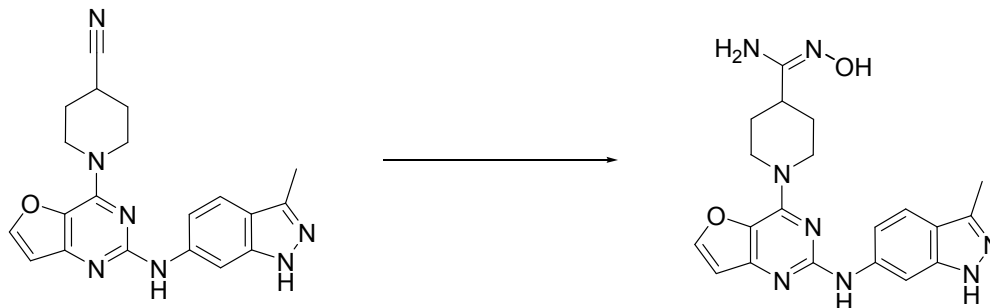
**Paso B: 1-(2-(3-Metil-1*H*-indazol-6-ilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-4-il)piperidin-4-carbonitrilo**



Una mezcla de  $K_2CO_3$  (0,052 g, 0,38 mmol),  $Pd_2dba_3$  (0,017 g, 0,019 mmol), 3-metil-1*H*-indazol-6-amina (0,028 g, 0,19 mmol, Advanced ChemBlocks), 1-(2-clorofuro[3,2-*d*]pirimidin-4-il)piperidin-4-carbonitrilo (0,050 g, 0,19 mmol) y X-phos (0,018 g, 0,038 mmol) en 1,4-dioxano (10 mL) se agitó a aproximadamente 100 °C durante aproximadamente 12 h. El solvente se eliminó y el residuo se purificó mediante Prep-TLC (DCM/MeOH 20:1) para dar 1-(2-(3-metil-1*H*-indazol-6-ilamino)furo[3,2-

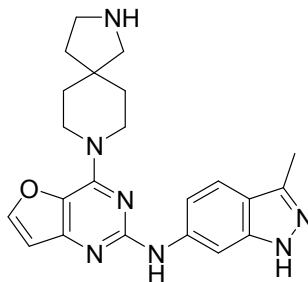
*d*]pirimidin-4-il)piperidin-4-carbonitrilo (0,020 g, 28%): LC/MS (Tabla 2, Método I)  $R_t$  = 0,63 min; MS  $m/z$ : 374 (M+H)<sup>+</sup>.

**Paso C:** *N'*-Hidroxi-1-(2-(3-metil-1*H*-indazol-6-ilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-4-il)piperidin-4-carboximidamida

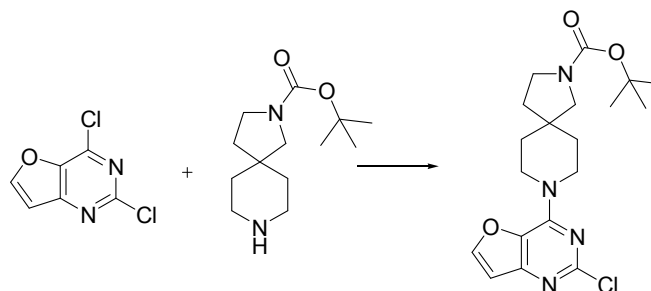


Una mezcla de 1-(2-(3-metil-1*H*-indazol-6-ilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-4-il)piperidin-4-carbonitrilo (0,082 g, 0,22 mmol), clorhidrato de hidroxilamina (0,061 g, 0,88 mmol) y NaHCO<sub>3</sub> (0,15 g, 1,7 mmol) en MeOH (20 mL) se agitó a aproximadamente 70 °C durante aproximadamente 120 h. El solvente se eliminó y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa (Tabla 2, Método **p**) para dar *N'*-hidroxi-1-(2-(3-metil-1*H*-indazol-6-ilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-4-il)piperidin-4-carboximidamida (0,020 g, 22%): LC/MS (Tabla 2, Método **h**)  $R_t$  = 1,66 min; MS  $m/z$ : 407 (M+H)<sup>+</sup>. Syk IC<sub>50</sub> = B

**Ejemplo Nro 5:** *N*-(3-Metil-1*H*-indazol-6-il)-4-(2,8-diazaespiro[4,5]decan-8-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-amina

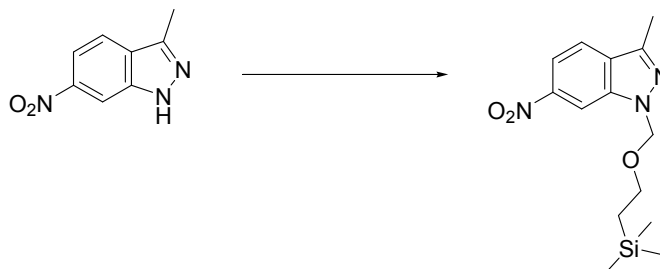


**Paso A:** 8-(2-clorofuro[3,2-*d*]pirimidin-4-il)-2,8-diazaespiro[4,5]decan-2-carboxilato de *tert*-butilo



Una mezcla de 2,8-diazaespiro[4,5]decan-2-carboxilato de *tert*-butilo (0,83 g, 3,4 mmol, Alfa Aesar), 2,4-diclorofuro[3,2-*d*]pirimidina (0,65 g, 3,4 mmol, ArkPharm) y TEA (0,96 mL, 6,9 mmol) en 1,4-dioxano (35 mL) se agitó a aproximadamente 25 °C durante aproximadamente 12 h. Se agregaron agua (4 mL) y EtOAc (25 mL) y las capas se separaron. La capa orgánica se concentró bajo presión reducida para dar 8-(2-clorofuro[3,2-*d*]pirimidin-4-il)-2,8-diazaespiro[4,5]decan-2-carboxilato de *tert*-butilo (1,25 g, 55%): LC/MS (Tabla 2, Método f)  $R_t$  = 2,12 min; MS  $m/z$ : 393 (M+H)<sup>+</sup>.

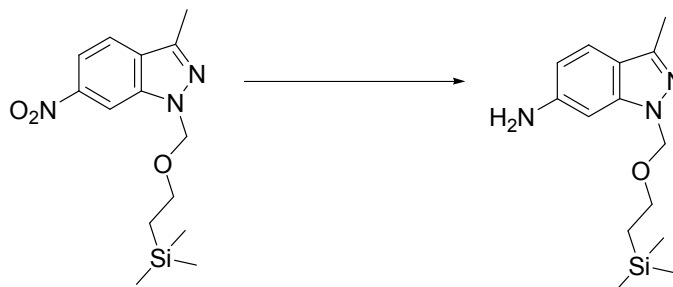
**Paso B: 3-Metil-6-nitro-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-indazol**



Se cargó un recipiente con NaH (dispersión al 60% en aceite mineral, 0,325 g, 13,6 mmol) y THF (40 mL). La mezcla se enfrió a aproximadamente 0 °C seguido por la adición de 3-metil-6-nitro-1*H*-indazol (2,00 g, 11,3 mmol, ArkPharm). La mezcla se agitó durante aproximadamente 30 min seguido por la adición de SEMCl (2,26 g, 13,6 mmol). La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante aproximadamente 12 h. Se agregaron agua (5 mL) y EtOAc (70 mL) y las capas se separaron. La capa orgánica se concentró bajo presión reducida para dar 3-metil-6-nitro-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-indazol (3,2 g, 91 %): LC/MS (Tabla 2, Método f)

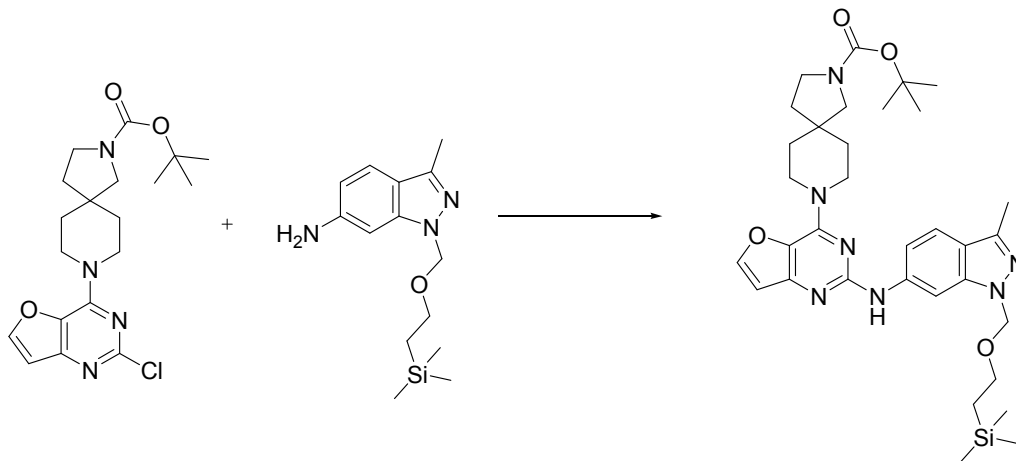
$R_t = 2,18$  min; MS  $m/z$ : 308 (M+H)<sup>+</sup>.

**Paso C: 3-Metil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-indazol-6-amina**



Una solución de 3-metil-6-nitro-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-indazol (2,37 g, 7,70 mmol) y Pd/C (10 peso %) (0,082 g, 0,77 mmol) en MeOH (35 mL) se agitó bajo una atmósfera de H<sub>2</sub> a aproximadamente 25 °C durante aproximadamente 12 h. La fuente de hidrógeno se retiró y el recipiente se purgó con N<sub>2</sub>. El catalizador se retiró mediante filtración y el material filtrado se concentró para dar 3-metil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-indazol-6-amina (1,9 g, 84%): LC/MS (Tabla 2, Método h)  $R_t = 2,09$  min; MS  $m/z$ : 278 (M+H)<sup>+</sup>.

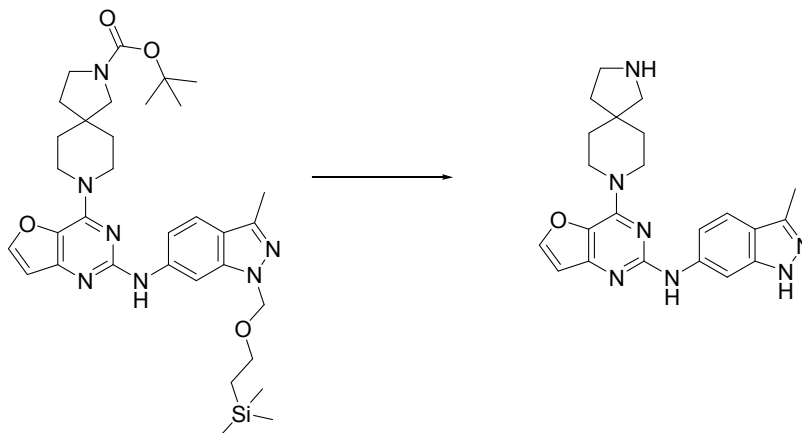
**Paso D: 8-(2-(3-metil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-indazol-6-ilamino)furo[3,2-d]pirimidin-4-il)-2,8-diazaespiro[4,5]decan-2-carboxilato de *tert*-butilo**



Una mezcla de 8-(2-clorofuro[3,2-d]pirimidin-4-il)-2,8-diazaespiro[4,5]decan-2-

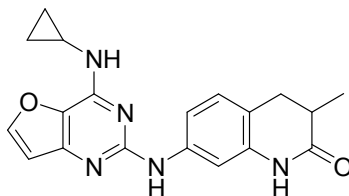
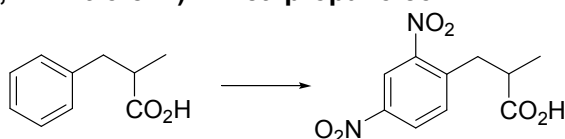
carboxilato de *tert*-butilo (0,20 g, 0,51 mmol), 3-metil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-indazol-6-amina (0,21 g, 0,76 mmol), Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub> (0,047 g, 0,051 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,14 g, 1,0 mmol) y X-Phos (0,048 g, 0,10 mmol) en 1,4-dioxano (20 mL) se agitó a aproximadamente 110 °C durante aproximadamente 6 h. La mezcla se concentró bajo presión reducida y se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con DCM/MeOH (20:1) para dar *tert*-butilo 8-(2-(3-metil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-indazol-6-ilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-4-il)-2,8-diazaespiro[4,5]decan-2-carboxilato de (0,21 g, 65%): LC/MS (Tabla 2, Método **h**) R<sub>t</sub> = 2,62 min; MS *m/z*: 634 (M+H)<sup>+</sup>.

**Paso E: *N*-(3-Metil-1*H*-indazol-6-il)-4-(2,8-diazaespiro[4,5]decan-8-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-amina**

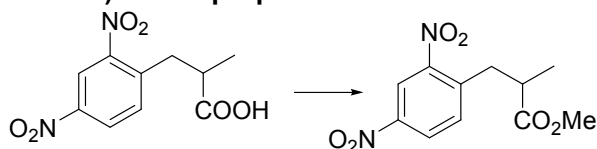


Se cargó un recipiente con 8-(2-(3-metil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-indazol-6-ilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-4-il)-2,8-diazaespiro[4,5]decan-2-carboxilato de *tert*-butilo (0,21 g, 0,33 mmol) y DCM (8 mL). Se agregó TFA (2 mL) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se concentró bajo presión reducida y se purificó mediante HPLC preparativa (Tabla 2, Método **q**) para dar *N*-(3-metil-1*H*-indazol-6-il)-4-(2,8-diazaespiro[4,5]decan-8-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-amina (0,040 g, 30%): LC/MS (Tabla 2, Método **h**) R<sub>t</sub> = 1,61 min; MS *m/z*: 404 (M+H)<sup>+</sup>. Syk IC<sub>50</sub> = A

**Ejemplo Nro 6: 7-(4-(Ciclopropilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-3-metil-3,4-**

**dihidroquinolin-2(1H)-ona****Paso A: Ácido 3-(2,4-Dinitrofenil)-2-metilpropanoico**

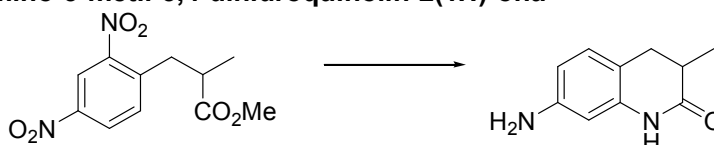
Se disolvió ácido 2-Metil-3-fenilpropanoico (1,0 g, 6,1 mmol) en  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (5 mL) y se enfrió a aproximadamente  $-15\text{ }^\circ\text{C}$ , se agregó  $\text{HNO}_3$  concentrado (1,00 mL, 15,2 mmol) por goteo mediante una jeringa manteniendo la temperatura por debajo de  $-15\text{ }^\circ\text{C}$ , La mezcla se dejó tomar la temperatura ambiente y se agitó durante aproximadamente 2 h. La mezcla se vertió sobre agua helada (30 mL) y el producto se extrajo con EtOAc (3 x 30mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida para dar ácido 3-(2,4-dinitrofenil)-2-metilpropanoico (1,6 g, 83%): LC/MS (Tabla 2, Método f)  $R_t = 2,10\text{ min}$ ; MS  $m/z$ : 255 (M-H) $^-$ .

**Paso B: 3-(2,4-dinitrofenil)-2-metilpropanoato de metilo**

A una solución de ácido 3-(2,4-dinitrofenil)-2-metilpropanoico (1,6 g, 5,0 mmol) en MeOH (10 mL) se agregó  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (0,85 mL, 16 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante la noche. El solvente se eliminó bajo presión reducida y el residuo se disolvió en DCM (100 mL). La solución orgánica se lavó con  $\text{NaHCO}_3$  acuoso saturado y las capas se separaron. La solución orgánica se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se filtró. La

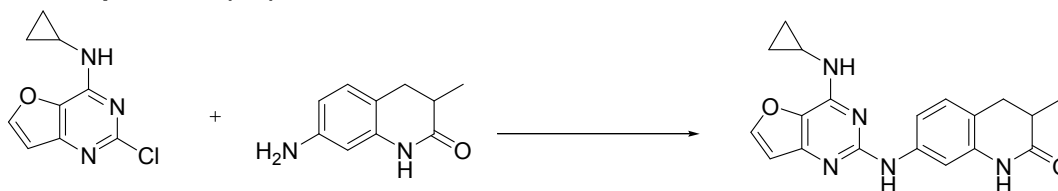
solución orgánica se purificó directamente por TLC preparativa (placa de 1,0 mm ), eluyendo con 5:1 éter de petróleo/EtOAc para dar 3-(2,4-dinitrofenil)-2-metilpropanoato de metilo (1,1g, 81%): LC/MS (Tabla 2, Método f)  $R_t = 1,95$  min; MS  $m/z$ : 267 (M-H)<sup>-</sup>.

**Paso C: 7-Amino-3-metil-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona**



Se cargó un recipiente con 3-(2,4-dinitrofenil)-2-metilpropanoato de metilo (1,1 g, 4,1 mmol), 10 % en peso Pd sobre carbón (0,25 g, 2,3 mmol), y *t*-BuOH (15 mL). La mezcla se desgasificó con H<sub>2</sub> tres veces y se agitó durante aproximadamente 72 h a aproximadamente 50 °C, La mezcla se filtró y el material filtrado se concentró bajo presión reducida para dar 7-amino-3-metil-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona (0,70 g, 92%): LC/MS (Tabla 2, Método g)  $R_t = 1,04$  min; MS  $m/z$ : 177 (M+H)<sup>+</sup>.

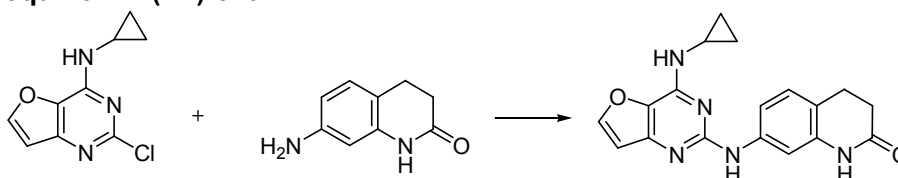
**Paso D: 7-(4-(Ciclopropilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-3-metil-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona**



Se cargó un recipiente con 2-cloro-*N*-ciclopropilfuro[3,2-*d*]pirimidin-4-amina (0,38 g, 1,8 mmol, Ejemplo Nro 3, Paso C), 7-amino-3-metil-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona (0,30 g, 1,7 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,38 g, 2,7 mmol), Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub> (0,17 g, 0,18 mmol) y X-Phos (0,17 g, 0,36 mmol) en 1,4-dioxano (20 mL). El recipiente se evacuó y se purgó con N<sub>2</sub> (3x), y la mezcla se calentó a aproximadamente 100 °C durante la noche. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se concentró bajo presión reducida a un residuo. El residuo

se purificó mediante TLC preparativa (placa de 1,0 mm ), eluyendo con DCM/MeOH (12:1). El producto obtenido se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa (Tabla 2, Método r) para dar 7-(4-(ciclopropilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-3-metil-3,4-dihidroquinolin-2(1*H*)-ona (0,15 g, 24%): LC/MS (Tabla 2, Método g)  $R_t$  = 1,04 min; MS  $m/z$ : 177 (M+H)<sup>+</sup>. Syk IC<sub>50</sub> = A

**Ejemplo Nro 7: 7-(4-(Ciclopropilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-3,4-dihidroquinolin-2(1*H*)-ona**

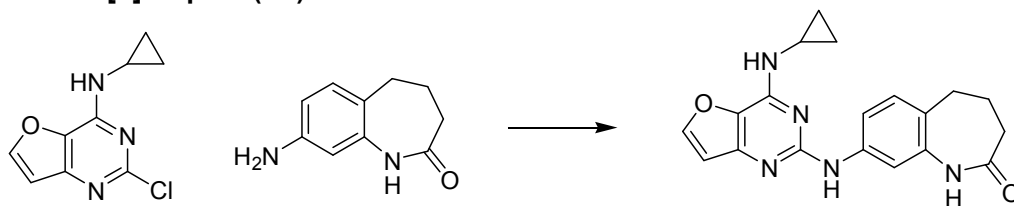


Se cargó un recipiente con 2-metil-2-butanol (140 mL) y el solvente se burbujeó con N<sub>2</sub> durante aproximadamente 15 min. Al solvente se agregaron 2-cloro-*N*-ciclopropilfuro[3,2-*d*]pirimidin-4-amina (6,5 g, 31 mmol, Ejemplo Nro 3, Paso C), 7-amino-3,4-dihidroquinolin-2(1*H*)-ona (5,03 g, 31,0 mmol, Astatech), y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (8,57 g, 62,0 mmol). El recipiente se purgó con N<sub>2</sub> (3x) seguido por la adición de X-Phos (2,07 g, 4,34 mmol) y Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub> (1,99 g, 2,17 mmol). El recipiente nuevamente se purgó con N<sub>2</sub> (2x) y la mezcla se calentó a aproximadamente 78 °C durante aproximadamente 24 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de una almohadilla de Celite®. La almohadilla de filtrado se lavó con DCM (~900 mL) y los materiales filtrados combinados se concentraron bajo presión reducida a aproximadamente 1/2 del volumen inicial. La mezcla se disolvió en DCM (200 mL) y se lavó con agua (100 mL). Las capas se separaron y la solución orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida a aproximadamente 1/5 del volumen. Se agregó más DCM/MeOH (3:1, 100 mL) junto con el gel de sílice (~ 25 g, malla 200-400 , 60 Å) y los solventes se eliminaron bajo presión reducida. El material crudo se



purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (220 g) eluyendo con 0,5 a 2,5% MeOH en DCM durante aproximadamente 20 min, 2,5 a 3,5% MeOH en DCM durante 15 min, e isocrático a 3,5% MeOH en DCM durante aproximadamente 25 min. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se concentró bajo presión reducida para dar un sólido que se trituró con MeOH (~30 mL). El sólido se recogió mediante filtración al vacío para dar 7-(4-(ciclopropilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-3,4-dihidroquinolin-2(1*H*)-ona (3,2 g, 31%): LC/MS (Tabla 2, Método **c**)  $R_t$  = 1,71 min; MS  $m/z$ : 336 (M+H)<sup>+</sup>. Syk IC<sub>50</sub> = A

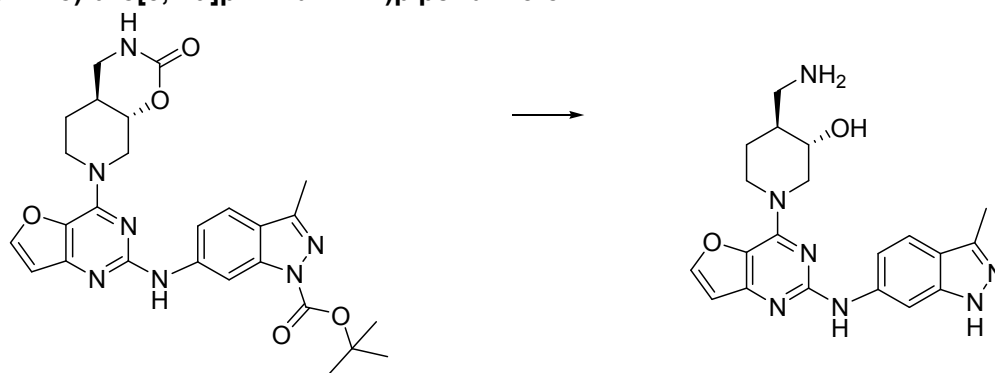
**Ejemplo Nro 8: 8-(4-(Ciclopropilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-4,5-dihidro-1*H*-benzo[*b*]azepin-2(3*H*)-ona**



Se cargó un recipiente con 2-cloro-*N*-ciclopropilfuro[3,2-*d*]pirimidin-4-amina (0,50 g, 2,385 mmol, Ejemplo Nro 3, Paso C), 8-amino-4,5-dihidro-1*H*-benzo[*b*]azepin-2(3*H*)-ona (0,420 g, 2,385 mmol, Astatech), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,989 g, 7,16 mmol) y *t*-BuOH (9 mL). El recipiente se purgó con N<sub>2</sub> durante 10 min. Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub> (0,153 g, 0,167 mmol) y se agregó X-Phos (0,159 g, 0,334 mmol). El recipiente nuevamente se purgó con N<sub>2</sub> por 5 min y la mezcla se calentó a aproximadamente 85 °C durante aproximadamente 18 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se particionó entre DCM (200 mL) y agua (200 mL) y la capa acuosa se extrajo con DCM (3 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se concentraron bajo presión reducida. El residuo resultante se suspendió en EtOAc (200 mL) y se trituró. La suspensión se filtró y el sólido se recogió y se lavó con EtOAc (50 mL). El sólido se suspendió en una mezcla solventes de DCM (100 mL) y MeOH (10 mL), se filtró para dar un sólido gris, que se purificó mediante

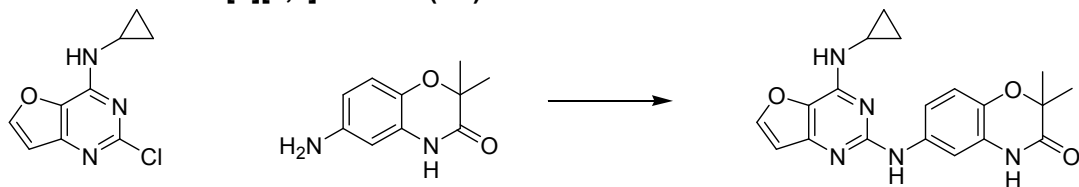
HPLC preparativa en fase reversa (Tabla 2, método v). Las fracciones se recogieron y luego la mayor parte del MeCN se retiró bajo presión reducida, la suspensión resultante se filtró y el sólido se recogió para dar 8-(4-(ciclopropilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-4,5-dihidro-1*H*-benzo[*b*]azepin-2(3*H*)-ona (0,338 g, 40%): LC/MS (Tabla 2, Método c)  $R_t = 1,80$  min; MS  $m/z$ : 350 (M+H)<sup>+</sup>. Syk IC<sub>50</sub> = A

**Ejemplo Nro 9 : (3*S*,4*S*)-4-(Aminometil)-1-(2-(3-metil-1*H*-indazol-6-ilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-4-il)piperidin-3-ol**



A un vial se agregó 3-metil-6-(4-((4*aS*,8*aS*)-2-oxotetrahidro-2*H*-pirido[4,3-*e*][1,3]oxazin-7(3*H*,8*H*,8*aH*)-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-1*H*-indazol-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,367 g, 0,706 mmol, preparado usando **AL** a partir de (3*S*,4*S*)-4-(aminometil)-1-bencilpiperidin-3-ol [Sunshine Labs], **G**, **A** con 2,4-diclorofuro[3,2-*d*]pirimidina [ArkPharm] y **B** con Ejemplo<sub>3</sub>, Paso B) en MeOH (5 mL). Se agregó una solución acuosa de NaOH (5 M, 2,83 mL, 14,1 mmol) . La mezcla se calentó a aproximadamente 80 °C durante aproximadamente 3 h. La suspensión resultante se filtró. El precipitado resultante se descartó. Se observó la precipitación en el filtrado, el precipitado se recogió mediante filtración y se secó para dar (3*S*,4*S*)-4-(aminometil)-1-(2-(3-metil-1*H*-indazol-6-ilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-4-il)piperidin-3-ol (0,14 g, 50 %): LC/MS (Tabla 2, Método n)  $R_t = 1,16$  min.; MS  $m/z$ : 394(M+H)<sup>+</sup>. Syk IC<sub>50</sub> = A

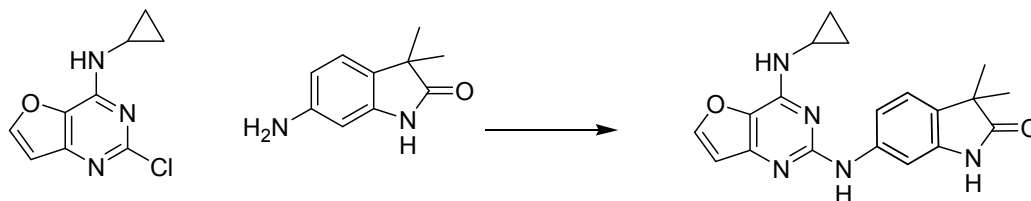
**Ejemplo Nro 10: 6-(4-(Ciclopropilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-2,2-**

**dimetil-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona**

A un recipiente se agregó 2-cloro-*N*-ciclopropilfuro[3,2-*d*]pirimidin-4-amina (7,82 g, 37,3 mmol), 6-amino-2,2-dimetil-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona (8,60g, 44,7 mmol, Ejemplo Nro 3, Paso C), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (6,18 g, 44,7 mmol) y *t*-BuOH (249 mL). A la mezcla se agregó Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub> (2,05 g, 2,24 mmol) y X-Phos (2,13 g, 4,47 mmol). El recipiente se desgasificó y se venteó con N<sub>2</sub> tres veces. La mezcla se calentó a aproximadamente 85 °C y se agitó durante la noche. La mezcla se diluyó con EtOAc (700 mL) y se lavó con agua (700 mL). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 300 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron con MgSO<sub>4</sub>, se filtró a través de una almohadilla de Celite® y se concentró al vacío. El material se purificó mediante cromatografía en columna (300 g gel de sílice) usando un gradiente de 30 a EtOAc al 100%/DCM. El material se suspendió en 30% EtOAc/DCM (150 mL) y se calentó a aproximadamente 77 °C con agitación. MeOH (20 mL) se agregó gradualmente a la solución caliente hasta que se formó una solución límpida. La mezcla se dejó agitar durante aproximadamente 1 h y luego se enfrió a temperatura ambiente. El precipitado se recogió mediante filtración para dar un sólido. El licor madre se mantuvo en el refrigerador durante la noche y el precipitado resultante se recogió mediante filtración para dar un segundo lote del producto. Los dos sólidos se combinaron. El material luego se suspendió en DCM y se filtró. El precipitado se secó en un horno de vacío a aproximadamente 70 °C durante aproximadamente 18 h. El material se pulverizó usando un mortero y se secó en el horno de vacío a aproximadamente 80 °C durante

aproximadamente 16 h. El material se recogió en IPA (200 mL) y la suspensión se calentó a aproximadamente 50 °C con agitación durante aproximadamente 2 h. La mezcla se llevó a temperatura ambiente y se filtró. El precipitado se secó en un horno de vacío a aproximadamente 80 °C durante aproximadamente 16 h. El material se disolvió en MeOH (200 mL) y se evaporó bajo presión reducida. El residuo se secó en un horno de vacío a aproximadamente 80 °C durante aproximadamente 16 h. El material se suspendió en agua (200 mL) y se sonicó durante aproximadamente 10 min y luego se agitó enérgicamente durante aproximadamente 1 h. La mezcla se filtró y el precipitado se secó en un horno de vacío a aproximadamente 80 °C durante aproximadamente 20 h para dar 6-(4-(ciclopropilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-2,2-dimetil-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona (5,0 g, 37 %): LC/MS (Tabla 2, Método c)  $R_t = 1,87\text{min.}$ ; MS  $m/z$ : 366 (M+H)<sup>+</sup>. Syk IC<sub>50</sub> = A

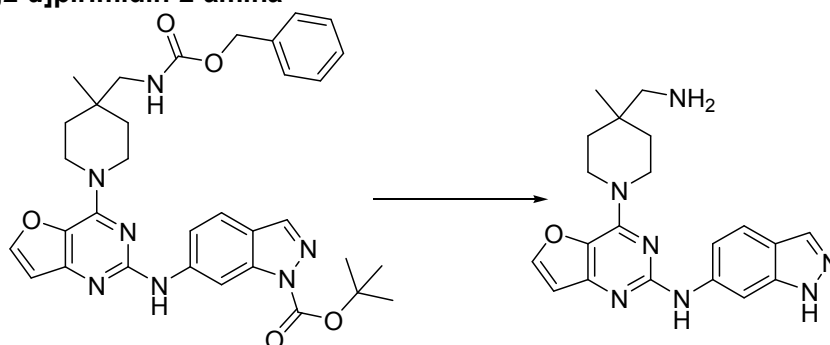
**Ejemplo Nro 11: 6-(4-(Ciclopropilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-3,3-dimetilindolin-2-ona**



A un recipiente se agregó 2-cloro-*N*-ciclopropilfuro[3,2-*d*]pirimidin-4-amina (0,45 g, 2,14 mmol, Ejemplo Nro 3, Paso C), 6-amino-3,3-dimetilindolin-2-ona (0,378 g, 2,14 mmol, Astatech), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,89 g, 6,44 mmol) y *t*-AmOH (5 mL). A la mezcla se agregó Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub> (0,118 g, 0,129 mmol) y X-Phos (0,123 g, 0,258 mmol). La mezcla se calentó a aproximadamente 100 °C y se agitó durante aproximadamente 15 h. La mezcla se filtró y el material filtrado se purificó directamente mediante cromatografía en columna eluyendo con entre 0 y 70% de MeOH al 10%/DCM (que contiene 2M 1,5% NH<sub>3</sub> en EtOH) y DCM (25 g de gel de sílice)). El material se secó en un horno de vacío a

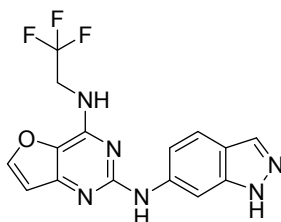
aproximadamente 65 °C durante aproximadamente 48 h. El sólido luego se suspendió en Et<sub>2</sub>O (5 mL), se sonicó durante 2 min y se filtró. El sólido se secó en un horno de vacío a aproximadamente 80 °C durante aproximadamente 16 h para dar 6-(4-(ciclopropilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-3,3-dimetilindolin-2-ona (0,195 g, 26%): LC/MS (Tabla 2, Método **c**)  $R_t$  = 1,81 min.; MS  $m/z$ : 350 (M+H)<sup>+</sup>. Syk IC<sub>50</sub> = A

**Ejemplo Nro 1<sub>2</sub>: 4-(4-(Aminometil)-4-metilpiperidin-1-il)-*N*-(1*H*-indazol-6-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-amina**

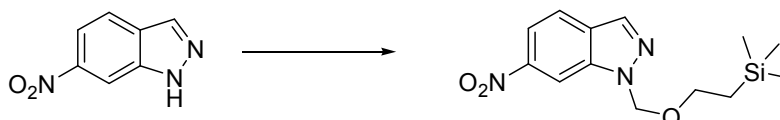


A una mezcla de 6-(4-(4-((benciloxycarbonilamino)metil)-4-metilpiperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-1*H*-indazol-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,13 g, 0,213 mmol, (preparado usando **A** a partir de 2,4-diclorofuro[3,2-*d*]pirimidina [ArkPharm] con (4-metilpiperidin-4-il)metilcarbamato de bencilo [US 6,140,333 ejemplo 3 paso 5]), **B** con 6-amino-1*H*-indazol-1-carboxilato de *tert*-butilo [Frontier] y **C** en AcOH (3 mL) se agregó HBr (1 mL). La mezcla se agitó a aproximadamente 40 °C durante aproximadamente 8 h. Se agregó agua (30 mL) y la mezcla se extrajo con DCM (4 x 20 mL). La mezcla se concentró al vacío para dar 4-(4-(aminometil)-4-metilpiperidin-1-il)-*N*-(1*H*-indazol-6-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-amina (0,015 g, 19%): LC/MS (Tabla 2, Método **h**)  $R_t$  = 1,72 min; MS  $m/z$ : 378 (M+H)<sup>+</sup>. Syk IC<sub>50</sub> = A

**Ejemplo Nro 13: *N*<sup>2</sup>-(1*H*-Indazol-6-il)-*N*<sup>4</sup>-(2,2,2-trifluoroetil)furo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diamina**

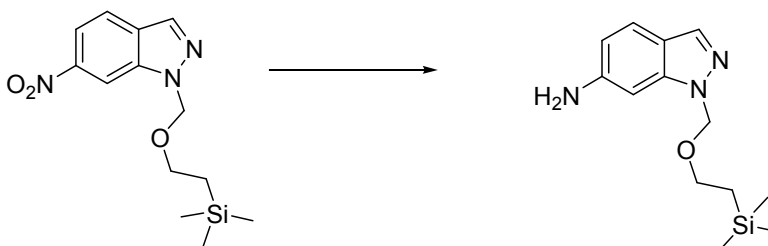


**Paso A: 6-Nitro-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-indazol**



A un recipiente se agregó NaH (4,90 g, 123 mmol) (TCI) y THF (100 mL). Se agregó 6-Nitro-1*H*-indazol (10 g, 61,3 mmol) en una porción con agitación a aproximadamente 0 °C, La mezcla se agitó a aproximadamente 0 °C durante aproximadamente 20 min. SEMCI (13,29 g, 80 mmol) se agregó lentamente a la mezcla. La mezcla se agitó a aproximadamente 0 °C durante aproximadamente 1 h y luego se dejó tomar la temperatura ambiente durante aproximadamente 3 h. La mezcla se diluyó con NH<sub>4</sub>Cl.saturado acuoso La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 50 mL) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró, y se concentró bajo presión reducida. El material crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, 10:1 hexanos/EtOAc) para dar 6-nitro-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-indazol (16 g, 89%): LC/MS (Tabla 2, Método I) R<sub>t</sub> = 1,03 min.

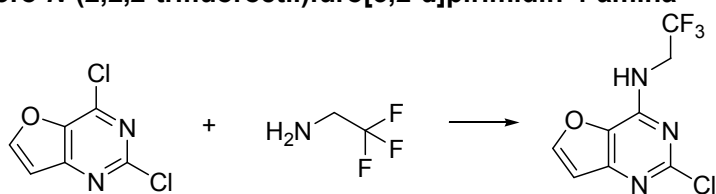
**Paso B: 1-((2-(Trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-indazol-6-amina**



Se combinaron 6-Nitro-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-indazol (19,2 g, 65,4 mmol) y

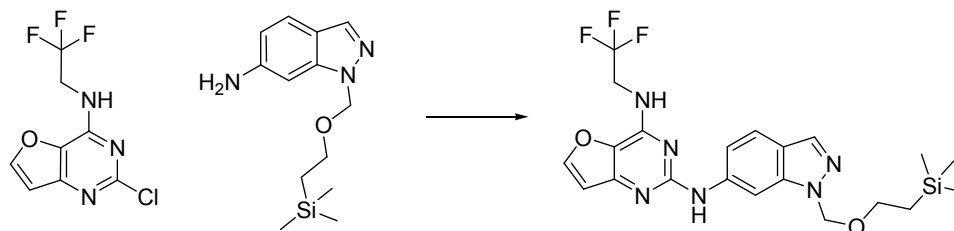
Pd/C (10 % en peso, 1,920 g) en MeOH (60 mL). La mezcla se dejó agitar bajo una atmósfera de H<sub>2</sub> a presión y temperatura ambiente durante aproximadamente 18 h. La mezcla se filtró y el material filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, 10:1 Hex/EtOAc) para dar 1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-indazol-6-amina (12,3 g, 71%): LC/MS (Tabla 2, Método h) R<sub>t</sub> = 2,09 min; MS m/z: 264 (M+H)<sup>+</sup>.

**Paso C: 2-Cloro-*N*-(2,2,2-trifluoroetil)furo[3,2-*d*]pirimidin-4-amina**



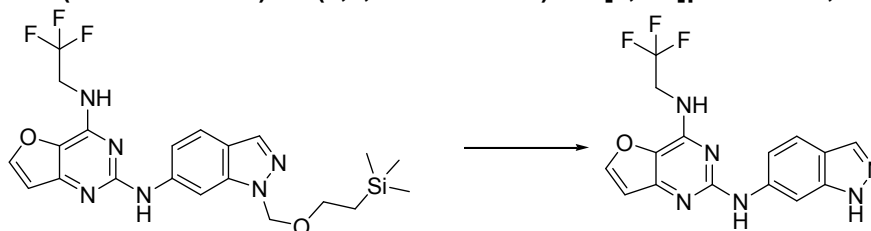
A un recipiente se agregó 2,4-diclorofuro[3,2-*d*]pirimidina (0,80 g, 4,23 mmol, ArkPharm) y DMF (3,0 mL). Se agregó 2,2,2-Trifluoroetanamina (1,05 g, 10,58 mmol, Acros). La mezcla se calentó en un microondas a aproximadamente 120 °C durante aproximadamente 15 min. La mezcla se diluyó con Et<sub>2</sub>O (100 mL). La mezcla se lavó con agua (3 x 25 mL). La capa acuosa combinada se extrajo con Et<sub>2</sub>O (2 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró, y se concentró al vacío. El residuo se transfirió puro y se purificó mediante TLC preparativa eluyendo con 3:1 hexanos/EtOAc para dar 2-cloro-*N*-(2,2,2-trifluoroetil)furo[3,2-*d*]pirimidin-4-amina (0,76 g, 71%): LC/MS (Tabla 2, Método h) R<sub>t</sub> = 1,85 min; MS m/z: 252, 254 (M+H)<sup>+</sup>.

**Paso D: *N*<sup>4</sup>-(2,2,2-Trifluoroetil)-*N*<sup>2</sup>-(1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-indazol-6-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diamina**



Se disolvieron 2-Cloro-*N*-(2,2,2-trifluoroetil)furo[3,2-*d*]pirimidin-4-amina (1,56 g, 6,20 mmol) y 1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-indazol-6-amina (1,797 g, 6,82 mmol) en 1,4-dioxano (10 mL). Se agregaron RuPhos (0,296 g, 0,620 mmol), Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub> (0,568 g, 0,620 mmol, Alfa) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,714 g, 12,40 mmol). El tubo se evacuó y se purgó con N<sub>2</sub> (3x), y la mezcla se calentó a aproximadamente 110 °C durante aproximadamente 5 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. La torta de filtrado se lavó con DCM (3 x 25 mL). El material filtrado se lavó con saturado acuoso NaCl (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, 2:1 hexanos/EtOAc) para dar *N*<sup>4</sup>-(2,2,2-trifluoroetil)-*N*<sup>2</sup>-(1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-indazol-6-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diamina (2,22 g, 75%): LC/MS (Tabla 2, Método h) R<sub>t</sub> = 2,26 min; MS m/z: 479 (M+H)<sup>+</sup>.

**Paso E: *N*<sup>2</sup>-(1*H*-indazol-6-il)-*N*<sup>4</sup>-(2,2,2-trifluoroetil)furo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diamina**

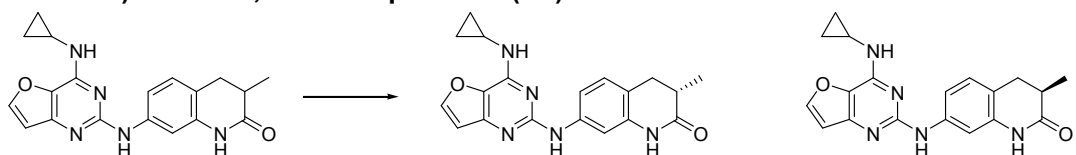


Se disolvió *N*<sup>4</sup>-(2,2,2-trifluoroetil)-*N*<sup>2</sup>-(1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-indazol-6-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diamina (1,08 g, 2,257 mmol) en DCM (15 mL). Se agregó TFA (10 mL, 130 mmol). La mezcla resultante se agitó a aproximadamente 30 °C durante aproximadamente 6 h. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se diluyó



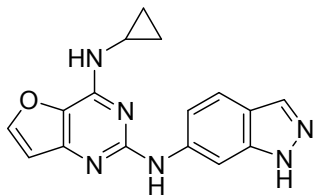
con DCM (30 mL) y el pH se ajustó a aproximadamente pH = 9,0 con NH<sub>4</sub>OH conc. Los solventes se eliminaron bajo presión reducida y la mezcla resultante se purificó mediante HPLC preparativa (Tabla 2, método **w**) para dar *N*<sup>2</sup>-(1*H*-indazol-6-il)-*N*<sup>4</sup>-(2,2,2-trifluoroetil)furo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diamina (0,15 g, 19%): LC/MS (Tabla 2, Método **h**) *R*<sub>t</sub> = 1,79 min; MS *m/z*: 349 (M+H)<sup>+</sup>. Syk IC<sub>50</sub> = A

**Ejemplo Nro 14: Chiral separación de 7-(4-(ciclopropilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-3-metil-3,4-dihidroquinolin-2(1*H*)-ona**

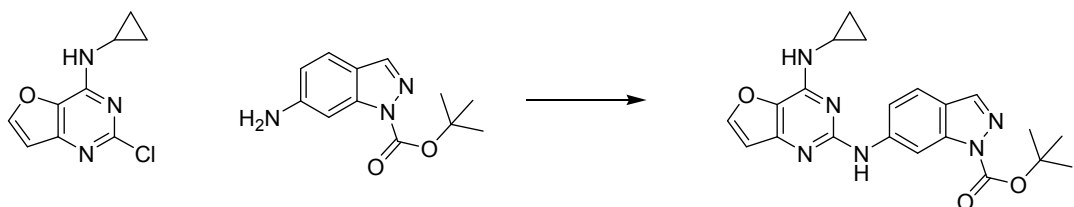


Se separó 7-(4-(ciclopropilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-3-metil-3,4-dihidroquinolin-2(1*H*)-ona parapada según el ejemplo 6 en enantiómeros simples usando SFC quiral (Tabla 3, Método **2**) para dar (*S*)-7-(4-(ciclopropilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-3-metil-3,4-dihidroquinolin-2(1*H*)-ona (0,128 g, 27%): LC/MS (Tabla 2, Método **h**) *R*<sub>t</sub> = 1,89 min; MS *m/z*: 350 (M+H)<sup>+</sup>; Chiral HPLC (Tabla 2, Método **3**) *R*<sub>t</sub> = 3,82 min. Syk IC<sub>50</sub> = A. (*R*)-7-(4-(ciclopropilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-3-metil-3,4-dihidroquinolin-2(1*H*)-ona (0,16 g, 36%): LC/MS (Tabla 2, Método **h**) *R*<sub>t</sub> = 1,89 min; MS *m/z*: 350 (M+H)<sup>+</sup>; Chiral HPLC (Tabla 2, Método **3**) *R*<sub>t</sub> = 4,47 min. Syk IC<sub>50</sub> = A

**Ejemplo Nro 15: *N*<sup>4</sup>-Ciclopropil-*N*<sup>2</sup>-(1*H*-indazol-6-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diamina**

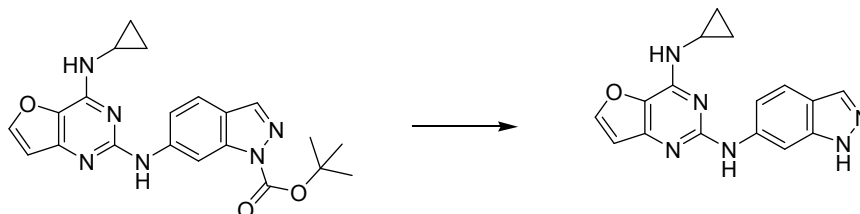


**Paso A: 6-(4-(ciclopropilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-1*H*-indazol-1-carboxilato de *tert*-butilo**



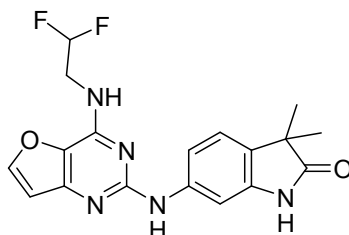
A un recipiente se agregó 2-cloro-*N*-ciclopropilfuro[3,2-*d*]pirimidin-4-amina (10,5 g, 50,1 mmol, Ejemplo Nro 3, Paso C), 6-amino-1*H*-indazol-1-carboxilato de *tert*-butilo (14,02 g, 60,1 mmol, Frontier), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (8,31 g, 60,1 mmol) y *t*-BuOH (334 mL). El recipiente de reacción se purgó bajo vacío y se venteó con N<sub>2</sub> tres veces. A la mezcla se agregó Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub> (2,75 g, 3,01 mmol) y X-Phos (2,87 g, 6,01 mmol). El recipiente de reacción se purgó bajo vacío y se venteó con N<sub>2</sub>. La mezcla se calentó a aproximadamente 85 °C durante aproximadamente 3 días. La mezcla se diluyó con EtOAc (1000 mL) y se lavó con agua (1000 mL). La capa orgánica se secó con MgSO<sub>4</sub>, se filtró a través de una almohadilla de Celite® y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (300 g gel de sílice, DCM/MeOH 1:0 a 10:1) para dar un sólido. El material se purificó adicionalmente mediante cromatografía en columna (300 g gel de sílice, DCM/EtOAc 1:0 a 0:1) para dar 6-(4-(ciclopropilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-1*H*-indazol-1-carboxilato de *tert*-butilo (9,78 g, 48 %): LC/MS (Tabla 2, Método u) R<sub>t</sub> = 1,48 min; MS m/z: 407 (M+H)<sup>+</sup>

**Paso B: *N*<sup>4</sup>-Ciclopropil-*N*<sup>2</sup>-(1*H*-indazol-6-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diamina**

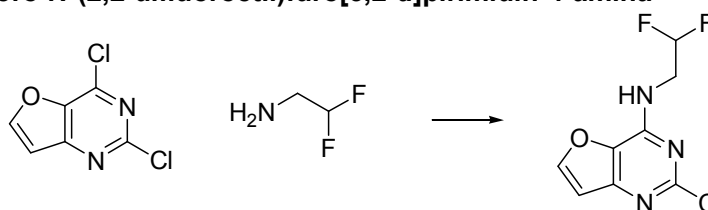


A un recipiente se agregó 6-(4-(ciclopropilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-1*H*-indazol-1-carboxilato de *tert*-butilo (9,78 g, 24,1 mmol), DCM (120 mL) y TFA (18,5 mL, 241 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 18 h. La mezcla se concentró al vacío. El sólido resultante se suspendió en DCM (100 mL), se sonicó, y se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 1 h. El sólido se recogió mediante filtración al vacío y se secó bajo vacío durante la noche a aproximadamente 70 °C para dar *N*<sup>4</sup>-ciclopropil-*N*<sup>2</sup>-(1*H*-indazol-6-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diamina sal di-trifluoroacetato (4,38 g, 34%) como un sólido: LC/MS (Tabla 2, Método u) *R*<sub>t</sub> = 1,29 min; MS *m/z*: 307 (M+H)<sup>+</sup>. Syk IC<sub>50</sub> = A

**Ejemplo Nro 16: 6-(4-(2,2-Difluoroetilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-3,3-dimetilindolin-2-ona**



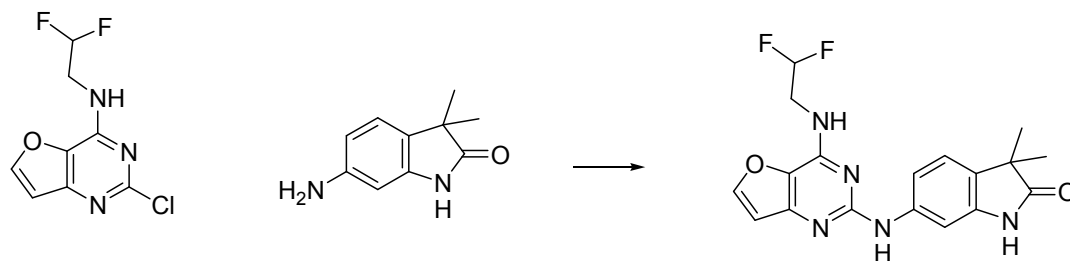
**Paso A: 2-Cloro-*N*-(2,2-difluoroetil)furo[3,2-*d*]pirimidin-4-amina**



A un recipiente se agregó 2,4-diclorofuro[3,2-*d*]pirimidina (2 g, 10,58 mmol, Arkpharm), DCM (20 mL) y TEA (2,95 mL, 21,16 mmol). Una solución de 2,2-difluoroetanamina

(0,858 g, 10,6 mmol, Matrix) en DCM (5 mL) se agregó por goteo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se concentró bajo presión reducida. Al residuo se agregó 1,4-dioxano (20 mL), TEA (2,95 mL, 21,2 mmol) y una solución de 2,2-difluoroetanamina (0,858 g, 10,58 mmol, Matrix) en 1,4-dioxano (5 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 4 h, y luego a aproximadamente 55 °C durante la noche. La mezcla se concentró bajo presión reducida, y el residuo se recogió en EtOAc (120 mL) y agua (25 mL). La capa orgánica se aisló y se lavó con agua (2 x 25 mL). Las capas acuosas combinadas se lavaron con EtOAc (2 x 25 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (25 mL), se secó con MgSO<sub>4</sub>, se filtró, se concentró bajo presión reducida, y se secó en un horno de vacío a aproximadamente 70 °C durante 2 días para dar 2-cloro-*N*-(2,2-difluoroetil)furo[3,2-*d*]pirimidin-4-amina (2,20 g, 89 %): LC/MS (Tabla 2, Método c)  $R_t$  = 1,69 min.; MS  $m/z$ : 234 (M+H)<sup>+</sup>.

**Paso B: 6-(4-(2,2-Difluoroetilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-3,3-dimetilindolin-2-ona**



A un vial se agregó Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub> (0,235 g, 0,257 mmol), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,37 g, 7,28 mmol) y Ru-Phos (0,240 g, 0,514 mmol) en *t*-AmOH (8,00 mL). La mezcla se evacuó y se purgó con N<sub>2</sub>. La mezcla se agitó a aproximadamente 65 °C durante aproximadamente 20 min. 2-Cloro-*N*-(2,2-difluoroetil)furo[3,2-*d*]pirimidin-4-amina (1,00 g, 4,28 mmol) y 6-amino-3,3-dimetilindolin-2-ona (0,754 g, 4,28 mmol, Astatech) se agregaron en una

porción. Se agregó más *t*-AmOH (12,00 mL) . La mezcla se evacuó y se purgó con N<sub>2</sub>. La mezcla se agitó a aproximadamente 70 °C durante aproximadamente 5 h, se agitó a aproximadamente 60 °C durante aproximadamente 15 h y luego se agitó a aproximadamente 75 °C durante aproximadamente 2 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El precipitado se lavó con DCM (20 mL) y MeOH (20 mL). El material filtrado combinado se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna eluyendo con 25-65% EtOAc/heptano (40 g gel de sílice) para dar un material crudo. El material se suspendió en Et<sub>2</sub>O (aproximadamente 15 mL) y se sonicó. La suspensión se filtró y se lavó con Et<sub>2</sub>O (50 mL), luego con DCM (aproximadamente 30 mL). El precipitado se disolvió en DCM (50 mL), se combinó con el filtrato, se concentró bajo presión reducida, se disolvió en MeOH (40 mL), y se adsorbió sobre gel de sílice (malla # 200-400, 60A°; 3 g). El material se purificó mediante cromatografía en columna eluyendo con entre 0 y 28% de MeOH al 10%/DCM y DCM (40 g gel de sílice) para dar un sólido. El sólido se purificó mediante PLC disparada por purificación por masa (Tabla 2, Método **x**) para dar 6-(4-(2,2-difluoroetilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-3,3-dimetilindolin-2-ona (0,397 g, 25%): LC/MS (Tabla 2, Método **c**) R<sub>t</sub> = 1,75 min.; MS *m/z*: 374 (M+H)<sup>+</sup>. Syk IC<sub>50</sub> = A

**Tabla 4. Eficacia de compuestos en el modelo Reverso Pasivo de Arthus a dosis única**

| Compuesto                 | Inhibición @ 10 mg/kg |
|---------------------------|-----------------------|
| <b>Ejemplo Nro B.5.2</b>  | <b>55%</b>            |
| <b>Ejemplo Nro B.5.8</b>  | <b>49%</b>            |
| <b>Ejemplo Nro B.5.13</b> | <b>17%</b>            |
| <b>Ejemplo Nro B.5.40</b> | <b>3%</b>             |

| <b>Compuesto</b>           | <b>Inhibición @ 10 mg/kg</b> |
|----------------------------|------------------------------|
| <b>Ejemplo Nro B.5.41</b>  | <b>42%</b>                   |
| <b>Ejemplo Nro B.5.42</b>  | <b>27%</b>                   |
| <b>Ejemplo Nro B.5.50</b>  | <b>0%</b>                    |
| <b>Ejemplo Nro B.5.52</b>  | <b>0%</b>                    |
| <b>Ejemplo Nro B.5.56</b>  | <b>49%</b>                   |
| <b>Ejemplo Nro B.5.60</b>  | <b>10%</b>                   |
| <b>Ejemplo Nro B.5.61</b>  | <b>1%</b>                    |
| <b>Ejemplo Nro B.5.62</b>  | <b>16%</b>                   |
| <b>Ejemplo Nro B.5.63</b>  | <b>15%</b>                   |
| <b>Ejemplo Nro B.5.65</b>  | <b>9%</b>                    |
| <b>Ejemplo Nro B.5.68</b>  | <b>1%</b>                    |
| <b>Ejemplo Nro B.5.77</b>  | <b>20%</b>                   |
| <b>Ejemplo Nro B.5.80</b>  | <b>46%</b>                   |
| <b>Ejemplo Nro B.5.81</b>  | <b>16%</b>                   |
| <b>Ejemplo Nro B.5.84</b>  | <b>38%</b>                   |
| <b>Ejemplo Nro B.5.85</b>  | <b>52%</b>                   |
| <b>Ejemplo Nro B.5.99</b>  | <b>16%</b>                   |
| <b>Ejemplo Nro B.5.108</b> | <b>56%</b>                   |
| <b>Ejemplo Nro C.1.2</b>   | <b>-17%</b>                  |
| <b>Ejemplo Nro C.1.7</b>   | <b>22%</b>                   |
| <b>Ejemplo Nro C.1.8</b>   | <b>0%</b>                    |
| <b>Ejemplo Nro C.1.23</b>  | <b>-15%</b>                  |
| <b>Ejemplo Nro C.1.29</b>  | <b>-5%</b>                   |
| <b>Ejemplo Nro C.1.31</b>  | <b>0%</b>                    |

| <b>Compuesto</b>          | <b>Inhibición @ 10 mg/kg</b> |
|---------------------------|------------------------------|
| <b>Ejemplo Nro C.1.32</b> | <b>8%</b>                    |
| <b>Ejemplo Nro C.1.33</b> | <b>30%</b>                   |
| <b>Ejemplo Nro C.1.36</b> | <b>-31%</b>                  |
| <b>Ejemplo Nro C.1.37</b> | <b>-5%</b>                   |
| <b>Ejemplo Nro C.1.39</b> | <b>44%</b>                   |
| <b>Ejemplo Nro C.1.40</b> | <b>40%</b>                   |
| <b>Ejemplo Nro C.1.41</b> | <b>40%</b>                   |
| <b>Ejemplo Nro C.1.43</b> | <b>56%</b>                   |
| <b>Ejemplo Nro C.1.44</b> | <b>54%</b>                   |
| <b>Ejemplo Nro C.1.48</b> | <b>1%</b>                    |
| <b>Ejemplo Nro C.1.49</b> | <b>-20%</b>                  |
| <b>Ejemplo Nro C.1.51</b> | <b>-7%</b>                   |
| <b>Ejemplo Nro C.1.52</b> | <b>8%</b>                    |
| <b>Ejemplo Nro C.1.57</b> | <b>12%</b>                   |
| <b>Ejemplo Nro C.1.58</b> | <b>-18%</b>                  |
| <b>Ejemplo Nro C.1.59</b> | <b>20%</b>                   |
| <b>Ejemplo Nro C.1.60</b> | <b>24%</b>                   |
| <b>Ejemplo Nro C.1.61</b> | <b>20%</b>                   |
| <b>Ejemplo Nro C.1.62</b> | <b>-6%</b>                   |
| <b>Ejemplo Nro C.1.71</b> | <b>85%</b>                   |
| <b>Ejemplo Nro E.2.1</b>  | <b>-1%</b>                   |
| <b>Ejemplo Nro J.1</b>    | <b>-2%</b>                   |
| <b>Ejemplo Nro J.1.7</b>  | <b>12%</b>                   |
| <b>Ejemplo Nro J.1.8</b>  | <b>9%</b>                    |

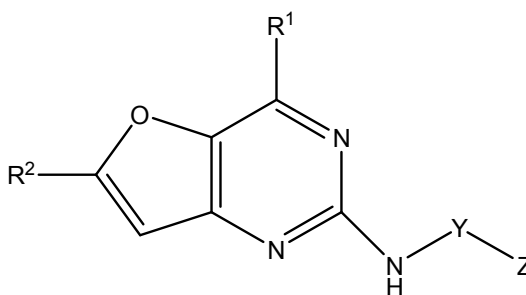
| <b>Compuesto</b>          | <b>Inhibición @ 10 mg/kg</b> |
|---------------------------|------------------------------|
| <b>Ejemplo Nro Q.1.4</b>  | <b>33%</b>                   |
| <b>Ejemplo Nro AC.1</b>   | <b>43%</b>                   |
| <b>Ejemplo Nro AM.1</b>   | <b>3%</b>                    |
| <b>Ejemplo Nro AM.1.1</b> | <b>12%</b>                   |
| <b>Ejemplo Nro AM.1.2</b> | <b>-16%</b>                  |
| <b>Ejemplo Nro AM.1.3</b> | <b>15%</b>                   |
| <b>Ejemplo 3</b>          | <b>75%</b>                   |
| <b>Ejemplo 6</b>          | <b>59%</b>                   |
| <b>Ejemplo Nro 7</b>      | <b>73%</b>                   |
| <b>Ejemplo 11</b>         | <b>65%</b>                   |
| <b>Ejemplo 12</b>         | <b>8%</b>                    |
| <b>Ejemplo 13</b>         | <b>70%</b>                   |
| <b>Ejemplo 15</b>         | <b>45%</b>                   |
| <b>Ejemplo 16</b>         | <b>63%</b>                   |



**CAPÍTULO  
REIVINDICATORIO  
QUE CONTIENE LAS  
MODIFICACIONES  
HECHAS EN FASE  
INTERNACIONAL  
BAJO EL ARTÍCULO  
34/PCT**

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto CARACTERIZADO PORQUE es de Fórmula (I)



Formula (I)

sales farmacéuticamente aceptables, metabolitos biológicamente activos, prodrogas, racematos, enantiómeros, diasterómeros, solvatos e hidratos del mismo donde

$R^1$  es  $N(R^a)(R^b)$ ,  $-CH(R^a)(R^b)$ ,  $-C(R^a)=CH(R^b)$ ,  $-C\equiv C(R^b)$ ,  $-OR^b$ ,  $-C(O)R^b$ ,  $-C(O)N(R^a)-R^b$ ,  $-N(R^a)C(O)-R^b$ , o  $-SR^b$ ; donde

$R^a$  es H,  $(C_1-C_6)$ alquilo opcionalmente sustituido,  $(C_2-C_6)$ alquenilo opcionalmente sustituido, o  $(C_2-C_6)$ alquinilo opcionalmente sustituido; y

$R^b$  es  $(C_1-C_6)$ alquilo opcionalmente sustituido,  $(C_2-C_6)$ alquenilo opcionalmente sustituido,  $(C_3-C_6)$ cicloalquilo opcionalmente sustituido,  $(C_1-C_6)$ alquileo opcionalmente sustituido- $(C_3-C_6)$ cicloalquilo opcionalmente sustituido,  $(C_5-C_{12})$ cicloalquilo saturado o parcialmente insaturado en puente opcionalmente sustituido,  $(C_6-C_{10})$ arilo opcionalmente sustituido,  $(C_2-C_{10})$ heterociclilo saturado o parcialmente insaturado en puente opcionalmente sustituido,  $(C_1-C_{10})$ heterociclilo saturado o parcialmente insaturado opcionalmente sustituido,  $(C_1-C_6)$ alquileo opcionalmente sustituido- $(C_1-C_{10})$ heterociclilo saturado o parcialmente insaturado opcionalmente sustituido,  $(C_1-C_{10})$ heteroarilo opcionalmente sustituido,  $(C_1-$

C<sub>6</sub>)alquileo opcionalmente sustituido-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)heteroarilo opcionalmente sustituido; o

R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> juntos forman un anillo (C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>)carbocíclico saturado o parcialmente insaturado opcionalmente sustituido, un anillo (C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>)heterocíclico saturado o parcialmente insaturado opcionalmente sustituido, un anillo (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)heteroarilo opcionalmente sustituido, un anillo (C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub>)espirocarbocíclico saturado o parcialmente insaturado opcionalmente sustituido, un anillo (C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>)espiroheterocíclico saturado o parcialmente insaturado opcionalmente sustituido, un anillo (C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub>)carbocíclico saturado o parcialmente insaturado en puente opcionalmente sustituido o un anillo en puente heterocíclico (C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>) saturado o parcialmente insaturado opcionalmente sustituido;

R<sup>2</sup> es H, deuterio, -N(R<sup>a</sup>)(R<sup>b</sup>), halo, -OR<sup>a</sup>, -SR<sup>a</sup>, -S(O)R<sup>a</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -NO<sub>2</sub>, -C(O)OR<sup>a</sup>, -CN, -C(O)N(R<sup>a</sup>)(R<sup>b</sup>), -N(R<sup>a</sup>)C(O)(R<sup>b</sup>), -C(O)R<sup>a</sup>, -N(R<sup>a</sup>)S(O)<sub>2</sub><sup>-</sup>, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>a</sup>)-, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquilo opcionalmente sustituido, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)alqueno opcionalmente sustituido, o (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)alquino opcionalmente sustituido;

Y es (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)arileno opcionalmente sustituido, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)heterociclileno opcionalmente sustituido, o (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)heteroarileno opcionalmente sustituido; y

Z es H, halógeno, -CN, -C(O)N(R<sup>c</sup>)(R<sup>d</sup>), -C(O)R<sup>d</sup>, -N(R<sup>c</sup>)(R<sup>d</sup>), -N(R<sup>c</sup>)C(O)(R<sup>d</sup>), -OR<sup>c</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>c</sup>, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>c</sup>)(R<sup>d</sup>), (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alquilo opcionalmente sustituido, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alquileo opcionalmente sustituido-heterociclo opcionalmente sustituido, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)cicloalquilo opcionalmente sustituido, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)arilo opcionalmente sustituido, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)heteroarilo, heterociclo opcionalmente sustituido o (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alquilo opcionalmente sustituido-heterocililo opcionalmente sustituido;

donde R<sup>c</sup> y R<sup>d</sup> son en forma independiente H, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquilo opcionalmente sustituido, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterociclo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido; o

R<sup>c</sup> y R<sup>d</sup>, junto con el átomo al cual están unidos, pueden formar un anillo cicloalquilo saturado opcionalmente sustituido o heterociclilo saturado opcionalmente sustituido.

2. El compuesto de la reivindicación 1 CARACTERIZADO PORQUE Y es benzo[*b*]azepinilo opcionalmente sustituido, benzo[*b*][1,4]oxazinilo opcionalmente sustituido, benzo[*b*][1,4]tiazinilo opcionalmente sustituido, benzo[*c*]tiofenilo opcionalmente sustituido, benzo[*d*]imidazolilo opcionalmente sustituido, benzo[*d*]isotiazolilo opcionalmente sustituido, benzo[*d*]isoxazolilo opcionalmente sustituido, benzo[*d*]oxazolilo opcionalmente sustituido, benzo[*d*]tiazolilo opcionalmente sustituido, cromanilo opcionalmente sustituido, cremenilo opcionalmente sustituido, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)cicloalquileo opcionalmente sustituido, dihidrobenzo[*b*]azepinilo opcionalmente sustituido, dihidrobenzo[*b*][1,4]dioxinilo opcionalmente sustituido, dihidroindenilo opcionalmente sustituido, dihidroisoquinolinilo opcionalmente sustituido, dihidroquinolinilo opcionalmente sustituido, imidazo[1,2-*a*]piridinilo opcionalmente sustituido, indazolilo opcionalmente sustituido, indolinilo opcionalmente sustituido, indolilo opcionalmente sustituido, isoindolinilo opcionalmente sustituido, isoquinolinilo opcionalmente sustituido, isotiazolilo opcionalmente sustituido, morfolina opcionalmente sustituida, naftaleno opcionalmente sustituido oxoindolinilo opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido, piperazinilo opcionalmente sustituido, piperidinilo opcionalmente sustituido, pirrolidinilo opcionalmente sustituido, pirazolilo opcionalmente sustituido, piridinilo opcionalmente sustituido, pirido[3,2-*b*][1,4]oxazinilo opcionalmente sustituido, pirido[3,2-*d*][1,4]oxazinilo opcionalmente sustituido, quinolinilo opcionalmente sustituido, tetrahidrofurano opcionalmente sustituido, tetrahidroindol opcionalmente sustituido, tetrahidroisoquinolinilo

opcionalmente sustituido, tetrahydro-1,6-naftiridinilo opcionalmente sustituido, tetrahydroquinolinilo opcionalmente sustituido, tiomorfolinilo opcionalmente sustituido, tetrahidropiranilo opcionalmente sustituido, tiazolilo opcionalmente sustituido, tiomorfolinilo opcionalmente sustituido o tropanilo opcionalmente sustituido.

3. El compuesto de la reivindicación 2 CARACTERIZADO PORQUE Y es benzo[*b*]azepinilo opcionalmente sustituido, benzo[*d*]imidazolilo opcionalmente sustituido, benzo[*b*][1,4]oxazinilo opcionalmente sustituido, benzo[*d*]isotiazolilo opcionalmente sustituido, benzo[*d*]oxazolilo opcionalmente sustituido, benzo[*b*][1,4]tiazinilo opcionalmente sustituido, benzo[*d*]tiazolilo opcionalmente sustituido, benzo[*c*]tiofenilo opcionalmente sustituido, cromanilo opcionalmente sustituido, cromenilo opcionalmente sustituido, dihydrobenzo[*b*]azepinilo opcionalmente sustituido, dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxinilo opcionalmente sustituido, dihydroisoquinolinilo opcionalmente sustituido, dihydroquinolinilo opcionalmente sustituido, imidazo[1,2-*a*]piridinilo opcionalmente sustituido, indazolilo opcionalmente sustituido, indolinilo opcionalmente sustituido, isoquinolinilo opcionalmente sustituido, oxoindolinilo opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido, pirazolilo opcionalmente sustituido, piridinilo opcionalmente sustituido, pirido[3,2-*b*][1,4]oxazinilo opcionalmente sustituido, quinolinilo opcionalmente sustituido, tetrahydroisoquinolinilo opcionalmente sustituido, o tetrahydro-1,6-naftiridinilo opcionalmente sustituido.

4. El compuesto de la reivindicación 3 CARACTERIZADO PORQUE Z es H, -CN, -N(R<sup>c</sup>)(R<sup>d</sup>), -C(O)N(H)-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alquileo opcionalmente sustituido, -C(O)N(H)(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)ciloalquilo, -C(O)N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alquilo opcionalmente sustituido, -C(O)-morfolinilo, -N(H)morfolinilo, -N(H)C(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alquilo opcionalmente sustituido, -

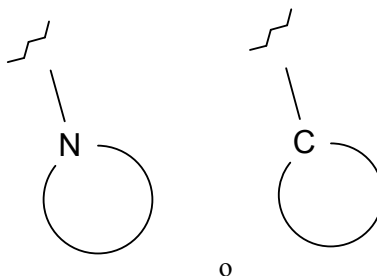
$\text{N(H)C(O)CH}_2\text{-morfolinilo}$ ,  $\text{-N(CH}_3\text{)C(O)-(C}_1\text{-C}_3\text{)alquilo}$  opcionalmente substituído,  $\text{-O-(C}_1\text{-C}_3\text{)alquilo}$  opcionalmente substituído,  $\text{-S(O)}_2\text{-(C}_1\text{-C}_3\text{)alquilo}$  opcionalmente substituído,  $\text{-S(O)}_2\text{-N(H)(C}_1\text{-C}_4\text{)alquilo}$  opcionalmente substituído,  $\text{-S(O)}_2\text{NH}_2$ ,  $\text{-S(O)}_2\text{N(H)-piridinilo}$ ,  $\text{(C}_1\text{-C}_3\text{)alquilo}$  opcionalmente substituído,  $\text{(C}_3\text{-C}_6\text{)cicloalquilo}$  opcionalmente substituído, imidazolilo opcionalmente substituído, morfolinilo opcionalmente substituído, fenilo opcionalmente substituído, piperazinilo opcionalmente substituído, piridinilo opcionalmente substituído, triazolilo opcionalmente substituído,  $\text{(C}_1\text{-C}_3\text{)alquileno}$  opcionalmente substituído-azetidinilo opcionalmente substituído,  $\text{(C}_1\text{-C}_3\text{)alquileno}$  opcionalmente substituído-indolinilo opcionalmente substituído,  $\text{(C}_1\text{-C}_3\text{)alquileno}$  opcionalmente substituído-isoindolinilo opcionalmente substituído,  $\text{(C}_1\text{-C}_3\text{)alquileno}$  opcionalmente substituído-morfolinilo opcionalmente substituído,  $\text{(C}_1\text{-C}_3\text{)alquileno}$  opcionalmente substituído-piperazinilo opcionalmente substituído,  $\text{(C}_1\text{-C}_3\text{)alquileno}$  opcionalmente substituído-piperidinilo opcionalmente substituído,  $\text{(C}_1\text{-C}_3\text{)alquileno}$  opcionalmente substituído-pirrolidinilo opcionalmente substituído,  $\text{(C}_1\text{-C}_3\text{)alquileno}$  opcionalmente substituído-tiomorfolinilo opcionalmente substituído,  $\text{(C}_1\text{-C}_3\text{)alquileno}$  opcionalmente substituído-tetrahidropiranilo opcionalmente substituído,  $\text{(C}_1\text{-C}_3\text{)alquileno}$  opcionalmente substituído-tetrahidrofurano opcionalmente substituído,  $\text{(C}_1\text{-C}_3\text{)alquileno}$  opcionalmente substituído-tetrahidroindolilo opcionalmente substituído,  $\text{(C}_1\text{-C}_3\text{)alquileno}$  opcionalmente substituído-tiomorfolinilo opcionalmente substituído,  $\text{(C}_1\text{-C}_3\text{)alquileno}$  opcionalmente substituído-tropanilo opcionalmente substituído, azaindolilo opcionalmente substituído, benzo(b)tienilo opcionalmente substituído, benzo[b][1,4]oxazinilo opcionalmente substituído, bencimidazolilo opcionalmente substituído, benzofuranilo opcionalmente substituído, benzoxazolilo opcionalmente substituído, benzotiazolilo opcionalmente substituído, benzotiadiazolilo opcionalmente substituído, benzoxadiazolilo opcionalmente substituído, furanilo opcionalmente substituído, imidazolilo opcionalmente

sustituido, imidazopiridinilo opcionalmente sustituido, indolilo opcionalmente sustituido, indazolilo opcionalmente sustituido, isoxazolilo opcionalmente sustituido, isotiazolilo opcionalmente sustituido, oxadiazolilo opcionalmente sustituido, oxazolilo opcionalmente sustituido, purinilo opcionalmente sustituido, piranilo opcionalmente sustituido, pirazinilo opcionalmente sustituido, pirazolilo opcionalmente sustituido, piridazinilo opcionalmente sustituido, piridinilo opcionalmente sustituido, pirimidinilo opcionalmente sustituido, pirrolilo opcionalmente sustituido, pirrolo[2,3-*d*]pirimidinilo opcionalmente sustituido, pirazolo[3,4-*d*]pirimidinilo opcionalmente sustituido, quinolinilo opcionalmente sustituido, quinazolinilo opcionalmente sustituido, tetrahydroquinolinilo opcionalmente sustituido, triazolilo opcionalmente sustituido, tiazolilo opcionalmente sustituido, tetrazolilo opcionalmente sustituido, tiadiazolilo opcionalmente sustituido, o tienilo opcionalmente sustituido.

5. El compuesto de la reivindicación 4 CARACTERIZADO PORQUE Z es H, -CN, -N(R<sup>c</sup>)(R<sup>d</sup>), -C(O)N(H)-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alquileo opcionalmente sustituido, -C(O)N(H)-(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)cicloalquileo opcionalmente sustituido, -C(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alquilo opcionalmente sustituido, -C(O)-morfolinilo, -N(H)C(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alquilo opcionalmente sustituido, -N(CH<sub>3</sub>)C(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alquilo opcionalmente sustituido, -OR<sup>c</sup>, -S(O)<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alquilo opcionalmente sustituido, -S(O)<sub>2</sub>-N(H)(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alquilo opcionalmente sustituido, -S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>2</sub>N(H)-piridinilo, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alquilo opcionalmente sustituido, morfolinilo opcionalmente sustituido, piperazinilo opcionalmente sustituido, piridinilo opcionalmente sustituido, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alquileo opcionalmente sustituido-morfolinilo opcionalmente sustituido, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alquileo opcionalmente sustituido-piperazinilo opcionalmente sustituido, imidazolilo opcionalmente sustituido, o piridinilo sustituido opcionalmente.

6. El compuesto de la reivindicación 5 CARACTERIZADO PORQUE Z puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados en forma independiente entre CN, halógeno,  $N(R^c)(R^d)$ ,  $-OR^c$ ,  $-C(O)R^c$ ,  $-C(O)OR^c$ ,  $-C(O)N(R^c)(R^d)$ ,  $-N(R^c)C(O)(R^d)$ ,  $-CF_3$ ,  $-OC(O)R^c$ ,  $-N(R^c)S(O)_2R^d$ ,  $-OCF_3$ , oxo,  $S(R^c)$ ,  $-S(O)(R^c)$ ,  $-S(O)_2(R^c)$ ,  $-S(O)_2N(R^c)(R^d)$ , y  $-(C_1-C_6)$ alquilo opcionalmente sustituido.

7. El compuesto de la reivindicación 4 CARACTERIZADO PORQUE  $R^a$  y  $R^b$  juntos forman



formando un anillo saturado, insaturado o parcialmente insaturado monocíclico, bicíclico o espirocíclico de entre 4 y 10 miembros opcionalmente sustituido que contiene entre 0 y 4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S.

8. El compuesto de la reivindicación 7 CARACTERIZADO PORQUE  $R^1$  es azepinilo opcionalmente sustituido, azetidinilo opcionalmente sustituido, diazaespiro[3,5]nonanilo opcionalmente sustituido, diazaespiro[4,5]decanilo opcionalmente sustituido, diazaespiro[5,5]undecanilo opcionalmente sustituido, dihidroimidazo[1,5-*a*]pirazinilo opcionalmente sustituido, dihidroimidazo[4,5-*c*]piridinilo opcionalmente sustituido, dihidroisoquinolinilo opcionalmente sustituido, morfolinilo opcionalmente sustituido, piperazinilo opcionalmente sustituido, piperidinilo opcionalmente sustituido, pirrolidinilo opcionalmente sustituido, o tetrahidropirrol[3,4-



c]piridinilo.

9. El compuesto de la reivindicación 8 CARACTERIZADO PORQUE R<sup>1</sup> está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, -CN, -C(NH<sub>2</sub>)(=NOH), -C(O)N(R<sup>c</sup>)(R<sup>d</sup>), -N(R<sup>c</sup>)(R<sup>d</sup>), -OR<sup>c</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>c</sup>, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alquilo opcionalmente sustituido, -CH<sub>2</sub>-NH-heterociclo opcionalmente sustituido, o heteroarilo opcionalmente sustituido.

10. El compuesto de la reivindicación 9 CARACTERIZADO PORQUE Y es benzo[*b*][1,4]oxazinilo opcionalmente sustituido, benzo[*b*][1,4]tiazinilo opcionalmente sustituido, dihidroisoquinolinilo opcionalmente sustituido, dihidroquinolinilo opcionalmente sustituido, indazolilo opcionalmente sustituido, indolinilo opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido, quinolinilo opcionalmente sustituido, o tetrahydroquinolinilo opcionalmente sustituido.

11. El compuesto de la reivindicación 10 CARACTERIZADO PORQUE Z es H, F, -N(H)C(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alquilo opcionalmente sustituido, -N(CH<sub>3</sub>)C(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alquilo opcionalmente sustituido, -S(O)<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alquilo opcionalmente sustituido, -S(O)<sub>2</sub>-N(H)(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alquilo opcionalmente sustituido, -S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alquilo opcionalmente sustituido, morfolinilo opcionalmente sustituido, o piperazinilo opcionalmente sustituido.

12. El compuesto de la reivindicación 11 CARACTERIZADO PORQUE el compuesto es

4-(4-((2,2-difluoroetilamino)metil)piperidin-1-il)-*N*-(3-metil-1*H*-indazol-6-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-amina;

4-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-*N*-(1*H*-indazol-6-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-amina;

4-(4-(aminometil)-4-metilpiperidin-1-il)-*N*-(1*H*-indazol-6-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-amina;

*N*-(4-(4-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)fenil)-*N*-metilacetamida;

2,2-dimetil-6-(4-(4-((2-(metilsulfonil)etilamino)metil)piperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona;

3,3-dimetil-6-(4-(4-((2-(metilsulfonil)etilamino)metil)piperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)indolin-2-ona;

*N*-(3-metoxipropil)-4-(4-(4-((metilamino)metil)piperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)bencensulfonamida;

2-metil-2-(4-(4-(4-((metilamino)metil)piperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)fenil)propanonitrilo;

6-(4-(2,7-diazaespiro[4,4]nonan-2-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-2,2-dimetil-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona;

6-(4-(2,8-diazaespiro[4,5]decan-8-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-2,2-dimetil-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona;

6-(4-(2,7-diazaespiro[4,5]decan-2-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-2,2-dimetil-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona;

6-(4-(1,7-diazaespiro[3,5]nonan-7-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-2,2-dimetil-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona

6-(4-(2,9-diazaespiro[5,5]undecan-9-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-2,2-dimetil-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona;

6-(4-(4,4-bis(aminometil)piperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-2,2-dimetil-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona;

*N*-(3-metil-1*H*-indazol-6-il)-4-(1-oxa-4,9-diazaespiro[5,5]undecan-9-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-amina;

*N*-(3-metil-1*H*-indazol-6-il)-4-(4-((2-(metilsulfonil)etilamino)metil)piperidin-1-

il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-amina;

7-(4-(4-(aminometil)piperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-3,4-dihidroquinolin-2(1*H*)-ona;

6-(4-(4-(1-aminoetil)piperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-2,2-dimetil-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona;

7-(4-(4-(aminometil)piperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)quinolin-2(1*H*)-ona;

6-(4-(3-(aminometil)-3-metilpirrolidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-2,2-dimetil-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona;

6-(4-(4-(aminometil)-4-etilpiperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-2,2-dimetil-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona;

6-(4-(4-(aminometil)-4-(ciclopropilmetil)piperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-2,2-dimetil-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona;

(4-{4-[(4-aminotetrahidro-2*H*-tiopirano 1,1-dióxido)-metil]-piperidin-1-il}-furo[3,2-*d*]pirimidin-2-il)-(3-metil-1*H*-indazol-6-il)-amina;

*N*-(3-metil-1*H*-indazol-6-il)-4-(4-((tetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)metil)piperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-amina;

6-(4-(3-(aminometil)-4-metilpirrolidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-2,2-dimetil-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona;

6-(4-(4-(aminometil)-4-(hidroximetil)piperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-2,2-dimetil-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona;

*N*-(3-metil-1*H*-indazol-6-il)-4-(4-((metilamino)metil)piperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-amina;

*N*-(1-metil-1*H*-indazol-5-il)-4-(4-((metilamino)metil)piperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-amina;

(R)-1-(2-(4-sulfamoilfenilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-4-il)pirrolidin-2-carboxamida;  
 1-(2-(4-sulfamoilfenilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-4-il)piperidin-4-carboxamida;  
 (S)-1-(2-(4-sulfamoilfenilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-4-il)pirrolidin-2-carboxamida;  
 1-(2-(4-sulfamoilfenilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-4-il)piperidin-3-carboxamida;  
 4-(4-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)bencensulfonamida;  
 4-(4-(4-(aminometil)piperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)bencensulfonamida;  
 1-(4-(2-(4-(metilsulfonil)fenilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)etanona;  
 4-(4-(4-acetilpiperazin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)bencensulfonamida;  
*N*-((1-(2-(4-sulfamoilfenilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-4-il)piperidin-4-il)metil)acetamida;  
 4-(4-(4-(hidroximetil)piperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)bencensulfonamida;  
 4-(4-(3-aminopirrolidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)bencensulfonamida;  
 4-(3-(aminometil)pirrolidin-1-il)-*N*-(3-metil-1*H*-indazol-6-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-amina;  
 4-(4-aminoazepan-1-il)-*N*-(3-metil-1*H*-indazol-6-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-amina;  
 6-(4-(4-aminoazepan-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-2,2-dimetil-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona;  
 4-(4-(aminometil)-4-metilpiperidin-1-il)-*N*-(3-metil-1*H*-indazol-6-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-amina;  
 6-(4-(4-(aminometil)-4-metilpiperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-3,3-dimetilindolin-2-ona;  
 6-(4-(4-(aminometil)-4-metilpiperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-2,2-dimetil-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona;  
 6-(4-(4-aminoazepan-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-3,3-dimetilindolin-2-ona;

(R)-6-(4-(2,7-diazaespiro[4,5]decan-2-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-2,2-dimetil-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona;

2,2-dimetil-6-(4-(tetrahidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-5(6*H*,7*H*,7*aH*)-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona;

6-(4-(2,9-diazaespiro[5,5]undecan-9-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-3,3-dimetilindolin-2-ona;

6-(4-(2,8-diazaespiro[4,5]decan-8-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-3,3-dimetilindolin-2-ona;

*N*-(3-metoxi-4-morfolinofenil)-4-(2,9-diazaespiro[5,5]undecan-9-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-amina;

*N*-(1-metil-1*H*-indazol-5-il)-4-(2,8-diazaespiro[4,5]decan-8-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-amina;

*N*-(3-cloro-4-morfolinofenil)-4-(2,9-diazaespiro[5,5]undecan-9-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-amina;

*N*-(3-metil-4-morfolinofenil)-4-(2,9-diazaespiro[5,5]undecan-9-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-amina;

*N*-(1-metil-1*H*-indazol-5-il)-4-(2,9-diazaespiro[5,5]undecan-9-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-amina;

*N*-(3-cloro-4-morfolinofenil)-4-(2,8-diazaespiro[4,5]decan-8-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-amina;

*N*-(3-metoxi-4-morfolinofenil)-4-(2,8-diazaespiro[4,5]decan-8-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-amina;

*N*-(3-metil-1*H*-indazol-6-il)-4-(2,9-diazaespiro[5,5]undecan-9-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-amina;

*N*-(3-metil-4-morfolinofenil)-4-(2,8-diazaespiro[4,5]decan-8-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-

amina;

*N*-(3-metil-1*H*-indazol-6-il)-4-(2,8-diazaespiro[4,5]decan-8-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-  
amina;

4-(azetidin-1-il)-*N*-(3-metil-1*H*-indazol-6-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-amina;

(*Z*)-*N*-hidroxi-1-(2-(3-metil-1*H*-indazol-6-ilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-4-il)piperidin-4-  
carboximidamida;

4-(6,7-dihidro-3*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-5(4*H*)-il)-*N*-(3-metil-1*H*-indazol-6-il)furo[3,2-  
*d*]pirimidin-2-amina;

1-(4-(4-(4-(4-((metilamino)metil)piperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-  
ilamino)fenil)piperazin-1-il)etanona;

1-(4-(4-(4-(4-(aminometil)piperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)fenil)piperazin-  
1-il)etanona;

6-(4-(4-(aminometil)piperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-3,4-dihidroquinolin-  
2(1*H*)-ona;

6-(4-(4-(aminometil)piperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-2,2-dimetil-2*H*-  
benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona;

*N*-(4-(4-(4-(aminometil)piperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)fenil)butiramida;

4-(4-(aminometil)piperidin-1-il)-*N*-(1*H*-indazol-6-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-amina;

*N*2-(3-cloro-4-morfolinofenil)-*N*4-(piperidin-4-ilmetil)furo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diamina;

4-(4-(aminometil)piperidin-1-il)-*N*-(3-cloro-4-morfolinofenil)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-  
amina;

*N*-(1*H*-indazol-6-il)-4-(3-((metilamino)metil)pirrolidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-  
amina;

4-(3-(aminometil)pirrolidin-1-il)-*N*-(1*H*-indazol-6-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-amina;

4-(3-(aminometil)-5,6-dihidroimidazo[1,5-*a*]pirazin-7(8*H*)-il)-*N*-(1*H*-indazol-6-

il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-amina;

4-(4-((2,2-difluoroetilamino)metil)piperidin-1-il)-*N*-(1*H*-indazol-6-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-amina;

4-(4-((2-fluoroetilamino)metil)piperidin-1-il)-*N*-(1*H*-indazol-6-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-amina;

*N*-(1*H*-indazol-6-il)-4-(4-((oxetan-3-ilamino)metil)piperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-amina;

*N*-(4-(4-(4-((2,2-difluoroetilamino)metil)piperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)fenil)-*N*-metilacetamida;

4-(4-(4-(aminometil)piperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-*N*-(3-metoxipropil)bencensulfonamida;

4-(4-(aminometil)piperidin-1-il)-*N*-(1-metil-1*H*-indazol-5-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-amina;

*N*-(1*H*-indazol-6-il)-4-(3-((metilamino)metil)-5,6-dihidroimidazo[1,5-*a*]pirazin-7(8*H*)-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-amina;

6-(4-(4-((2,2-difluoroetilamino)metil)piperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-2,2-dimetil-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona;

*N*-(1*H*-indazol-6-il)-4-(4-((2-(metilsulfonil)etilamino)metil)piperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-amina;

4-(4-(aminometil)piperidin-1-il)-*N*-(3-metil-1*H*-indazol-6-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-amina;

6-(4-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-2,2-dimetil-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona;

4-(4-aminoazepan-1-il)-*N*-(1*H*-indazol-6-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-amina;

2,2-dimetil-6-(4-(4-((metilamino)metil)piperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-

2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona;

*N*-(1*H*-indazol-6-il)-4-(4-((metilamino)metil)piperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-  
amina;

6-(4-(4-((2,2-difluoroetilamino)metil)piperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-3,3-  
dimetilindolin-2-ona;

3,3-dimetil-6-(4-(4-((metilamino)metil)piperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-  
ilamino)indolin-2-ona;

2,2-dimetil-6-(4-(3-((metilamino)metil)pirrolidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-  
2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona;

4-(4-(aminometil)-4-fluoropiperidin-1-il)-*N*-(1*H*-indazol-6-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-  
amina;

4-(4-(4-((2,2-difluoroetilamino)metil)piperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-*N*-  
(3-metoxipropil)bencensulfonamida;

4-(4-((2,2-difluoroetilamino)metil)piperidin-1-il)-*N*-(1-metil-1*H*-indazol-5-il)furo[3,2-  
*d*]pirimidin-2-amina;

6-(4-(4-((2-fluoroetilamino)metil)piperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-2,2-  
dimetil-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona;

6-(4-(4-((2-fluoroetilamino)metil)piperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-3,3-  
dimetilindolin-2-ona;

1-(2-(2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-6-ilamino)furo[3,2-  
*d*]pirimidin-4-il)piperidin-3-carboxamida;

7-(4-(4-(aminometil)piperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-4-metilquinolin-  
2(1*H*)-ona;

7-(4-(4-((2,2-difluoroetilamino)metil)piperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-3,4-  
dihidroquinolin-2(1*H*)-ona;



7-(4-(4-((2,2-difluoroetilamino)metil)piperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)quinolin-2(1*H*)-ona;

7-(4-(4-((2,2-difluoroetilamino)metil)piperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-4-metilquinolin-2(1*H*)-ona;

6-(4-(4-((2,2-difluoroetilamino)metil)piperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona;

*N*-(3-cloro-4-morfolinofenil)-4-(4-((2,2-difluoroetilamino)metil)piperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-amina;

7-(4-(4-((2,2-difluoroetilamino)metil)piperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-3,3-dimetil-3,4-dihidroquinolin-2(1*H*)-ona;

7-(4-(4-((2,2-difluoroetilamino)metil)piperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-3-metilquinolin-2(1*H*)-ona;

6-(4-(4-((2,2-difluoroetilamino)metil)piperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-2,2-difluoro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona;

6-(4-(4-(1-(2,2-difluoroetilamino)etil)piperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-2,2-dimetil-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona;

6-(4-(4-(1-(2,2-difluoroetilamino)etil)piperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-3,3-dimetilindolin-2-ona;

4-(4-((2,2-difluoroetilamino)metil)piperidin-1-il)-*N*-(3-fluoro-4-morfolinofenil)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-amina;

7-(4-(4-((2,2-difluoroetilamino)metil)piperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-3-metil-3,4-dihidroquinolin-2(1*H*)-ona;

6-(4-(4-((2,2-difluoroetilamino)metil)-4-metilpiperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-2,2-dimetil-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona;

1-(2-(2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-6-ilamino)furo[3,2-

$d$ ]pirimidin-4-il)pirrolidin-3-carboxamida;  
 6-(4-(4-(hidroximetil)-4-metilpiperidin-1-il)furo[3,2- $d$ ]pirimidin-2-ilamino)-2,2-dimetil-  
 2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona;  
 6-(4-(4-hidroxi-4-metilpiperidin-1-il)furo[3,2- $d$ ]pirimidin-2-ilamino)-2,2-dimetil-2*H*-  
 benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona;  
 6-(4-(4-hidroxi-4-(hidroximetil)piperidin-1-il)furo[3,2- $d$ ]pirimidin-2-ilamino)-2,2-  
 dimetil-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona;  
 6-(4-(3-hidroxipiperidin-1-il)furo[3,2- $d$ ]pirimidin-2-ilamino)-2,2-dimetil-2*H*-  
 benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona;  
 6-(4-(4-(aminometil)-4-hidroxipiperidin-1-il)furo[3,2- $d$ ]pirimidin-2-ilamino)-2,2-  
 dimetil-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona;  
 6-(4-(4-((2,2-difluoroetilamino)metil)piperidin-1-il)furo[3,2- $d$ ]pirimidin-2-ilamino)-2,2-  
 dimetil-2*H*-benzo[*b*][1,4]tiazin-3(4*H*)-ona;  
 4-(aminometil)-1-(2-(3-metil-1*H*-indazol-6-ilamino)furo[3,2- $d$ ]pirimidin-4-il)piperidin-  
 4-ol;  
 6-(4-((3*S*,4*S*)-4-(aminometil)-3-hidroxipiperidin-1-il)furo[3,2- $d$ ]pirimidin-2-ilamino)-  
 2,2-dimetil-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona;  
 6-(4-(4-(aminometil)-4-hidroxipiperidin-1-il)furo[3,2- $d$ ]pirimidin-2-ilamino)-3,3-  
 dimetilindolin-2-ona;  
 2,2-dimetil-6-(4-(4-((metilamino)metil)piperidin-1-il)furo[3,2- $d$ ]pirimidin-2-ilamino)-  
 2*H*-benzo[*b*][1,4]tiazin-3(4*H*)-ona;  
 6-(4-(3,9-diazaespiro[5,5]undecan-3-il)furo[3,2- $d$ ]pirimidin-2-ilamino)-2,2-dimetil-2*H*-  
 benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona;  
 4-(4-(2-aminoetil)piperidin-1-il)-*N*-(3-metil-1*H*-indazol-6-il)furo[3,2- $d$ ]pirimidin-2-  
 amina;

4-(4-(2,2-difluoroetilamino)azepan-1-il)-*N*-(3-metil-1*H*-indazol-6-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-amina;

1-(2-(2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-6-ilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-4-il)-4-(2-hidroxietil)piperidin-4-carbonitrilo;

2,2-dimetil-6-(4-(4-((3,3,3-trifluoropropilamino)metil)piperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona;

6-(4-(4-(aminometil)-4-metoxipiperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-2,2-dimetil-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona;

6-(4-((3*S*,4*S*)-4-amino-3-hidroiazepan-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-2,2-dimetil-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona;

6-(4-(3-((2,2-difluoroetilamino)metil)pirrolidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-3,3-dimetilindolin-2-ona;

6-(4-(3-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-2,2-dimetil-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona;

3,3-dimetil-6-(4-(4-((3,3,3-trifluoropropilamino)metil)piperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)indolin-2-ona;

*N*-(3-metil-1*H*-indazol-6-il)-4-(4-((3,3,3-trifluoropropilamino)metil)piperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-amina;

6-(4-(4-(aminometil)-4-(2-hidroxietil)piperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-2,2-dimetil-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona;

(3*S*,4*S*)-4-(aminometil)-1-(2-(3-metil-1*H*-indazol-6-ilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-4-il)piperidin-3-ol;

6-(4-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-2,2-dimetil-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona;

6-(4-(4-hidroxi-piperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-2,2-dimetil-2*H*-

benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona;

1-(4-(4-(4-(4-((dimetilamino)metil)piperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-

ilamino)fenil)piperazin-1-il)etanona;

4-(4-(aminometil)piperidin-1-il)-*N*-(4-(piperazin-1-il)fenil)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-  
amina;

1-(4-(4-(4-(4-((dimetilamino)metil)-4-metilpiperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-  
ilamino)fenil)piperazin-1-il)etanona;

1-(4-(4-(4-(3-(hidroximetil)-5,6-dihidroimidazo[1,5-*a*]pirazin-7(8*H*)-il)furo[3,2-  
*d*]pirimidin-2-ilamino)fenil)piperazin-1-il)etanona;

1-(4-(4-(4-(5,6-dihidroimidazo[1,5-*a*]pirazin-7(8*H*)-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-  
ilamino)fenil)piperazin-1-il)etanona;

1-(4-(4-(4-(3-((dimetilamino)metil)-5,6-dihidroimidazo[1,5-*a*]pirazin-7(8*H*)-il)furo[3,2-  
*d*]pirimidin-2-ilamino)fenil)piperazin-1-il)etanona;

1-(4-(4-(4-(3-metil-5,6-dihidroimidazo[1,5-*a*]pirazin-7(8*H*)-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-  
ilamino)fenil)piperazin-1-il)etanona;

2-(1-(2-(4-(piperazin-1-il)fenilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-4-il)piperidin-4-il)acetato de  
etilo;

2-(1-(2-(4-(4-acetilpiperazin-1-il)fenilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-4-il)piperidin-4-  
il)acetato de etilo;

2-(1-(2-(4-(*N*-metilacetamido)fenilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-4-il)piperidin-4-  
il)acetato de etilo;

2-(1-(2-(4-butiramidofenilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-4-il)piperidin-4-il)acetato de  
etilo;

1-(4-(4-(4-(4-hidroxi-4-(pirrolidin-1-ilmetil)piperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-  
ilamino)fenil)piperazin-1-il)etanona;

1-(4-(4-(4-(3-((dimetilamino)metil)pirrolidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)fenil)piperazin-1-il)etanona;

(S)-1-(4-(4-(4-(3-aminopiperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)fenil)piperazin-1-il)etanona;

2-(1-(2-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-ilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-4-il)piperidin-4-il)acetato de etilo;

2-(1-(2-(2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-6-ilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-4-il)piperidin-4-il)acetato de etilo;

2-(1-(2-(3-cloro-4-morfolinofenilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-4-il)piperidin-4-il)acetato de etilo;

2-(1-(2-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-6-ilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-4-il)piperidin-4-il)acetato de etilo;

1-(4-(4-(4-(4-(piridin-3-il)piperazin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)fenil)piperazin-1-il)etanona;

2-(1-(2-(1*H*-indazol-6-ilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-4-il)piperidin-4-il)acetato de etilo;

1-(6-(4-(4-(aminometil)piperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-5-metoxiindolin-1-il)-2-(dimetilamino)etanona;

4-(4-(aminometil)piperidin-1-il)-*N*-(4-(4-isopropilpiperazin-1-il)-2-metoxifenil)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-amina;

4-(1-bencilpirrolidin-3-il)-*N*-(1*H*-indazol-6-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-amina;

*N*-(1*H*-indazol-6-il)-4-(piperazin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-amina;

3-((1-(2-(1*H*-indazol-6-ilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-4-il)piperidin-4-il)metil)oxazolidin-2-ona;

*N*-(1*H*-indazol-6-il)-4-(4-((2,2,2-trifluoroetilamino)metil)piperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-amina;

4-(3-(2-aminoetil)azetidín-1-il)-*N*-(1*H*-indazol-6-il)furo[3,2-*d*]pirimidín-2-amina;  
*N*-(1*H*-indazol-6-il)-4-(3-((metilamino)metil)piperidín-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidín-2-amina;  
 4-(3-(aminometil)piperidín-1-il)-*N*-(1*H*-indazol-6-il)furo[3,2-*d*]pirimidín-2-amina;  
 4-(3-(2-aminoetil)piperidín-1-il)-*N*-(1*H*-indazol-6-il)furo[3,2-*d*]pirimidín-2-amina;  
 4-(2-(2-aminoetil)morfolino)-*N*-(1*H*-indazol-6-il)furo[3,2-*d*]pirimidín-2-amina;  
 4-(2-(aminometil)azetidín-1-il)-*N*-(1*H*-indazol-6-il)furo[3,2-*d*]pirimidín-2-amina;  
*N*-(1*H*-indazol-6-il)-4-(4-(((3-metiloxetan-3-il)metilamino)metil)piperidín-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidín-2-amina;  
 1-(4-(4-(4-(4-(2-hidroxí-2-metilpropil)piperazín-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidín-2-ilamino)fenil)piperazín-1-il)etanona;  
*N*-(4-(4-(4-(aminometil)piperidín-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidín-2-ilamino)fenil)-*N*-metilacetamida;  
 bis(2,2,2-trifluoroacetato) de 4-*tert*-butil-*N*-(1-(2-(5-(morfolina-4-carbonil)piridín-2-ilamino)furo[3,2-*d*]pirimidín-4-il)piperidín-3-il)benzamida; o  
 y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

13. El compuesto de la reivindicación 7 CARACTERIZADO PORQUE R<sup>1</sup> es azepínilo opcionalmente sustituido, diazaespiro[4,5]decanilo opcionalmente sustituido, diazaespiro[5,5]undecanilo opcionalmente sustituido, 1-oxa-4,9-diazaespiro[5,5]undecanilo opcionalmente sustituido, piperidínilo opcionalmente sustituido, o pirrolidínilo opcionalmente sustituido.

14. El compuesto de la reivindicación 13 CARACTERIZADO PORQUE Y es benzo[*b*][1,4]oxazinilo opcionalmente sustituido, benzo[*b*][1,4]tiazinilo opcionalmente

sustituido, dihidroquinolinilo opcionalmente sustituido, indazolilo opcionalmente sustituido, indolinilo opcionalmente sustituido, indolilo opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido, o quinolinilo opcionalmente sustituido.

15. El compuesto de la reivindicación 14 CARACTERIZADO PORQUE Z es H, -C(O)N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -N(H)C(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alquilo, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alquilo, -S(O)<sub>2</sub>N(H)(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alquilo opcionalmente sustituido, morfolinilo opcionalmente sustituido, o piperazinilo opcionalmente sustituido.

16. El compuesto de la reivindicación 15 CARACTERIZADO PORQUE el compuesto es

4-(4-((2,2-difluoroetilamino)metil)piperidin-1-il)-N-(3-metil-1*H*-indazol-6-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-amina;

4-(4-(aminometil)-4-metilpiperidin-1-il)-N-(1*H*-indazol-6-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-amina;  
2,2-dimetil-6-(4-(4-((2-(metilsulfonyl)etilamino)metil)piperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona;

3,3-dimetil-6-(4-(4-((2-(metilsulfonyl)etilamino)metil)piperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)indolin-2-ona;

N-(3-metoxipropil)-4-(4-(4-((metilamino)metil)piperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)bencensulfonamida;

2-metil-2-(4-(4-(4-((metilamino)metil)piperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)fenil)propanonitrilo;

6-(4-(2,8-diazaespiro[4,5]decan-8-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-2,2-dimetil-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona;

6-(4-(2,9-diazaespiro[5,5]undecan-9-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-2,2-dimetil-2*H*-

benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona;

*N*-(3-metil-1*H*-indazol-6-il)-4-(4-((2-(metilsulfonil)etilamino)metil)piperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-amina;

7-(4-(4-(aminometil)piperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-3,4-dihidroquinolin-2(1*H*)-ona;

6-(4-(4-(1-aminoetil)piperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-2,2-dimetil-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona;

7-(4-(4-(aminometil)piperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)quinolin-2(1*H*)-ona;

6-(4-(4-(aminometil)-4-etilpiperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-2,2-dimetil-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona;

6-(4-(4-(aminometil)-4-(ciclopropilmetil)piperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-2,2-dimetil-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona;

(4-{4-[(4-aminotetrahidro-2*H*-tiopirano 1,1-dióxido)-metil]-piperidin-1-il}-furo[3,2-*d*]pirimidin-2-il)-(3-metil-1*H*-indazol-6-il)-amina;

*N*-(3-metil-1*H*-indazol-6-il)-4-(1-oxa-4,9-diazaespiro[5,5]undecan-9-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-amina;

*N*-(3-metil-1*H*-indazol-6-il)-4-(4-((metilamino)metil)piperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-amina;

*N*-(1-metil-1*H*-indazol-5-il)-4-(4-((metilamino)metil)piperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-amina;

4-(4-aminoazepan-1-il)-*N*-(3-metil-1*H*-indazol-6-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-amina;

4-(4-(aminometil)-4-metilpiperidin-1-il)-*N*-(3-metil-1*H*-indazol-6-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-amina;

6-(4-(4-(aminometil)-4-metilpiperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-3,3-dimetilindolin-2-on;



6-(4-(4-(aminometil)-4-metilpiperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-2,2-dimetil-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona;

(*R*)-6-(4-(2,7-diazaespiro[4,5]decan-2-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-2,2-dimetil-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona;

6-(4-(2,9-diazaespiro[5,5]undecan-9-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-3,3-dimetilindolin-2-ona;

6-(4-(2,8-diazaespiro[4,5]decan-8-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-3,3-dimetilindolin-2-ona;

*N*-(3-metoxi-4-morfolinofenil)-4-(2,9-diazaespiro[5,5]undecan-9-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-amina;

*N*-(1-metil-1*H*-indazol-5-il)-4-(2,8-diazaespiro[4,5]decan-8-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-amina;

*N*-(3-cloro-4-morfolinofenil)-4-(2,9-diazaespiro[5,5]undecan-9-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-amina;

*N*-(1-metil-1*H*-indazol-5-il)-4-(2,9-diazaespiro[5,5]undecan-9-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-amina;

*N*-(3-cloro-4-morfolinofenil)-4-(2,8-diazaespiro[4,5]decan-8-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-amina;

*N*-(3-metil-1*H*-indazol-6-il)-4-(2,9-diazaespiro[5,5]undecan-9-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-amina;

*N*-(3-metil-4-morfolinofenil)-4-(2,8-diazaespiro[4,5]decan-8-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-amina;

*N*-(3-metil-1*H*-indazol-6-il)-4-(2,8-diazaespiro[4,5]decan-8-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-amina;

(*Z*)-*N'*-hidroxi-1-(2-(3-metil-1*H*-indazol-6-ilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-4-

il)piperidin-4-carboximidamida;

1-(4-(4-(4-(4-((metilamino)metil)piperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)fenil)piperazin-1-il)etanona;

1-(4-(4-(4-(4-(aminometil)piperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)fenil)piperazin-1-il)etanona;

6-(4-(4-(aminometil)piperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-3,4-dihidroquinolin-2(1*H*)-ona;

*N*-(4-(4-(4-(aminometil)piperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)fenil)butiramida;

4-(4-(aminometil)piperidin-1-il)-*N*-(1*H*-indazol-6-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-amina;

4-(3-(aminometil)pirrolidin-1-il)-*N*-(1*H*-indazol-6-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-amina;

4-(4-((2,2-difluoroetilamino)metil)piperidin-1-il)-*N*-(1*H*-indazol-6-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-amina;

4-(4-((2-fluoroetilamino)metil)piperidin-1-il)-*N*-(1*H*-indazol-6-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-amina;

*N*-(1*H*-indazol-6-il)-4-(4-((oxetan-3-ilamino)metil)piperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-amina;

4-(4-(4-(aminometil)piperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-*N*-(3-metoxipropil)bencensulfonamida;

4-(4-(aminometil)piperidin-1-il)-*N*-(1-metil-1*H*-indazol-5-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-amina;

6-(4-(4-((2,2-difluoroetilamino)metil)piperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-2,2-dimetil-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona;

*N*-(1*H*-indazol-6-il)-4-(4-((2-(metilsulfonil)etilamino)metil)piperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-amina;

*N*-(1*H*-indazol-6-il)-4-(4-((metilamino)metil)piperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-amina;

6-(4-(4-((2,2-difluoroetilamino)metil)piperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-3,3-dimetilindolin-2-ona;

(diexo)-3-(2-(3,3-dimetil-2-oxoindolin-6-ilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-4-ilamino)biciclo[2.2.1]hept-5-en-2-carboxamida;

3,3-dimetil-6-(4-(4-((metilamino)metil)piperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)indolin-2-ona;

6-(4-(4-((2-fluoroetilamino)metil)piperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-2,2-dimetil-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona;

6-(4-(4-((2-fluoroetilamino)metil)piperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-3,3-dimetilindolin-2-ona;

7-(4-(4-((2,2-difluoroetilamino)metil)piperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-3,4-dihidroquinolin-2(1*H*)-ona;

7-(4-(4-((2,2-difluoroetilamino)metil)piperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-4-metilquinolin-2(1*H*)-ona;

6-(4-(4-((2,2-difluoroetilamino)metil)piperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona;

*N*-(3-cloro-4-morfolinofenil)-4-(4-((2,2-difluoroetilamino)metil)piperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-amina;

6-(4-(4-(2-hidroxietil)piperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-2,2-dimetil-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona;

4-(aminometil)-1-(2-(3-metil-1*H*-indazol-6-ilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-4-

il)piperidin-4-ol;

6-(4-((3S,4S)-4-(aminometil)-3-hidroxipiperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-2,2-dimetil-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona;

6-(4-(4-(aminometil)-4-hidroxipiperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-3,3-dimetilindolin-2-ona;

2,2-dimetil-6-(4-(4-((metilamino)metil)piperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-2*H*-benzo[*b*][1,4]tiazin-3(4*H*)-ona;

1-(2-(2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-6-ilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-4-il)-4-(2-hidroxietil)piperidin-4-carbonitrilo;

6-(4-(4-(aminometil)-4-metoxipiperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-2,2-dimetil-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona;

3,3-dimetil-6-(4-(4-((3,3,3-trifluoropropilamino)metil)piperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)indolin-2-ona;

6-(4-(4-(aminometil)-4-(2-hidroxietil)piperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-2,2-dimetil-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona;

(3S,4S)-4-(aminometil)-1-(2-(3-metil-1*H*-indazol-6-ilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-4-il)piperidin-3-ol;

6-(4-(ciclopropilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-*N,N*-dimetil-1*H*-indazol-3-carboxamida;

6-(4-(4-hidroxipiperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-2,2-dimetil-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona;

*N*-propil-4-(4-(2,2,2-trifluoroetilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)benzamida;

*N*2-(3-cloro-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-*N*4-ciclopropilfuro[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diamina;

*N*4-alil-*N*2-(4-(metilsulfonyl)fenil)furo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diamina;  
*N*2-(3-cloro-4-morfolinofenil)-*N*4-ciclopropilfuro[3,2-*d*]pirimidin-2,4-  
 diamina;  
 4-(4-(ciclopropilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)bencensulfonamida;  
 bis(2,2,2-trifluoroacetato) de 4-(4-(ciclopropilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-  
 2-ilamino)bencensulfonamida;  
 4-(4-(ciclopropilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-*N*-propilbenzamida;  
*N*\*4\*-ciclopropil-*N*\*2\*-(2,2-dioxo-2,3-dihidro-1*H*-2λ\*6\*-  
 benzo[*c*]tiofen-5-il)-furo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diamina;  
*N*4-ciclopropil-*N*2-(4-(morfolinometil)fenil)furo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-  
 diamina;  
 1-(4-(4-(4-(ciclopropilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)fenil)piperazin-  
 1-il)etanona;  
*N*\*4\*-ciclopropil-*N*\*2\*-(1,1-dioxo-2,3-dihidro-1*H*-1λ\*6\*-  
 benzo[*d*]isotiazol-6-il)-uro[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diamina;  
 6-(4-ciclopropilamino-furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-1,1-dioxo-1,2-  
 dihidro-1λ\*6\*-benzo[*d*]isotiazol-3-ona;  
*N*4-ciclopropil-*N*2-(1*H*-indazol-6-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diamina;  
 2,2,2-trifluoroacetato de 4-(4-(ciclobutilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-  
 ilamino)bencensulfonamida;  
*N*4-ciclopropil-*N*2-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-  
 diamina;  
 (1*R*,2*S*)-2-(2-(4-sulfamoilfenilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-4-  
 ilamino)ciclopentancarboxamida;  
 6-(4-(ciclopropilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-3,4-dihidroquinolin-

2(1*H*)-ona;

(1*R*,2*R*,3*S*,4*S*)-3-(2-(4-sulfamoilfenilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-4-ilamino)biciclo[2.2.1]hept-5-en-2-carboxamida;

*N*-(4-(4-(ciclobutilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)fenil)-*N*-metilacetamida;

*N*-(4-(4-(ciclobutilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)fenil)butiramida;

*N*2-(3-cloro-4-morfolinofenil)-*N*4-ciclobutilfuro[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diamina;

*N*4-ciclobutil-*N*2-(1*H*-indazol-6-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diamina;

6-(4-(ciclopropilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-2,2-dimetil-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona;

*N*-(4-(4-(ciclopropilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)fenil)-*N*-metilacetamida;

*N*4-alil-*N*2-(quinolin-4-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diamina;

*N*2-(3-cloro-4-morfolinofenil)-*N*4-(piperidin-4-ilmetil)furo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diamina;

6-(4-(piperidin-4-ilmetilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona;

*N*-(4-(4-(piperidin-4-ilmetilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)fenil)butiramida;

*N*4-ciclopropil-*N*2-(isoquinolin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diamina;

6-(4-(ciclobutilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-3,4-dihidroquinolin-2(1*H*)-ona;

*N*4-ciclopropil-*N*2-(4-(piperazin-1-il)fenil)furo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diamina;

*N*2-(1*H*-indazol-6-il)-*N*4-(piperidin-4-ilmetil)furo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-

diamina;

*N*4-ciclobutil-*N*2-(4-(piperazin-1-il)fenil)furo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diamina;

6-(4-(ciclobutilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-2,2-dimetil-2*H*-

benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona;

6-(4-(ciclopropilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-2*H*-

benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona;

7-(4-(ciclobutilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-1*H*-

benzo[*d*][1,3]oxazin-2(4*H*)-ona;

*N*4-ciclopropil-*N*2-(1-metil-1*H*-indazol-5-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-

diamina;

*N*4-ciclopropil-*N*2-(1-metil-1*H*-indazol-3-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-

diamina;

4-(4-(ciclopropilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-*N*-(3-

metoxipropil)benzamida;

4-(4-(ciclopropilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-*N*-(3-

metoxipropil)bencensulfonamida;

*N*4-ciclopropil-*N*2-(imidazo[1,2-*a*]piridin-3-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-

diamina;

*N*2-(1*H*-indazol-6-il)-*N*4-(2,2,2-trifluoroetil)furo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-

diamina;

2,2-dimetil-6-(4-(2,2,2-trifluoroetilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-

2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona;

6-(4-(piperidin-4-ilmetilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-3,4-

dihidroquinolin-2(1*H*)-ona;

2,2-dimetil-6-(4-(piperidin-4-ilmetilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-

2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona;

*N*-metil-*N*-(4-(4-(piperidin-4-ilmetilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)fenil)acetamida;

*N*4-ciclopropil-*N*2-(isoquinolin-4-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diamina;

*N*4-ciclopropil-*N*2-(quinolin-4-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diamina;

*N*4-ciclopropil-*N*2-(1-metil-1*H*-indazol-6-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diamina; o

*N*2-(3-cloro-4-morfolinofenil)-*N*4-(2,2,2-trifluoroetil)furo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diamina.

17. El compuesto de la reivindicación 4 CARACTERIZADO PORQUE  $R^1$  es  $N(R^a)(R^b)$ ,  $-C(R^a)=CH(R^b)$ , o  $-OR^b$ ; donde

$R^a$  es H o  $(C_1-C_6)$ alquilo opcionalmente sustituido; y

$R^b$  es  $(C_1-C_6)$ alquilo opcionalmente sustituido,  $(C_2-C_6)$ alquenilo opcionalmente sustituido,  $(C_3-C_6)$ cicloalquilo opcionalmente sustituido,  $(C_5-C_{12})$ cicloalquilo saturado o parcialmente insaturado en puente opcionalmente sustituido, o  $(C_1-C_{10})$ heteroarilo opcionalmente sustituido.

18. El compuesto de la reivindicación 17 CARACTERIZADO PORQUE  $R^b$  es  $(C_1-C_6)$ alquilo opcionalmente sustituido,  $(C_2-C_6)$ alquenilo opcionalmente sustituido, ciclopropilo opcionalmente sustituido, ciclobutilo opcionalmente sustituido, ciclopentilo opcionalmente sustituido, ciclohexilo opcionalmente sustituido, benzo[*b*][1,4]oxazinilo opcionalmente sustituido, biciclo[2.2.1]heptanilo opcionalmente sustituido, biciclo[2.2.1]heptenilo opcionalmente sustituido, indazolilo opcionalmente sustituido, oxetanilo opcionalmente sustituido, piperidinilo opcionalmente sustituido,  $-CH_2-$



azetidínilo opcionalmente sustituido, -CH<sub>2</sub>-imidazolilo opcionalmente sustituido, -CH<sub>2</sub>-piperidinilo opcionalmente sustituido, -CH<sub>2</sub>-piridinilo opcionalmente sustituido.

19. El compuesto de la reivindicación 18 CARACTERIZADO PORQUE Y es benzo[*b*]azepínilo opcionalmente sustituido, benzo[*d*]imidazolilo opcionalmente sustituido, benzo[*b*][1,4]oxazinilo opcionalmente sustituido, benzo[*d*]isotiazolilo opcionalmente sustituido, benzo[*d*]oxazolilo opcionalmente sustituido, benzo[*b*][1,4]tiazínilo opcionalmente sustituido, benzo[*d*]tiazolilo opcionalmente sustituido, benzo[*c*]tiofenilo opcionalmente sustituido, crománilo opcionalmente sustituido, croménilo opcionalmente sustituido, dihidrobenzo[*b*]azepínilo opcionalmente sustituido, dihidroquinolinilo opcionalmente sustituido, imidazo[1,2-*a*]piridinilo opcionalmente sustituido, indazolilo opcionalmente sustituido, indolinilo opcionalmente sustituido, isoquinolinilo opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido, pirazolilo opcionalmente sustituido, quinolinilo opcionalmente sustituido, tetrahidroisoquinolinilo opcionalmente sustituido, o tetrahidro-1,6-naftiridinilo opcionalmente sustituido.

20. El compuesto de la reivindicación 19 CARACTERIZADO PORQUE Z es H, -CN, -N(H)-tetrahidropiranilo, -C(O)N(H)-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alquileo opcionalmente sustituido, -C(O)N(H)-(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)cicloalquileo opcionalmente sustituido, -C(O)-morfolínilo, -N(H)C(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alquilo opcionalmente sustituido, -N(CH<sub>3</sub>)C(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alquilo opcionalmente sustituido, -O-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alquilo opcionalmente sustituido, -S(O)<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alquilo opcionalmente sustituido, -S(O)<sub>2</sub>-N(H)(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alquilo opcionalmente sustituido, -S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>2</sub>N(H)-piridinilo, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alquilo opcionalmente sustituido, morfolínilo opcionalmente sustituido, piperazinilo opcionalmente sustituido, piridinilo

opcionalmente sustituido, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alquileo opcionalmente sustituido-morfolinilo opcionalmente sustituido, o piridinilo sustituido opcionalmente.

21. El compuesto de la reivindicación 20 CARACTERIZADO PORQUE el compuesto es

*N*4-ciclopropil-*N*2-(3-metil-1*H*-indazol-6-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diamina;  
 2,2-dimetil-6-(4-((3-metiloxetan-3-il)metilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona;  
*N*4-ciclopropil-*N*2-(3-(piridin-4-il)-1*H*-indazol-6-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diamina;  
 6-(4-(ciclopropilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-1*H*-indazol-3-carbonitrilo;  
*N*-ciclopropil-6-(4-(ciclopropilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-1*H*-indazol-3-carboxamida;  
*N*4-alil-*N*4-metil-*N*2-(3-metil-1*H*-indazol-6-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diamina;  
 7-(4-(2,2-difluoroetilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-3,4-dihidroquinolin-2(1*H*)-ona;  
 3-(2-(2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-6-ilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-4-ilamino)propanamida;  
 6-(4-(2,2-difluoroetilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-2,2-dimetil-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona;  
*N*4-ciclopropil-*N*2-(4-metil-1*H*-indazol-6-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diamina;  
*N*2-(1*H*-indazol-6-il)-*N*4-(2,2,2-trifluoroetil)furo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diamina;  
*N*4-ciclopropil-*N*2-(3-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)-1*H*-indazol-6-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diamina;  
 (S)-7-(4-(ciclopropilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-3-metil-3,4-dihidroquinolin-2(1*H*)-ona;  
 (R)-7-(4-(ciclopropilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-3-metil-3,4-dihidroquinolin-

2(1*H*)-ona;

2,2,2-trifluoroacetato de *N*4-ciclopropil-*N*2-(1*H*-indazol-6-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diamina;

*N*-propil-4-(4-(2,2,2-trifluoroetilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)benzamida;

*N*2-(3-cloro-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-*N*4-ciclopropilfuro[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diamina;

*N*4-alil-*N*2-(4-(metilsulfonyl)fenil)furo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diamina;

*N*2-(3-cloro-4-morfolinofenil)-*N*4-ciclopropilfuro[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diamina;

4-(4-(ciclopropilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)bencensulfonamida;

bis(2,2,2-trifluoroacetato) de 4-(4-(ciclopropilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)bencensulfonamida;

4-(4-(ciclopropilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-*N*-propilbenzamida;

*N*\*4\*-ciclopropil-*N*\*2\*-(2,2-dioxo-2,3-dihidro-1*H*-2lambda\*6\*-benzo[*c*]tiofen-5-il)-furo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diamina;

*N*4-ciclopropil-*N*2-(4-(morfolinometil)fenil)furo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diamina;

1-(4-(4-(4-(ciclopropilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)fenil)piperazin-1-il)etanona;

*N*\*4\*-ciclopropil-*N*\*2\*-(1,1-dioxo-2,3-dihidro-1*H*-1lambda\*6\*-benzo[*d*]isotiazol-6-il)-furo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diamina;

6-(4-ciclopropilamino-furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-1,1-dioxo-1,2-dihidro-1lambda\*6\*-benzo[*d*]isotiazol-3-ona;

4-(4-(ciclobutilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)bencensulfonamida;

*N*4-ciclopropil-*N*2-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diamina;

(1*R*,2*S*)-2-(2-(4-sulfamoilfenilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-4-ilamino)ciclopentancarboxamida;

6-(4-(ciclopropilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-3,4-dihidroquinolin-2(1*H*)-ona;

(1*R*,2*R*,3*S*,4*S*)-3-(2-(4-sulfamoilfenilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-4-

ilamino)biciclo[2.2.1]hept-5-en-2-carboxamida;

*N*4-((1*R*,3*S*)-3-aminociclopentil)-*N*2-(3-metil-1*H*-indazol-6-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diamina;

*N*4-((1*S*,3*R*)-3-aminociclopentil)-*N*2-(3-metil-1*H*-indazol-6-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diamina;

2,2-dimetil-6-(4-(metilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona;

6-(4-(isopropilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-2,2-dimetil-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona;

7-(4-(ciclopropilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-3,4-dihidroquinolin-2(1*H*)-ona;

7-(4-(ciclopropilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-3-metil-3,4-dihidroquinolin-2(1*H*)-ona;

*N*2-(3-metil-1*H*-indazol-6-il)-*N*4-(4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indazol-6-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diamina;

*N*4-(3,3-difluorociclobutil)-*N*2-(3-metil-1*H*-indazol-6-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diamina;

*N*4-(3,3-difluorociclobutil)-*N*2-(3-metil-1*H*-indazol-6-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diamina;

*N*4-ciclobutil-*N*2-(3-metil-1*H*-indazol-6-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diamina;

7-(4-(ciclobutilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-3,4-dihidroquinolin-2(1*H*)-ona;

6-(4-(ciclobutilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-3,3-dimetilindolin-2-on;

7-(4-(ciclobutilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-3,3-dimetil-3,4-dihidroquinolin-2(1*H*)-ona;

7-(4-(ciclobutilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-3-metil-3,4-dihidroquinolin-2(1*H*)-ona;

7-(4-(isobutilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-3,4-dihidroquinolin-2(1*H*)-ona;

*N*2-(3-metil-1*H*-indazol-6-il)-*N*4-propilfuro[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diamina;

7-(4-(propilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-3,4-dihidroquinolin-2(1*H*)-ona;  
 3,3-dimetil-7-(4-(propilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-3,4-dihidroquinolin-2(1*H*)-ona;  
 8-(4-(propilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-4,5-dihidro-1*H*-benzo[*b*]azepin-2(3*H*)-ona;  
 2-metil-2-(4-(4-(propilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)fenil)propanonitrilo;  
 7-(4-(isobutilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-3,3-dimetil-3,4-dihidroquinolin-2(1*H*)-ona;  
 8-(4-(isobutilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-4,5-dihidro-1*H*-benzo[*b*]azepin-2(3*H*)-ona;  
 2-(4-(4-(isobutilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)fenil)-2-metilpropanonitrilo;  
*N*-(4-(4-(ciclobutilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)fenil)-*N*-metilacetamida;  
*N*-(4-(4-(ciclobutilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)fenil)butiramida;  
*N*2-(3-cloro-4-morfolinofenil)-*N*4-ciclobutilfuro[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diamina;  
*N*4-ciclobutil-*N*2-(1*H*-indazol-6-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diamina;  
*N*-(4-(4-(ciclopropilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)fenil)-*N*-metilacetamida;  
 6-(4-(ciclobutilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-3,4-dihidroquinolin-2(1*H*)-ona;  
*N*4-ciclopropil-*N*2-(4-(piperazin-1-il)fenil)furo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diamina;  
*N*4-ciclobutil-*N*2-(4-(piperazin-1-il)fenil)furo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diamina;  
 6-(4-(ciclobutilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-2,2-dimetil-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona;  
 6-(4-(ciclopropilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona;  
*N*4-ciclopropil-*N*2-(1-metil-1*H*-indazol-5-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diamina;  
 4-(4-(ciclopropilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-*N*-(3-metoxipropil)benzamida;

4-(4-(ciclopropilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-*N*-(3-metoxipropil)bencensulfonamida;

2,2-dimetil-6-(4-(2,2,2-trifluoroetilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona;

*N*4-ciclopropil-*N*2-(1-metil-1*H*-indazol-6-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diamina;

*N*2-(3-cloro-4-morfolinofenil)-*N*4-(2,2,2-trifluoroetil)furo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diamina;

*N*-(4-(4-(1*H*-indazol-6-ilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)fenil)butiramida;

*N*4-ciclopropil-*N*2-(1*H*-indol-6-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diamina;

*N*4-(3-aminopropil)-*N*2-(1*H*-indazol-6-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diamina;

*N*4-(4-aminobutil)-*N*2-(1*H*-indazol-6-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diamina;

*N*4-ciclopropil-*N*2-(1*H*-indazol-5-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diamina;

*N*4-ciclopropil-*N*2-(1-isopropil-1*H*-indazol-5-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diamina;

6-(4-(ciclopropilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-2*H*-benzo[*b*][1,4]tiazin-3(4*H*)-ona;

*N*4-ciclopropil-*N*2-(4-morfolinofenil)furo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diamina;

6-(4-(ciclopropilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)benzo[*d*]oxazol-2(3*H*)-ona;

5-(4-(ciclopropilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2(3*H*)-ona;

5-(4-(ciclopropilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ona;

*N*-(3-(4-(ciclopropilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)fenil)acetamida;

3-(4-(ciclopropilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)bencensulfonamida;

5-(4-(ciclopropilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)benzo[*d*]oxazol-2(3*H*)-ona;

6-(4-(ciclopropilmetilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-2,2-dimetil-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona;

6-(4-(ciclopropilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-2,2-dimetil-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona;

6-(4-(ciclopropilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)indolin-2-ona;

(3-(4-(ciclopropilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)fenil)metanol;

*N*4-ciclopropil-*N*2-(6-morfolinopiridin-3-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diamina;

6-(4-(ciclopropilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-2,2-dimetil-2*H*-benzo[*b*][1,4]tiazin-3(4*H*)-ona;

*N*4-ciclopropil-*N*2-(4-(tiomorfolina 1,1 dióxido)fenil)furo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diamina;

*N*2-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-il)-*N*4-ciclopropilfuro[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diamina;

*N*4-ciclopropil-*N*2-(3-fluoro-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)furo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diamina;

7-(4-(ciclopropilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-4-metilquinolin-2(1*H*)-ona;

7-(4-(ciclopropilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)quinolin-2(1*H*)-ona;

2,2-dimetil-6-(4-(1-metilciclopropilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona;

6-(4-(1-(hidroximetil)ciclopropilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-2,2-dimetil-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona;

6-(4-(etilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-2,2-dimetil-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona;

6-(4-(ciclopropilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-2,2-difluoro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona;

7-(4-(ciclopropilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-3,3-dimetil-3,4-dihidroquinolin-2(1*H*)-ona;

2-(4-(4-(ciclopropilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)fenil)-2-metilpropanonitrilo;

*N*4-ciclopropil-*N*2-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diamina;

*N*4-ciclopropil-*N*2-(4-isopropoxifenil)furo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diamina;

*N*4-ciclopropil-*N*2-(2-metilbenzo[*d*]tiazol-6-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diamina;

*N*4-ciclopropil-*N*2-(2-metilquinolin-6-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diamina;

*N*4-ciclopropil-*N*2-(4-isopropoxi-3-metilfenil)furo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diamina;

*N*2-(3-cloro-4-isopropoxifenil)-*N*4-ciclopropilfuro[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diamina;  
*N*4-ciclopropil-*N*2-(3-fluoro-4-isopropoxifenil)furo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diamina;  
 7-(4-(ciclopropilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-3-(hidroximetil)quinolin-2(1*H*)-ona;  
*N*4-ciclopropil-*N*2-(2,2-dimetilcroman-6-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diamina;  
 7-(4-(ciclopropilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-2*H*-cromen-2-ona;  
*N*4-ciclopropil-*N*2-(2,3-dihidrobenczo[*b*][1,4]dioxin-6-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diamina;  
*N*2-(benzo[*d*]oxazol-6-il)-*N*4-ciclopropilfuro[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diamina;  
*N*2-(4-(2*H*-1,2,3-triazol-2-il)fenil)-*N*4-ciclopropilfuro[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diamina;  
 7-(4-(ciclopropilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-4,5-dihidro-1*H*-benzo[*b*]azepin-  
 2(3*H*)-ona;  
 1-(7-(4-(ciclopropilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-4,5-dihidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-  
 3(2*H*)-il)etanona;  
*N*4-ciclopropil-*N*4-metil-*N*2-(3-metil-1*H*-indazol-6-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diamina;  
 (diexo)-3-(2-(2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-6-ilamino)furo[3,2-  
*d*]pirimidin-4-ilamino)biciclo[2.2.1]hept-5-en-2-carboxamida;  
 (diexo)-3-(2-(3,3-dimetil-2-oxoindolin-6-ilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-4-  
 ilamino)biciclo[2.2.1]hept-5-en-2-carboxamida;  
 (diexo)-3-(2-(3-metil-1*H*-indazol-6-ilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-4-  
 ilamino)biciclo[2.2.1]hept-5-en-2-carboxamida;  
 6,6'-(furo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diilbis(azanediil))bis(2,2-dimetil-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-  
 3(4*H*)-ona);  
 (diexo)-3-(2-(2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-6-ilamino)furo[3,2-  
*d*]pirimidin-4-ilamino)biciclo[2.2.1]heptan-2-carboxamida;  
 6-(4-(tert-butilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-2,2-dimetil-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-  
 3(4*H*)-ona;



6-(4-(dietilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-2,2-dimetil-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona;

6-(4-(isobutilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-3,3-dimetilindolin-2-ona;

3,3-dimetil-6-(4-(propilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)indolin-2-ona;

8-(4-(ciclopropilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-4,5-dihidro-1*H*-benzo[*b*]azepin-2(3*H*)-ona;

*N*4-ciclopropil-*N*2-(4-fluoro-3-metil-1*H*-indazol-6-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diamina;

*N*4-ciclopropil-*N*2-(4-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)fenil)furo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diamina;

*N*2-(4-(1*H*-imidazol-1-il)fenil)-*N*4-ciclopropilfuro[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diamina;

6-(4-(ciclopropiletinil)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-3,3-dimetilindolin-2-ona;

*N*2-(benzo[*d*]isoxazol-6-il)-*N*4-ciclopropilfuro[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diamina;

7-(4-(ciclopropilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-3-metilquinolin-2(1*H*)-ona;

6-(4-(ciclopropilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-2,2-dimetil-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona;

6-(4-(ciclobutilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona;

6-(4-(ciclopropilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-3,3-dimetilindolin-2-ona;

3,3-dimetil-6-(4-(2-metilciclopropilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)indolin-2-ona;

*N*2-(3-metil-1*H*-indazol-6-il)-*N*4-(piridin-3-ilmetil)furo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diamina;

6-(4-(2,2-difluoroetilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-3,3-dimetilindolin-2-ona;

*N*4-(2,2-difluoroetil)-*N*2-(3-metil-1*H*-indazol-6-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diamina;

6-(4-(ciclopropilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-*N,N*-dimetil-1*H*-indazol-3-carboxamida;

4-(4-(ciclopropilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)benzonitrilo;

*N*4-ciclopropil-*N*2-(4-metoxifenil)furo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diamina;

(6-(4-(ciclopropilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-1*H*-indazol-3-il)(morfolino)metanona;

6-(4-(ciclopropilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-*N*-(2-idroxietyl)-1*H*-indazol-3-carboxamida;

2-(4-(4-(ciclopropilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)fenil)acetoniitrilo;

4-(4-(ciclopropilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-*N*-(piridin-2-il)bencensulfonamida;

*N*4-ciclopropil-*N*2-(4-(piridin-4-il)fenil)furo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diamina;

8-(4-ciclobutoxifuro[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-4,5-dihidro-1*H*-benzo[*b*]azepin-2(3*H*)-ona;

4-ciclobutoxi-*N*-(3-metil-1*H*-indazol-6-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-amina;

7-(4-ciclobutoxifuro[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-3,4-dihidroquinolin-2(1*H*)-ona;

*N*4-alil-*N*2-(quinolin-4-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diamina;

6-(4-(piperidin-4-ilmetilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona;

*N*-(4-(4-(piperidin-4-ilmetilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)fenil)butiramida;

*N*4-ciclopropil-*N*2-(isoquinolin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diamina;

*N*2-(1*H*-indazol-6-il)-*N*4-(piperidin-4-ilmetil)furo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diamina;

*N*4-ciclopropil-*N*2-(1-metil-1*H*-indazol-3-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diamina;

*N*4-ciclopropil-*N*2-(imidazo[1,2-*a*]piridin-3-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diamina;

6-(4-(piperidin-4-ilmetilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-3,4-dihidroquinolin-2(1*H*)-ona;

2,2-dimetil-6-(4-(piperidin-4-ilmetilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona;

*N*-metil-*N*-(4-(4-(piperidin-4-ilmetilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)fenil)acetamida;

*N*4-ciclopropil-*N*2-(isoquinolin-4-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diamina;

*N*4-ciclopropil-*N*2-(quinolin-4-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diamina;  
 1-(4-(4-(4-((1*H*-imidazol-2-il)metilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)fenil)piperazin-1-il)etanona;  
*N*4-ciclopropil-*N*2-(2-metil-2*H*-indazol-6-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diamina;  
*N*4-ciclopropil-*N*2-(3-metil-1*H*-indazol-5-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diamina;  
*N*4-(3-amino-2,2-dimetilpropil)-*N*2-(1*H*-indazol-6-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diamina;  
*N*4-((1*r*,4*r*)-4-aminociclohexil)-*N*2-(3-metil-1*H*-indazol-6-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diamina;  
 (R)-*N*2-(3-metil-1*H*-indazol-6-il)-*N*4-(piperidin-3-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diamina;  
*N*2-(3-metil-1*H*-indazol-6-il)-*N*4-(oxetan-3-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diamina;  
 6-(4-(ciclopropilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-4-metil-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona;  
*N*4-ciclopropil-*N*2-(3-(piridin-4-il)fenil)furo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diamina;  
 2,2-dimetil-6-(4-(piperidin-3-ilmetilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona;  
*N*4-ciclopropil-*N*2-(3-morfolinofenil)furo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diamina;  
 (S)-*N*2-(3-metil-1*H*-indazol-6-il)-*N*4-(piperidin-3-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diamina;  
*N*4-ciclopropil-*N*2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diamina;  
*N*-(4-(4-(ciclopropilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-2-metoxifenil)-2-morfolinoacetamida; o  
 6-(4-(ciclopropilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona.

22. El compuesto de la reivindicación 17 CARACTERIZADO PORQUE R<sup>1</sup> es N(R<sup>a</sup>)(R<sup>b</sup>), o -OR<sup>b</sup>; donde

$R^a$  es H o  $(C_1-C_6)$ alquilo opcionalmente sustituido; y

$R^b$  es  $(C_1-C_6)$ alquilo opcionalmente sustituido,  $(C_3-C_6)$ cicloalquilo opcionalmente sustituido,  $(C_5-C_{12})$ cicloalquilo saturado o parcialmente insaturado en puente opcionalmente sustituido, o  $(C_1-C_{10})$ heteroarilo opcionalmente sustituido.

23. El compuesto de la reivindicación 22 CARACTERIZADO PORQUE

$R^a$  es H; y

$R^b$  es  $(C_1-C_6)$ alquilo opcionalmente sustituido, ciclopropilo opcionalmente sustituido, ciclobutilo opcionalmente sustituido, biciclo[2.2.1]heptenilo opcionalmente sustituido, biciclo[2.2.1]heptanilo opcionalmente sustituido, o indazolilo opcionalmente sustituido.

24. El compuesto de la reivindicación 23 CARACTERIZADO PORQUE Y es benzo[*b*]azepinilo opcionalmente sustituido, benzo[*b*][1,4]oxazinilo opcionalmente sustituido, benzo[*b*][1,4]tiazinilo opcionalmente sustituido, benzo[*c*]tiofenilo opcionalmente sustituido, dihidroquinolinilo opcionalmente sustituido, indazolilo opcionalmente sustituido, indolinilo opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido, quinolinilo opcionalmente sustituido, o tetrahydroisoquinolinilo opcionalmente sustituido.

25. El compuesto de la reivindicación 24 CARACTERIZADO PORQUE Z es H, -CN,  $-C(O)N(H)$ -ciclopropilo opcionalmente sustituido,  $-C(O)-(C_1-C_3)$ alquilo opcionalmente sustituido,  $-N(H)C(O)-(C_1-C_3)$ alquilo opcionalmente sustituido,  $-S(O)_2NH_2$ ,  $(C_1-C_3)$ alquilo opcionalmente sustituido, morfolinilo opcionalmente sustituido, piperazinilo opcionalmente sustituido,  $-CH_2$ -morfolinilo opcionalmente

sustituido, o piridinilo sustituido opcionalmente.

26. El compuesto de la reivindicación 25 CARACTERIZADO PORQUE el compuesto es

*N*4-ciclopropil-*N*2-(3-metil-1*H*-indazol-6-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diamina;  
*N*4-ciclopropil-*N*2-(3-(piridin-4-il)-1*H*-indazol-6-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diamina;  
 6-(4-(ciclopropilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-1*H*-indazol-3-carbonitrilo;  
*N*-ciclopropil-6-(4-(ciclopropilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-1*H*-indazol-3-carboxamida;  
*N*4-ciclopropil-*N*2-(4-metil-1*H*-indazol-6-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diamina;  
*N*2-(1*H*-indazol-6-il)-*N*4-(2,2,2-trifluoroetil)furo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diamina;  
 (S)-7-(4-(ciclopropilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-3-metil-3,4-dihidroquinolin-2(1*H*)-ona;  
 (R)-7-(4-(ciclopropilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-3-metil-3,4-dihidroquinolin-2(1*H*)-ona;  
 2,2,2-trifluoroacetato de *N*4-ciclopropil-*N*2-(1*H*-indazol-6-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diamina;  
*N*2-(3-cloro-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-*N*4-ciclopropilfuro[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diamina;  
*N*2-(3-cloro-4-morfolinofenil)-*N*4-ciclopropilfuro[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diamina;  
 4-(4-(ciclopropilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)bencensulfonamida;  
 bis(2,2,2-trifluoroacetato) de 4-(4-(ciclopropilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)bencensulfonamida;  
*N*\*4\*-ciclopropil-*N*\*2\*-(2,2-dioxo-2,3-dihidro-1*H*-2lambda\*6\*-benzo[*c*]tiofen-5-il)-furo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diamina;

(1R,2R,3S,4S)-3-(2-(4-sulfamoilfenilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-4-ilamino)biciclo[2.2.1]hept-5-en-2-carboxamida;

7-(4-(ciclopropilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-3,4-dihidroquinolin-2(1*H*)-ona;

7-(4-(ciclopropilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-3-metil-3,4-dihidroquinolin-2(1*H*)-ona;

N4-ciclobutil-N2-(3-metil-1*H*-indazol-6-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diamina;

7-(4-(ciclobutilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-3,4-dihidroquinolin-2(1*H*)-ona;

6-(4-(ciclobutilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-3,3-dimetilindolin-2-ona;

7-(4-(ciclobutilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-3-metil-3,4-dihidroquinolin-2(1*H*)-ona;

N2-(3-metil-1*H*-indazol-6-il)-N4-propilfuro[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diamina;

7-(4-(propilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-3,4-dihidroquinolin-2(1*H*)-ona;

2-metil-2-(4-(4-(propilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)fenil)propanonitrilo;

N2-(3-cloro-4-morfolinofenil)-N4-ciclobutilfuro[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diamina;

N4-ciclobutil-N2-(1*H*-indazol-6-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diamina;

N-(4-(4-(4-(aminometil)piperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)fenil)-N-metilacetamida;

6-(4-(ciclobutilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-2,2-dimetil-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona;

6-(4-(ciclopropilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona;

N4-ciclopropil-N2-(1-metil-1*H*-indazol-5-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diamina;

N2-(3-cloro-4-morfolinofenil)-N4-(2,2,2-trifluoroetil)furo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diamina;

N-(4-(4-(1*H*-indazol-6-ilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)fenil)butiramida;

N4-(4-aminobutil)-N2-(1*H*-indazol-6-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diamina;

6-(4-(ciclopropilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-2*H*-benzo[*b*][1,4]tiazin-3(4*H*)-ona;

7-(4-(ciclopropilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-4-metilquinolin-2(1*H*)-ona;

7-(4-(ciclopropilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)quinolin-2(1*H*)-ona;

6-(4-(etilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-2,2-dimetil-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona;

6-(4-(ciclopropilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-2,2-difluoro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona;

7-(4-(ciclopropilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-3,3-dimetil-3,4-dihidroquinolin-2(1*H*)-ona;

2-(4-(4-(ciclopropilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)fenil)-2-metilpropanonitrilo;

2-(4-(4-(ciclopropilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)fenil)-2-metilpropanonitrilo;

7-(4-(ciclopropilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-3-(hidroximetil)quinolin-2(1*H*)-ona;

7-(4-(ciclopropilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-2*H*-cromen-2-ona;

7-(4-(ciclopropilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-4,5-dihidro-1*H*-benzo[*b*]azepin-2(3*H*)-ona;

1-(7-(4-(ciclopropilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-4,5-dihidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-3(2*H*)-il)etanona;

(diexo)-3-(2-(3,3-dimetil-2-oxoindolin-6-ilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-4-ilamino)biciclo[2.2.1]hept-5-en-2-carboxamida;

(diexo)-3-(2-(3-metil-1*H*-indazol-6-ilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-4-ilamino)biciclo[2.2.1]hept-5-en-2-carboxamida;

6,6'-(furo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diilbis(azanediil))bis(2,2-dimetil-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona);

acetato de (diexo)-3-(2-(2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-6-ilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-4-ilamino)biciclo[2.2.1]heptan-2-carboxamida;

6-(4-(isobutilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-3,3-dimetilindolin-2-ona;

3,3-dimetil-6-(4-(propilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)indolin-2-ona;

8-(4-(ciclopropilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-4,5-dihidro-1*H*-benzo[*b*]azepin-2(3*H*)-ona;

*N*4-ciclopropil-*N*2-(4-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)fenil)furo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diamina;

*N*2-(benzo[*d*]isoxazol-6-il)-*N*4-ciclopropilfuro[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diamina;

7-(4-(ciclopropilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-3-metilquinolin-2(1*H*)-ona;

6-(4-(ciclopropilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-2,2-dimetil-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona;

6-(4-(ciclopropilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-3,3-dimetilindolin-2-ona;

3,3-dimetil-6-(4-(2-metilciclopropilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)indolin-2-ona;

6-(4-(2,2-difluoroetilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-3,3-dimetilindolin-2-ona;

*N*4-(2,2-difluoroetil)-*N*2-(3-metil-1*H*-indazol-6-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diamina;

6-(4-(ciclopropilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-*N,N*-dimetil-1*H*-indazol-3-carboxamida;

(6-(4-(ciclopropilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-1*H*-indazol-3-il)(morfolino)metanona;

2-(4-(4-(ciclopropilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)fenil)acetonitrilo;

8-(4-ciclobutoxifuro[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-4,5-dihidro-1*H*-benzo[*b*]azepin-2(3*H*)-ona;

4-ciclobutoxi-*N*-(3-metil-1*H*-indazol-6-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-amina; o

7-(4-ciclobutoxifuro[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-3,4-dihidroquinolin-2(1*H*)-ona.



27. Un método para tratar un paciente que padece una afección que está mediada por la actividad de una proteína quinasa, CARACTERIZADO PORQUE comprende el paso de administrarle al paciente una cantidad eficaz para el uso terapéutico de un compuesto de fórmula (I), tal como se lo define en la reivindicación 1, o de una sal, una prodroga o un metabolito con actividad biológica farmacéuticamente aceptable de éste.

28. El método de la reivindicación 27, CARACTERIZADO PORQUE la proteína quinasa se selecciona del grupo que consiste en las quinasas Jak1, Jak2, Jak3, Tyk2, KDR, Flt-3, CDK2, CDK4, TANK, Trk, FAK, Abl, Bcr-Abl, cMet, b-RAF, FGFR3, c-kit, PDGF-R, Syk, PKC y Aurora.

29. El método de la reivindicación 27, CARACTERIZADO PORQUE la afección se selecciona entre el cáncer, los trastornos cardiovasculares, los trastornos que afectan el sistema nervioso central, los trastornos inmunes, las afecciones oculares, la artritis reumática, las reacciones de hipersensibilidad, los trastornos caracterizados por movimientos hiperquinéticos, la neumonitis con hipersensibilidad, la hipertensión, los trastornos caracterizados por movimientos hipoquinéticos, los aneurismas aórticos o periféricos, los trastornos en el eje del hipotálamo, la pituitaria y las glándulas adrenales, las disecciones aórticas, la hipertensión arterial, la arteriosclerosis, las fístulas arteriovenosas, la ataxia, las degeneraciones espinocerebelares, la miositis provocada por estreptococos, las lesiones estructurales en el cerebelo, la panencefalitis esclerosante subaguda, los síncope, la sífilis en el sistema cardiovascular, la anafilaxis sistémica, el síndrome inflamatorio sistémico, la artritis

reumática sistémica de inicio juvenil, la ALL asociada a las células T o a FAB, la telangiectasia, la tromboangitis obliterante, el rechazo de transplantes, el trauma/las hemorragias, las reacciones de hipersensibilidad del tipo III, la hipersensibilidad del tipo IV, la angina inestable, la uremia, la urosepsis, la urticaria, las venas varicosas, la vasculitis, las enfermedades de las venas, la trombosis venosa, la fibrilación ventricular, las infecciones virales y fúngicas, la encefalitis viral/la meningitis aséptica, el síndrome asociado a la encefalitis viral, el síndrome de Wernicke-Korsakoff, la enfermedad de Wilson, el rechazo de xenoinjertos de cualquier órgano o tejido, el rechazo de transplantes de corazón, la hemacromatosis, los trastornos asociados a la hemodiálisis, el síndrome urémico hemolítico/la púrpura trombocitopénica trombótica, las hemorragias, la fibrosis pulmonar idiopática, la citotoxicidad mediada por anticuerpos, la astenia, la atrofia muscular espinal infantil, la inflamación de la aorta, la influenza A, los trastornos provocados por la exposición a radiación ionizante, la iridociclitis/la uveítis/la neuritis óptica, las afecciones relacionadas con la diabetes, la anemia con células en hoz, la inflamación crónica, la glomerulonefritis, el rechazo de injertos, la enfermedad de Lyme, la enfermedad de von Hippel Lindau, la enfermedad de Paget, la fibrosis, la sarcoidosis, la cirrosis, la tiroiditis, el síndrome de hiperviscosidad, la enfermedad de Osler-Weber-Rendu, la enfermedad pulmonar oclusiva crónica, el edema posterior a una quemadura, el trauma, los trastornos provocados por la radiación, la hipoxia, la isquemia, el síndrome de hiperestimulación ovárica, el síndrome posterior a la perfusión, el síndrome posterior al bombeo, el síndrome de cardiectomía posterior a un infarto de miocardio, la endometriosis, la hipertensión pulmonar, el hemangioma infantil, las infecciones de herpes simple, el herpes zoster, los trastornos provocados por el virus de la inmunodeficiencia humana, los trastornos provocados por parapoxvirus o por protozoos, la toxoplasmosis, la

parálisis supranuclear progresiva, la hipertensión pulmonar primaria, los trastornos provocados por las terapias con radiación, el fenómeno de Raynaud, la enfermedad de Raynaud, la enfermedad de Refsum, la corea senil, la demencia senil del tipo de los cuerpos de Lewy, el shock, el rechazo de aloinjertos de piel, el síndrome de los cambios en la piel, la vitritis, la restenosis, los accidentes cerebrovasculares isquémicos, las enfermedades alérgicas, la dermatitis, el escleroderma, la enfermedad del injerto contra el huésped, el rechazo de trasplantes de órganos ;rechazo de trasplantes de médula ósea y de órganos sólidos, las enfermedades inmunes agudas o crónicas asociadas al trasplante de órganos, la sarcoidosis, la coagulación intravascular diseminada, la enfermedad de Kawasaki, el síndrome nefrótico, el síndrome de fatiga crónica, la granulomatosis de Wegener, la púrpura de Henoch-Schoenlein, la vasculitis microscópica de los riñones, la hepatitis activa crónica, el choque séptico, el síndrome de choque tóxico, el síndrome de sepsis, la caquexia, las enfermedades infecciosas, las enfermedades provocadas por parásitos, el síndrome de inmunodeficiencia adquirida, la mielitis transversal aguda, la corea de Huntington, los accidentes cerebrovasculares, la cirrosis biliar primaria, la anemia hemolítica, la enfermedad de Addison, la enfermedad de Addison idiopática, la deficiencia poliglandular esporádica del tipo I y la deficiencia poliglandular del tipo II, el síndrome de Schmidt, el síndrome de dificultad respiratoria en adultos (agudo), la alopecia, la alopecia areata, la artropatía seronegativa, la artropatía, la enfermedad de Reiter, la artropatía psoriática, la artropatía asociada a la colitis ulcerosa, la sinovitis enteropática, la artropatía asociada a *Chlamydia*, a *Yersinia* o a *Salmonella*, las enfermedades ateromatosas/la arteriosclerosis, la alergia atópica, la enfermedad bulbosa autoinmune, el pénfigo vulgar, el pénfigo foliáceo, el penfigoide, la enfermedad lineal provocada por la IgA, la anemia hemolítica autoinmune, la anemia

hemolítica positiva de Coombs, la anemia perniciosa adquirida, la anemia perniciosa juvenil, los trastornos vasculares periféricos, la peritonitis, la anemia perniciosa, la encefalitis miálgica/la enfermedad de Royal Free, la candidiasis mucocutánea crónica, la arteritis de las células gigantes, la hepatitis esclerosante primaria, la hepatitis autoinmune criptogénica, las enfermedades relacionadas con la inmunodeficiencia adquirida, la hepatitis A, la hepatitis B, la hepatitis C, las arritmias en el haz de His, las infecciones del VIH/la neuropatía asociada al VIH, la inmunodeficiencia variada común (la hipogammaglobulinemia variable común), la cardiomiopatía dilatada, la infertilidad femenina, la insuficiencia ovárica, la insuficiencia ovárica prematura, la enfermedad pulmonar fibrótica, la curación crónica de heridas, la alveolitis fibrosante criptogénica, la enfermedad pulmonar intersticial posterior a una inflamación, la neumonitis intersticial, la neumocistis, la neumonía, las enfermedades del tejido conectivo asociadas a las enfermedades pulmonares intersticiales, las enfermedades mixtas del tejido conectivo, las enfermedades asociadas a los pulmones, la esclerosis sistémica asociada a las enfermedades pulmonares intersticiales, la artritis reumática asociada a las enfermedades pulmonares intersticiales, el lupus eritematoso sistémico asociado a las enfermedades pulmonares, la dermatomiositis/polimiositis asociada a las enfermedades pulmonares, la enfermedad de Sjögren asociada a las enfermedades pulmonares, la espondilitis anquilosante asociada a las enfermedades pulmonares, la enfermedad pulmonar vasculítica difusa, la hemosiderosis asociada a las enfermedades pulmonares, las enfermedades pulmonares intersticiales asociadas a las drogas, la fibrosis provocada por radiación, la bronquiolitis obliterante, la neumonía eosinofílica crónica, las enfermedades pulmonares caracterizadas por la infiltración de linfocitos, las enfermedades pulmonares intersticiales posteriores a las infecciones, la artritis gotosa, la hepatitis autoinmune, la hepatitis autoinmune del tipo 1 (la hepatitis

autoinmune clásica o lupoide), la hepatitis autoinmune del tipo 2 (la hepatitis con anticuerpos anti-LKM), la hipoglucemia debida a una reacción autoinmune, la resistencia a la insulina del tipo B con acanthosis nigricans, el hipoparatiroidismo, las enfermedades inmunes agudas asociadas al transplante de órganos, las enfermedades inmunes crónicas asociadas al transplante de órganos, la colangitis esclerosante primaria, la psoriasis del tipo 1, la psoriasis del tipo 2, la leucopenia idiopática, la neutropenia autoinmune, las enfermedades renales asociadas a la NOS, la glomerulonefritis, la vasculitis microscópica de los riñones, el lupus eritematoso discoide, la infertilidad masculina idiopática o NOS, la autoinmunidad en el esperma, la esclerosis múltiple (de cualquier subtipo), la oftalmia simpática, la hipertensión pulmonar secundaria de una enfermedad del tejido conectivo, el dolor agudo y crónico (las diversas formas del dolor), el síndrome de Goodpasture, las manifestaciones pulmonares de la poliarteritis nodosa, la fiebre reumática aguda, la espondilitis reumática, la enfermedad de Still, la esclerosis sistémica, el síndrome de Sjögren, la enfermedad de Takayasu/la arteritis, la trombocitopenia autoinmune, la toxicidad, el rechazo de trasplantes, las enfermedades relacionadas con una vascularización inapropiada, por ejemplo, la retinopatía de la premadurez, la neovascularización coroidal debida a la degeneración macular relacionada con la edad, los hemangiomas infantiles en el ser humano, el edema cerebral, las lesiones pulmonares agudas, el síndrome de dificultad respiratoria en adultos (ARDS), los trastornos proliferativos, tales como la restenosis, los trastornos fibróticos, tales como la cirrosis hepática y la aterosclerosis, los trastornos asociados a la proliferación de las células mesangiales, tales como la nefropatía diabética, la nefrosclerosis maligna, los síndromes de microangiopatía trombótica, las glomerulopatías, la angiogénesis colateral en el miocardio, en la arteria coronaria o en el cerebro, la angiogénesis en los miembros

isquémicos, la lesión por isquemia/reperfusión, las enfermedades relacionadas con las úlceras pépticas provocadas por *Helicobacter*, los trastornos de angiogénesis inducidos por virus, la preeclampsia, la menometrorragia, la fiebre del rasguño de gato, la rubeosis, el glaucoma neovascular, las retinopatías, retinopatía asociada a la retinopatía diabética, la retinopatía de la premadurez o la degeneración macular relacionada con la edad; trastornos hiperproliferativos, hiperplasia de la tiroides (especialmente la enfermedad de Grave), quistes, la hipervascularidad del estroma del ovario característica del síndrome de los ovarios poliquísticos, es decir, el síndrome de Stein-Leventhal, o las enfermedades poliquísticas de los riñones.

30. El método de la reivindicación 29, CARACTERIZADO PORQUE el cáncer es un tumor sólido, un sarcoma, un fibrosarcoma, un osteoma, un melanoma, un retinoblastoma, un rabdomiosarcoma, un glioblastoma, un neuroblastoma, un teratocarcinoma, un tumor malingo hematopoyético, un ascite maligno, el sarcoma de Kaposi, la enfermedad de Hodgkin, un linfoma, un mieloma, una leucemia, un cáncer hematopoyético o un tumor maligno.

31. El método de la reivindicación 29, CARACTERIZADO PORQUE el trastorno cardiovascular es el infarto de miocardio agudo, el síndrome coronario agudo, la insuficiencia cardíaca crónica, el infarto de miocardio, la aterosclerosis, la miocarditis viral, el rechazo de aloinjertos cardíacos, una enfermedad en una válvula cardíaca, la oclusión vascular, la enfermedad obstructiva de la carótida, la taquicardia caracterizada por un QRS regular angosto, la hipertensión renovascular, la cardiomiopatía restrictiva o la disfunción cardíaca asociada a la sepsis.

32. El método de la reivindicación 29, CARACTERIZADO PORQUE el trastorno que afecta el sistema nervioso central es la meningitis provocada por meningococos, la enfermedad de Alzheimer o la enfermedad de Parkinson.

33. El método de la reivindicación 29, CARACTERIZADO PORQUE el trastorno inmune es la artritis reumática, el asma, el asma alérgico, la osteoartritis, la artritis juvenil, la artritis reumática juvenil, la espondilitis anquilosante, la psoriasis, la artritis psoriática, la enfermedad de Crohn, la colitis ulcerosa o la enfermedad intestinal inflamatoria.

34. El método de la reivindicación 29, CARACTERIZADO PORQUE la afección ocular es el edema ocular o macular, la enfermedad neovascular ocular, la escleritis, la queratotomía radial, la uveítis, la miopía, las cavidades ópticas, el desprendimiento crónico de la retina, las complicaciones posteriores a los tratamientos con láser, la conjuntivitis, la enfermedad de Stargardt, la enfermedad de Eale, la retinopatía o la degeneración macular.

35. El método de la reivindicación 29, CARACTERIZADO PORQUE la afección relacionada con la diabetes es la diabetes mellitus no insulino dependiente, el glaucoma, la retinopatía diabética, la diabetes, la diabetes mellitus, la diabetes mellitus insulino dependiente o la microangiopatía.

36. Una composición farmacéutica CARACTERIZADA PORQUE comprende un compuesto de fórmula (I) y un vehículo o un excipiente farmacéuticamente aceptable.

37. Un compuesto de fórmula:

(1R,2R,3S,4S)-3-(2-(4-sulfamoiifenilamino)furo[3,2-*d*]pirimidina-4-ilamino)biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxamida;

(1R,2S)-2-(2-(4-sulfamoiifenilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-4-ilamino)ciclopentanocarboxamida;

6-(4-(3-(aminometil)-4-metilpirrolidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-2,2-dimetil-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona;

(3-(4-(ciclopropilamino)furo[3,2-*d*]piirimidin-2-iilamino)fenil)metanol;

(3S,4S)-4-(aminometil)-1-(2-(3-metil-1*H*-indazol-6-ilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-4-il)piperidin-3-ol;

(4-{4-[(4-aminotetrahidro-2*H*-tiopirano 1,1-dioxido)-metil]-piperidin-1-il}-furo[3,2-*d*]pirimidin-2-il)-(3-metil-1*H*-indazol-6-il)-amino;

(6-(4-(ciclopropilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-1*H*-indazol-3-il)(morfolino)metanona;

(diexo)-3-(2-(2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-6-ilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-4-ilamino)biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxamida;

(diexo)-3-(2-(2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-6-ilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-4-ilamino)biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida, Acido acético;

(diexo)-3-(2-(3,3-dimetil-2-oxoindolin-6-ilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-4-ilamino)biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxamida;

(diexo)-3-(2-(3-metil-1*H*-indazol-6-ilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-4-ilamino)biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxamida;

6-(4-(2,7-diazaspiro[4.5]decan-2-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-2,2-



dimetil-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona;  
 (R)-1-(2-(4-sulfamoilfenilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-4-il)pirrolidina-2-carboxamida;  
 (R)-6-(4-(2,7-diazaspiro[4.5]decan-2-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-2,2-dimetil-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona;  
 (R)-7-(4-(ciclopropilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-3-metil-3,4-dihidroquinolin-2(1*H*)-ona;  
 (R)-*N*2-(3-metil-1*H*-indazol-6-il)-*N*4-(piperidin-3-il)furo[3,2-*d*]pirimidina-2,4-diamino;  
 (S)-1-(2-(4-sulfamoilfenilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-4-il)pirrolidina-2-carboxamida;  
 (S)-1-(4-(4-(4-(3-aminopiperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)fenil)piperazin-1-il)etanona;  
 (S)-7-(4-(ciclopropilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-3-metil-3,4-dihidroquinolin-2(1*H*)-ona;  
 (S)-*N*2-(3-metil-1*H*-indazol-6-il)-*N*4-(piperidin-3-il)furo[3,2-*d*]pirimidina-2,4-diamino;  
 (Z)-*N'*-hidroxi-1-(2-(3-metil-1*H*-indazol-6-ilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboximidamida;  
 1-(2-(2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-6-ilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-4-il)piperidina-3-carboxamida;  
 1-(2-(2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-6-ilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-4-il)-4-(2-hidroxietil)piperidina-4-carbonitrilo;  
 1-(2-(4-sulfamoilfenilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida;

1-(2-(4-sulfamoiifenilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-4-il)piperidina-3-carboxamida;

1-(4-(2-(4-(metilsulfonil)fenilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)etanona;

1-(4-(4-(4-((1*H*-imidazol-2-il)metilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)fenil)piperazin-1-il)etanona;

1-(4-(4-(4-(3-((dimetilamino)metil)-5,6-dihidroimidazo[1,5-*a*]pirazin-7(8*H*)-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)fenil)piperazin-1-il)etanona;

1-(4-(4-(4-(3-((dimetilamino)metil)pirrolidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)fenil)piperazin-1-il)etanona;

1-(4-(4-(4-(3-(hidroximetil)-5,6-dihidroimidazo[1,5-*a*]pirazin-7(8*H*)-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)fenil)piperazin-1-il)etanona;

1-(4-(4-(4-(3-metil-5,6-dihidroimidazo[1,5-*a*]pirazin-7(8*H*)-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)fenil)piperazin-1-il)etanona;

1-(4-(4-(4-(4-((dimetilamino)metil)-4-metilpiperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)fenil)piperazin-1-il)etanona;

1-(4-(4-(4-(4-((dimetilamino)metil)piperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)fenil)piperazin-1-il)etanona;

1-(4-(4-(4-(4-((metilamino)metil)piperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)fenil)piperazin-1-il)etanona;

1-(4-(4-(4-(4-(2-hidroxi-2-metilpropil)piperazin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)fenil)piperazin-1-il)etanona;

1-(4-(4-(4-(4-(aminometil)piperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)fenil)piperazin-1-il)etanona;

1-(4-(4-(4-(4-(piridin-3-il)piperazin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)fenil)piperazin-1-il)etanona;

1-(4-(4-(4-(4-hidroxi-4-(pirrolidin-1-ilmetil)piperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)fenil)piperazin-1-il)etanona;

1-(4-(4-(4-(5,6-dihidroimidazo[1,5-*a*]pirazin-7(8*H*)-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)fenil)piperazin-1-il)etanona;

1-(4-(4-(4-(ciclopropilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)fenil)piperazin-1-il)etanona;

1-(6-(4-(4-(aminometil)piperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-5-metoksiindolin-1-il)-2-(dimetilamino)etanona;

1-(7-(4-(ciclopropilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-4,5-dihidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-3(2*H*)-il)etanona;

2-(4-(4-(ciclopropilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)fenil)-2-metilpropanonitrilo;

2-(4-(4-(ciclopropilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)fenil)acetonitrilo;

2-(4-(4-(isobutilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)fenil)-2-metilpropanonitrilo;

2,2-dimetil-6-(4-((3-metiloxetan-3-il)metilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona;

2,2-dimetil-6-(4-(1-metilciclopropilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona;

2,2-dimetil-6-(4-(2,2,2-trifluoroetilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona;

2,2-dimetil-6-(4-(3-((metilamino)metil)pirrolidin-1-il)furo[3,2-

$d$ ]pirimidin-2-ilamino)-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona;  
 2,2-dimetil-6-(4-(4-((2-(metilsulfonil)etilamino)metil)piperidin-1-il)furo[3,2- $d$ ]pirimidin-2-ilamino)-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona;  
 2,2-dimetil-6-(4-(4-((3,3,3-trifluoropropilamino)metil)piperidin-1-il)furo[3,2- $d$ ]pirimidin-2-ilamino)-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona;  
 2,2-dimetil-6-(4-(4-((metilamino)metil)piperidin-1-il)furo[3,2- $d$ ]pirimidin-2-ilamino)-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona;  
 2,2-dimetil-6-(4-(4-((metilamino)metil)piperidin-1-il)furo[3,2- $d$ ]pirimidin-2-ilamino)-2*H*-benzo[*b*][1,4]tiazin-3(4*H*)-ona;  
 2,2-dimetil-6-(4-(metilamino)furo[3,2- $d$ ]pirimidin-2-ilamino)-2*H*benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona;  
 4-(3-(aminometil)pirrolidin-1-il)-*N*-(1*H*-indazol-6-il)furo[3,2- $d$ ]pirimidin-2-amino;  
 2,2-dimetil-6-(4-(piperidin-3-ilmetilamino)furo[3,2- $d$ ]pirimidin-2-ilamino)-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona;  
 2,2-dimetil-6-(4-(piperidin-4-ilmetilamino)furo[3,2- $d$ ]pirimidin-2-ilamino)-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona;  
 2,2-dimetil-6-(4-(tetraidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-5(6*H*,7*H*,7*aH*)-il)furo[3,2- $d$ ]pirimidin-2-ilamino)-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona;  
 2-metil-2-(4-(4-(4-((metilamino)metil)piperidin-1-il)furo[3,2- $d$ ]pirimidin-2-ilamino)fenil)propanonitrilo;  
 2-metil-2-(4-(4-(propilamino)furo[3,2- $d$ ]pirimidin-2-ilamino)fenil)propanonitrilo;  
 3-((1-(2-(1*H*-indazol-6-ilamino)furo[3,2- $d$ ]pirimidin-4-il)piperidin-4-il)metil)oxazolidin-2-ona;

3-(2-(2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-6-ilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-4-ilamino)propanamide;

3-(4-(ciclopropilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)benzenosulfonamide;

3,3-dimetil-6-(4-(2-metilciclopropilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)indolin-2-ona;

3,3-dimetil-6-(4-(4-((2-(metilsulfonil)etilamino)metil)piperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)indolin-2-ona;

3,3-dimetil-6-(4-(4-((3,3,3-trifluoropropilamino)metil)piperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)indolin-2-ona;

3,3-dimetil-6-(4-(4-((metilamino)metil)piperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)indolin-2-ona;

3,3-dimetil-6-(4-(propilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)indolin-2-ona;

3,3-dimetil-7-(4-(propilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-3,4-dihidroquinolin-2(1*H*)-ona;

4-(1-benzilpirrolidin-3-il)-*N*-(1*H*-indazol-6-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-amino;

4-(2-(2-aminoetil)morfolino)-*N*-(1*H*-indazol-6-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-amino;

4-(2-(aminometil)azetidin-1-il)-*N*-(1*H*-indazol-6-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-amino;

4-(3-(2-aminoetil)piperidin-1-il)-*N*-(1*H*-indazol-6-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-amino;

4-(3-(2-aminoetil)azetidin-1-il)-*N*-(1*H*-indazol-6-il)furo[3,2-

$d$ ]pirimidin-2-amino;  
 4-(3-(aminometil)-5,6-dihidroimidazo[1,5- $a$ ]pirazin-7(8*H*)-il)-*N*-  
 (1*H*-indazol-6-il)furo[3,2- $d$ ]pirimidin-2-amino;  
 4-(3-(aminometil)piperidin-1-il)-*N*-(1*H*-indazol-6-il)furo[3,2-  
 $d$ ]pirimidin-2-amino;  
 4-(3-(aminometil)pirrolidin-1-il)-*N*-(3-metil-1*H*-indazol-6-  
 il)furo[3,2- $d$ ]pirimidin-2-amino;  
 4-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-*N*-(1*H*-indazol-6-il)furo[3,2-  
 $d$ ]pirimidin-2-amino;  
 4-(4-((2,2-difluoroetilamino)metil)piperidin-1-il)-*N*-(1*H*-indazol-6-  
 il)furo[3,2- $d$ ]pirimidin-2-amino;  
 4-(4-((2,2-difluoroetilamino)metil)piperidin-1-il)-*N*-(1-metil-1*H*-indazol-  
 5-il)furo[3,2- $d$ ]pirimidin-2-amino;  
 4-(4-((2,2-difluoroetilamino)metil)piperidin-1-il)-*N*-(3-fluoro-4-  
 morfolinofenil)furo[3,2- $d$ ]pirimidin-2-amino;  
 4-(4-((2,2-difluoroetilamino)metil)piperidin-1-il)-*N*-(3-metil-1*H*-indazol-  
 6-il)furo[3,2- $d$ ]pirimidin-2-amino;  
 4-(4-((2-fluoroetilamino)metil)piperidin-1-il)-*N*-(1*H*-indazol-6-  
 il)furo[3,2- $d$ ]pirimidin-2-amino;  
 4-(4-(2,2-difluoroetilamino)azepan-1-il)-*N*-(3-metil-1*H*-indazol-6-  
 il)furo[3,2- $d$ ]pirimidin-2-amino;  
 4-(4-(2-aminoetil)piperidin-1-il)-*N*-(3-metil-1*H*-indazol-6-  
 il)furo[3,2- $d$ ]pirimidin-2-amino;  
 4-(4-(3-aminopirrolidin-1-il)furo[3,2- $d$ ]pirimidin-2-  
 ilamino)bencenosulfonamida;

4-(4-(4-((2,2-difluoroetilamino)metil)piperidin-1-il)furo[3,2-  
*d*]pirimidin-2-ilamino)-*N*-(3-metoxipropil)bencenosulfonamida;

4-(4-(4-(aminometil)piperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-  
 ilamino)bencenosulfonamida;

4-(4-(4-(aminometil)piperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-*N*-  
 (3-metoxipropil)bencenosulfonamida;

4-(4-(4-(hidroximetil)piperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-  
 ilamino)bencenosulfonamida;

4-(4-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-  
 ilamino)bencenosulfonamida;

4-(4-(4-acetilpiperazin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-  
 ilamino)bencenosulfonamida;

4-(4-(aminometil)-4-fluoropiperidin-1-il)-*N*-(1*H*-indazol-6-il)furo[3,2-  
*d*]pirimidin-2-amino;

4-(4-(aminometil)-4-metilpiperidin-1-il)-*N*-(1*H*-indazol-6-  
 il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-amino;

4-(4-(aminometil)-4-metilpiperidin-1-il)-*N*-(3-metil-1*H*-indazol-6-  
 il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-amino;

4-(4-(aminometil)piperidin-1-il)-*N*-(1*H*-indazol-6-il)furo[3,2-  
*d*]pirimidin-2-amino;

4-(4-(aminometil)piperidin-1-il)-*N*-(1-metil-1*H*-indazol-5-  
 il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-amino;

4-(4-(aminometil)piperidin-1-il)-*N*-(3-chloro-4-  
 morfolinofenil)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-amino;

*N*-(1*H*-indazol-6-il)-4-(3-((metilamino)metil)pirrolidin-1-

il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-amino;  
 4-(4-(aminometil)piperidin-1-il)-*N*-(3-metil-1*H*-indazol-6-  
 il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-amino;  
 4-(4-(aminometil)piperidin-1-il)-*N*-(4-(4-isopropilpiperazin-1-il)-2-  
 metoxifenil)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-amino;  
 4-(4-(aminometil)piperidin-1-il)-*N*-(4-(piperazin-1-  
 il)fenil)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-amino;  
 4-(4-(ciclobutilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-  
 ilamino)bencenosulfonamida 2,2,2-trifluoroacetato;  
 4-(4-(ciclobutilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-  
 ilamino)bencenosulfonamida;  
 4-(4-(ciclopropilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-  
 ilamino)bencenosulfonamida;  
 4-(4-(ciclopropilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-  
 ilamino)bencenosulfonamida bis(2,2,2-trifluoroacetato);  
 4-(4-(ciclopropilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)benzonitrilo;  
 4-(4-(ciclopropilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-*N*-(3-  
 metoxipropil)benzamida;  
 4-(4-(ciclopropilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-*N*-(3-  
 metoxipropil)bencenosulfonamida;  
 4-(4-(ciclopropilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-*N*-(piridin-2-  
 il)bencenosulfonamida;  
*N*-(4-(4-(4-((2,2-difluoroetilamino)metil)piperidin-1-il)furo[3,2-  
*d*]pirimidin-2-ilamino)fenil)-*N*-metilacetamida;  
 4-(4-(ciclopropilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-*N*propilbenzamida;



4-(4-aminoazepan-1-il)-*N*-(1*H*-indazol-6-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-amino;

4-(4-aminoazepan-1-il)-*N*-(3-metil-1*H*-indazol-6-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-amino;

4-(6,7-dihidro-3*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-5(4*H*)-il)-*N*-(3-metil-1*H*-indazol-6-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-amino;

4-(aminometil)-1-(2-(3-metil-1*H*-indazol-6-ilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-4-il)piperidin-4-ol;

4-(azetidin-1-il)-*N*-(3-metil-1*H*-indazol-6-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-amino;

4-ciclobutoxi-*N*-(3-metil-1*H*-indazol-6-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-amino;

4-*tert*-butil-*N*-(1-(2-(5-(morfoline-4-carbonil)piridin-2-ilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-4-il)piperidin-3-il)benzamide bis(2,2,2-trifluoroacetato);

5-(4-(ciclopropilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-1*H*benzo[*d*]imidazol-2(3*H*)-ona;

5-(4-(ciclopropilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ona;

5-(4-(ciclopropilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)benzo[*d*]oxazol-2(3*H*)-ona;

6-(4-((3*S*,4*S*)-4-(aminometil)-3-hidroxi-piperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-2,2-dimetil-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona;

6-(4-((3*S*,4*S*)-4-amino-3-hidroxi-azepan-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-2,2-dimetil-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona;

6-(4-(1-(hidroximetil)ciclopropilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-2,2-dimetil-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona;

6-(4-(1,7-diazaspiro[3.5]nonan-7-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-2,2-dimetil-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona;

6-(4-(2,2-difluoroetilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-2,2-dimetil-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona;

6-(4-(2,2-difluoroetilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-3,3-dimetilindolin-2-ona;

6-(4-(2,7-diazaspiro[4.4]nonan-2-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-2,2-dimetil-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona;

6-(4-(2,8-diazaspiro[4.5]decan-8-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-2,2-dimetil-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona;

6-(4-(2,8-diazaspiro[4.5]decan-8-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-3,3-dimetilindolin-2-ona;

6-(4-(2,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-2,2-dimetil-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona;

6-(4-(2,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-3,3-dimetilindolin-2-ona;

6-(4-(3-((2,2-difluoroetilamino)metil)pirrolidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-3,3-dimetilindolin-2-ona;

6-(4-(3-(aminometil)-3-metilpirrolidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-2,2-dimetil-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona;

6-(4-(3-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-2,2-dimetil-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona;

6-(4-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-

2,2-dimetil-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona;  
 6-(4-(3,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-  
 2,2-dimetil-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona;  
 6-(4-(3-idroxiopiperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-2,2-  
 dimetil-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona;  
 6-(4-(4-((2,2-difluoroetilamino)metil)-4-metilpiperidin-1-  
 il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-2,2-dimetil-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-  
 3(4*H*)-ona;  
 6-(4-(4-((2,2-difluoroetilamino)metil)piperidin-1-il)furo[3,2-  
*d*]pirimidin-2-ilamino)-2,2-dimetil-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona;  
 6-(4-(4-((2,2-difluoroetilamino)metil)piperidin-1-il)furo[3,2-  
*d*]pirimidin-2-ilamino)-3,3-dimetilindolin-2-ona;  
 6-(4-(4-((2,2-difluoroetilamino)metil)piperidin-1-il)furo[3,2-  
*d*]pirimidin-2-ilamino)-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona;  
 6-(4-(4-((2,2-difluoroetilamino)metil)piperidin-1-il)furo[3,2-  
*d*]pirimidin-2-ilamino)-2,2-difluoro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona;  
 6-(4-(4-((2,2-difluoroetilamino)metil)piperidin-1-il)furo[3,2-  
*d*]pirimidin-2-ilamino)-2,2-dimetil-2*H*-benzo[*b*][1,4]tiazin-3(4*H*)-ona;  
 6-(4-(4-((2-fluoroetilamino)metil)piperidin-1-il)furo[3,2-  
*d*]pirimidin-2-ilamino)-2,2-dimetil-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona;  
 6-(4-(4-((2-fluoroetilamino)metil)piperidin-1-il)furo[3,2-  
*d*]pirimidin-2-ilamino)-3,3-dimetilindolin-2-ona;  
 6-(4-(4-(1-(2,2-difluoroetilamino)etil)piperidin-1-il)furo[3,2-  
*d*]pirimidin-2-ilamino)-2,2-dimetil-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona;  
 6-(4-(4-(1-(2,2-difluoroetilamino)etil)piperidin-1-il)furo[3,2-

$d$ ]pirimidin-2-ilamino)-3,3-dimetilindolin-2-ona;  
 6-(4-(4-(1-aminoetil)piperidin-1-il)furo[3,2- $d$ ]pirimidin-2-ilamino)-  
 2,2-dimetil-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona;  
 6-(4-(4-(2-hidroxietil)piperidin-1-il)furo[3,2- $d$ ]pirimidin-2-ilamino)-  
 2,2-dimetil-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona;  
 6-(4-(4-(aminometil)-4-(2-hidroxietil)piperidin-1-il)furo[3,2-  
 $d$ ]pirimidin-2-ilamino)-2,2-dimetil-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona;  
 6-(4-(4-(aminometil)-4-(ciclopropilmetil)piperidin-1-il)furo[3,2-  
 $d$ ]pirimidin-2-ilamino)-2,2-dimetil-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona;  
 6-(4-(4-(aminometil)-4-(hidroximetil)piperidin-1-il)furo[3,2-  
 $d$ ]pirimidin-2-ilamino)-2,2-dimetil-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona;  
 6-(4-(4-(aminometil)-4-etilpiperidin-1-il)furo[3,2- $d$ ]pirimidin-2-  
 ilamino)-2,2-dimetil-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona;  
 6-(4-(4-(aminometil)-4-hidroxipiperidin-1-il)furo[3,2- $d$ ]pirimidin-2-  
 ilamino)-2,2-dimetil-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona;  
 6-(4-(4-(aminometil)-4-hidroxipiperidin-1-il)furo[3,2- $d$ ]pirimidin-2-  
 ilamino)-3,3-dimetilindolin-2-ona;  
 6-(4-(4-(aminometil)-4-metoxipiperidin-1-il)furo[3,2- $d$ ]pirimidin-2-  
 ilamino)-2,2-dimetil-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona;  
 6-(4-(4-(aminometil)-4-metilpiperidin-1-il)furo[3,2- $d$ ]pirimidin-2-  
 ilamino)-3,3-dimetilindolin-2-ona;  
 6-(4-(4-(aminometil)-4-metilpiperidin-1-il)furo[3,2- $d$ ]pirimidin-2-  
 ilamino)-2,2-dimetil-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona;  
 6-(4-(4-(aminometil)piperidin-1-il)furo[3,2- $d$ ]pirimidin-2-ilamino)-  
 3,4-dihidroquinolin-2(1*H*)-ona;

6-(4-(4-(aminometil)piperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-  
2,2-dimetil-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona;

6-(4-(4,4-bis(aminometil)piperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-  
ilamino)-2,2-dimetil-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona;

6-(4-(4-aminoazepan-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-2,2-  
dimetil-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona;

6-(4-(4-aminoazepan-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-3,3-  
dimetilindolin-2-ona;

6-(4-(4-idroxi-4-(idroximetil)piperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-  
2-ilamino)-2,2-dimetil-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona;

6-(4-(4-idroxi-4-metilpiperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-  
ilamino)-2,2-dimetil-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona;

6-(4-(4-idroxi-piperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-2,2-  
dimetil-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona;

6-(4-(ciclobutilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-2,2-dimetil-  
2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona;

6-(4-(ciclobutilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-2*H*-benzo[  
b][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona;

6-(4-(ciclobutilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-3,3-  
dimetilindolin-2-ona;

6-(4-(ciclobutilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-3,4-  
dihidroquinolin-2(1*H*)-ona;

6-(4-(ciclopropilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-1*H*-indazol-  
3-carbonitrilo;

6-(4-(ciclopropilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-2,2-difluoro-

2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona;  
 6-(4-(ciclopropilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-2,2-dimetil-  
 2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona;  
 6-(4-(ciclopropilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-2,2-dimetil-  
 2*H*-benzo[*b*][1,4]tiazin-3(4*H*)-ona;  
 6-(4-(ciclopropilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-2*H*benzo[  
*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona;  
 6-(4-(ciclopropilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-2*H*benzo[  
*b*][1,4]tiazin-3(4*H*)-ona;  
 6-(4-(ciclopropilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-2*H*-pirido[3,2-  
*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona;  
 6-(4-(ciclopropilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-3,3-  
 dimetilindolin-2-ona;  
 6-(4-(ciclopropilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-3,4-  
 dihidroquinolin-2(1*H*)-ona;  
 6-(4-(ciclopropilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-4-metil-2*H*benzo[  
*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona;  
 6-(4-(ciclopropilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-  
 ilamino)benzo[*d*]oxazol-2(3*H*)-ona;  
 6-(4-(ciclopropilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)indolin-2-ona;  
 6-(4-(ciclopropilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-*N*-(2-  
 hidroxietil)-1*H*-indazol-3-carboxamida;  
 6-(4-(ciclopropilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-*N,N*-dimetil-  
 1*H*-indazol-3-carboxamida;  
 6-(4-(ciclopropiletinil)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-3,3-

dimetilindolin-2-ona;

6-(4-(ciclopropilmetilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-2,2-

dimetil-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona;

6-(4-(dietilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-2,2-dimetil-2*H*benzo[

*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona;

6-(4-(etilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-2,2-dimetil-2*H*benzo[

*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona;

6-(4-(isobutilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-3,3-

dimetilindolin-2-ona;

6-(4-(isopropilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-2,2-dimetil-

2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona;

6-(4-(piperidin-4-ilmetilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-2*H*benzo[

*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona;

6-(4-(piperidin-4-ilmetilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-3,4-

dihidroquinolin-2(1*H*)-ona;

6-(4-(tert-butilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-2,2-dimetil-2*H*benzo[

*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona;

6-(4-ciclopropilamino-furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-1,1-dioxo-1,2-

dihidro-1λ<sup>6</sup>-benzo[*d*]isotiazol-3-ona;

6,6'-(furo[3,2-*d*]pirimidina-2,4-diilbis(azanodiil))bis(2,2-dimetil-2*H*benzo[

*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona);

7-(4-(2,2-difluoroetilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-3,4-

dihidroquinolin-2(1*H*)-ona;

7-(4-(4-((2,2-difluoroetilamino)metil)piperidin-1-il)furo[3,2-

*d*]pirimidin-2-ilamino)-3,4-dihidroquinolin-2(1*H*)-ona;

7-(4-(4-((2,2-difluoroetilamino)metil)piperidin-1-il)furo[3,2-  
*d*]pirimidin-2-ilamino)quinolin-2(1*H*)-ona;

7-(4-(4-((2,2-difluoroetilamino)metil)piperidin-1-il)furo[3,2-  
*d*]pirimidin-2-ilamino)-4-metilquinolin-2(1*H*)-ona;

7-(4-(4-((2,2-difluoroetilamino)metil)piperidin-1-il)furo[3,2-  
*d*]pirimidin-2-ilamino)-3,3-dimetil-3,4-dihidroquinolin-2(1*H*)-ona;

7-(4-(4-((2,2-difluoroetilamino)metil)piperidin-1-il)furo[3,2-  
*d*]pirimidin-2-ilamino)-3-metilquinolin-2(1*H*)-ona;

7-(4-(4-((2,2-difluoroetilamino)metil)piperidin-1-il)furo[3,2-  
*d*]pirimidin-2-ilamino)-3-metil-3,4-dihidroquinolin-2(1*H*)-ona;

7-(4-(4-(aminometil)piperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-  
 3,4-dihidroquinolin-2(1*H*)-ona;

7-(4-(4-(aminometil)piperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-  
 ilamino)quinolin-2(1*H*)-ona;

7-(4-(4-(aminometil)piperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-4-  
 metilquinolin-2(1*H*)-ona;

7-(4-(ciclobutilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-1*H*benzo[  
*d*][1,3]oxazin-2(4*H*)-ona;

7-(4-(ciclobutilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-3,3-dimetil-  
 3,4-dihidroquinolin-2(1*H*)-ona;

7-(4-(ciclobutilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-3,4-  
 dihidroquinolin-2(1*H*)-ona;

7-(4-(ciclobutilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-3-metil-3,4-  
 dihidroquinolin-2(1*H*)-ona;

7-(4-(ciclopropilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-2*H*-chromen-



2-ona;

7-(4-(ciclopropilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-3-

(hidroximetil)quinolin-2(1*H*)-ona;

7-(4-(ciclopropilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-3,3-dimetil-

3,4-dihidroquinolin-2(1*H*)-ona;

7-(4-(ciclopropilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-3,4-

dihidroquinolin-2(1*H*)-ona;

7-(4-(ciclopropilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-3-metil-3,4-

dihidroquinolin-2(1*H*)-ona;

7-(4-(ciclopropilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-3-

metilquinolin-2(1*H*)-ona;

7-(4-(ciclopropilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-4,5-dihidro-

1*H*-benzo[*b*]azepin-2(3*H*)-ona;

7-(4-(ciclopropilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-4-

metilquinolin-2(1*H*)-ona;

7-(4-(ciclopropilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)quinolin-2(1*H*)-

ona;

7-(4-(isobutilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-3,3-dimetil-3,4-

dihidroquinolin-2(1*H*)-ona;

7-(4-(isobutilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-3,4-

dihidroquinolin-2(1*H*)-ona;

7-(4-(propilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-3,4-

dihidroquinolin-2(1*H*)-ona;

7-(4-ciclobutoxifuro[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-3,4-dihidroquinolin-

2(1*H*)-ona;

8-(4-(ciclopropilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-4,5-dihidro-1*H*-benzo[b]azepin-2(3*H*)-ona;

8-(4-(isobutilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-4,5-dihidro-1*H*-benzo[b]azepin-2(3*H*)-ona;

8-(4-ciclobutoxifuro[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-4,5-dihidro-1*H*-benzo[b]azepin-2(3*H*)-ona;

etil 2-(1-(2-(1*H*-indazol-6-ilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-4-il)piperidin-4-il)acetato;

6-(4-(4-(hidroximetil)-4-metilpiperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-2,2-dimetil-2*H*-benzo[b][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona;

etil 2-(1-(2-(2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[b][1,4]oxazin-6-ilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-4-il)piperidin-4-il)acetato;

etil 2-(1-(2-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-ilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-4-il)piperidin-4-il)acetato;

etil 2-(1-(2-(3-cloro-4-morfolinofenilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-4-il)piperidin-4-il)acetato;

etil 2-(1-(2-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[b][1,4]oxazin-6-ilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-4-il)piperidin-4-il)acetato;

8-(4-(propilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-4,5-dihidro-1*H*-benzo[b]azepin-2(3*H*)-ona;

etil 2-(1-(2-(4-(4-acetilpiperazin-1-il)fenilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-4-il)piperidin-4-il)acetato;

etil 2-(1-(2-(4-(*N*-metilacetamido)fenilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-4-il)piperidin-4-il)acetato;

etil 2-(1-(2-(4-(piperazin-1-il)fenilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-4-

il)piperidin-4-il)acetato;

etil 2-(1-(2-(4-butiramidofenilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-4-

il)piperidin-4-il)acetato;

*N*-((1-(2-(4-sulfamoilfenilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-4-il)piperidin-4-il)metil)acetamida;

*N*-(1*H*-indazol-6-il)-4-(3-((metilamino)metil)-5,6-

dihidroimidazo[1,5-*a*]pirazin-7(8*H*)-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-amino;

*N*-(1*H*-indazol-6-il)-4-(3-((metilamino)metil)piperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-amino;

*N*-(1*H*-indazol-6-il)-4-(4-(((3-metiloxetan-3-

il)metilamino)metil)piperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-amino;

*N*-(1*H*-indazol-6-il)-4-(4-((2-

(metilsulfonil)etilamino)metil)piperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-amino;

*N*-(1*H*-indazol-6-il)-4-(4-((2,2,2-trifluoroetilamino)metil)piperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-amino;

*N*-(1*H*-indazol-6-il)-4-(4-((metilamino)metil)piperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-amino;

*N*-(1*H*-indazol-6-il)-4-(4-((oxetan-3-ilamino)metil)piperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-amino;

*N*-(1*H*-indazol-6-il)-4-(piperazin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-amino;

*N*-(1-metil-1*H*-indazol-5-il)-4-(2,8-diazaspiro[4.5]decan-8-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-amino;

*N*-(1-metil-1*H*-indazol-5-il)-4-(2,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-amino;

*N*-(1-metil-1*H*-indazol-5-il)-4-(4-((metilamino)metil)piperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-amino;  
*N*-(3-(4-(ciclopropilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)fenil)acetamida;  
*N*-(3-chloro-4-morfolinofenil)-4-(2,8-diazaspiro[4.5]decan-8-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-amino;  
*N*-(3-chloro-4-morfolinofenil)-4-(2,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-amino;  
*N*-(3-chloro-4-morfolinofenil)-4-(4-((2,2-difluoroetilamino)metil)piperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-amino;  
*N*-(3-metoxi-4-morfolinofenil)-4-(2,8-diazaspiro[4.5]decan-8-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-amino;  
*N*-(3-metoxi-4-morfolinofenil)-4-(2,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-amino;  
*N*-(3-metoxipropil)-4-(4-(4-((metilamino)metil)piperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)bencenosulfonamida;  
*N*-(3-metil-1*H*-indazol-6-il)-4-(1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-amino;  
*N*-(3-metil-1*H*-indazol-6-il)-4-(2,8-diazaspiro[4.5]decan-8-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-amino;  
*N*-(3-metil-1*H*-indazol-6-il)-4-(2,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-amino;  
6-(4-(3-idroxi-pirrolidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-2,2-dimetil-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona;  
*N*-(3-metil-1*H*-indazol-6-il)-4-(4-((2-

(metilsulfonil)etilamino)metil)piperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-amino;

*N*-(3-metil-1*H*-indazol-6-il)-4-(4-((3,3,3-trifluoropropilamino)metil)piperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-amino;

*N*-(3-metil-1*H*-indazol-6-il)-4-(4-((metilamino)metil)piperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-amino;

*N*-(3-metil-1*H*-indazol-6-il)-4-(4-((tetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)metil)piperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-amino;

*N*-(3-metil-4-morfolinofenil)-4-(2,8-diazaspiro[4.5]decan-8-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-amino;

*N*-(3-metil-4-morfolinofenil)-4-(2,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-amino;

*N*-(4-(4-(1*H*-indazol-6-ilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)fenil)butiramida;

*N*-(4-(4-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)fenil)-*N*-metilacetamida;

*N*-(4-(4-(4-(aminometil)piperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)fenil)butiramida;

*N*-(4-(4-(4-(aminometil)piperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)fenil)-*N*-metilacetamida;

*N*-(4-(4-(ciclobutilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)fenil)butiramida;

*N*-(4-(4-(ciclobutilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)fenil)-*N*-metilacetamida;

*N*-(4-(4-(ciclopropilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-2-metoxifenil)-2-morfolinoacetamida;

*N*-(4-(4-(ciclopropilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)fenil)-*N*metilacetamida;

*N*-(4-(4-(piperidin-4-ilmetilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)fenil)butiramida;

*N*\*4\*-ciclopropil-*N*\*2\*-(1,1-dioxo-2,3-dihidro-1*H*-1lambda\*6\*-benzo[*d*]isotiazol-6-il)-uro[3,2-*d*]pirimidina-2,4-diamino;

*N*\*4\*-ciclopropil-*N*\*2\*-(2,2-dioxo-2,3-dihidro-1*H*-2lambda\*6\*-benzo[*c*]tiofen-5-il)-furo[3,2-*d*]pirimidina-2,4-diamino;

*N*2-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-il)-*N*4-ciclopropilfuro[3,2-*d*]pirimidina-2,4-diamino;

*N*2-(1*H*-indazol-6-il)-*N*4-(2,2,2-trifluoroetil)furo[3,2-*d*]pirimidina-2,4-diamino;

*N*2-(1*H*-indazol-6-il)-*N*4-(piperidin-4-ilmetil)furo[3,2-*d*]pirimidina-2,4-diamino;

*N*2-(3-cloro-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-*N*4-ciclopropilfuro[3,2-*d*]pirimidina-2,4-diamino;

*N*2-(3-cloro-4-isopropoxifenil)-*N*4-ciclopropilfuro[3,2-*d*]pirimidina-2,4-diamino;

*N*2-(3-cloro-4-morfolinofenil)-*N*4-(2,2,2-trifluoroetil)furo[3,2-*d*]pirimidina-2,4-diamino;

*N*2-(3-cloro-4-morfolinofenil)-*N*4-(piperidin-4-ilmetil)furo[3,2-*d*]pirimidina-2,4-diamino;

*N*2-(3-cloro-4-morfolinofenil)-*N*4-ciclobutilfuro[3,2-*d*]pirimidina-2,4-diamino;

*N*2-(3-cloro-4-morfolinofenil)-*N*4-ciclopropilfuro[3,2-*d*]pirimidina-2,4-diamino;

*N*2-(3-metil-1*H*-indazol-6-il)-*N*4-(4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indazol-6-il)furo[3,2-*d*]pirimidina-2,4-diamino;  
*N*2-(3-metil-1*H*-indazol-6-il)-*N*4-(oxetan-3-il)furo[3,2-*d*]pirimidina-2,4-diamino;  
*N*2-(3-metil-1*H*-indazol-6-il)-*N*4-(piridin-3-ilmetil)furo[3,2-*d*]pirimidina-2,4-diamino;  
*N*2-(3-metil-1*H*-indazol-6-il)-*N*4-propilfuro[3,2-*d*]pirimidina-2,4-diamino;  
*N*2-(4-(1*H*-imidazol-1-il)fenil)-*N*4-ciclopropilfuro[3,2-*d*]pirimidina-2,4-diamino;  
*N*2-(4-(2*H*-1,2,3-triazol-2-il)fenil)-*N*4-ciclopropilfuro[3,2-*d*]pirimidina-2,4-diamino;  
*N*2-(benzo[*d*]isoxazol-6-il)-*N*4-ciclopropilfuro[3,2-*d*]pirimidina-2,4-diamino;  
1-(2-(2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-6-ilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-4-il)pirrolidina-3-carboxamida;  
*N*2-(benzo[*d*]oxazol-6-il)-*N*4-ciclopropilfuro[3,2-*d*]pirimidina-2,4-diamino;  
*N*4-((1*R*,3*S*)-3-aminociclopentil)-*N*2-(3-metil-1*H*-indazol-6-il)furo[3,2-*d*]pirimidina-2,4-diamino;  
*N*4-((1*R*,4*R*)-4-aminociclohexil)-*N*2-(3-metil-1*H*-indazol-6-il)furo[3,2-*d*]pirimidina-2,4-diamino;  
*N*4-((1*S*,3*R*)-3-aminociclopentil)-*N*2-(3-metil-1*H*-indazol-6-il)furo[3,2-*d*]pirimidina-2,4-diamino;  
*N*4-(2,2-difluoroetil)-*N*2-(3-metil-1*H*-indazol-6-il)furo[3,2-

$d$ ]pirimidina-2,4-diamino;  
 6-(4-(ciclopropilamino)furo[3,2- $d$ ]pirimidin-2-ilamino)-2,2-dimetil-2*H*pirido[3,2- $b$ ][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona;  
*N*4-(3,3-difluorociclobutil)-*N*2-(3-metil-1*H*-indazol-6-il)furo[3,2- $d$ ]pirimidina-2,4-diamino;  
*N*4-(3-amino-2,2-dimetilpropil)-*N*2-(1*H*-indazol-6-il)furo[3,2- $d$ ]pirimidina-2,4-diamino;  
*N*4-(3-aminopropil)-*N*2-(1*H*-indazol-6-il)furo[3,2- $d$ ]pirimidina-2,4-diamino;  
*N*4-(4-aminobutil)-*N*2-(1*H*-indazol-6-il)furo[3,2- $d$ ]pirimidina-2,4-diamino;  
*N*4-allil-*N*2-(4-(metilsulfonil)fenil)furo[3,2- $d$ ]pirimidina-2,4-diamino;  
*N*4-allil-*N*2-(quinolin-4-il)furo[3,2- $d$ ]pirimidina-2,4-diamino;  
*N*4-allil-*N*4-metil-*N*2-(3-metil-1*H*-indazol-6-il)furo[3,2- $d$ ]pirimidina-2,4-diamino;  
*N*4-ciclobutil-*N*2-(1*H*-indazol-6-il)furo[3,2- $d$ ]pirimidina-2,4-diamino;  
*N*4-ciclobutil-*N*2-(3-metil-1*H*-indazol-6-il)furo[3,2- $d$ ]pirimidina-2,4-diamino;  
*N*4-ciclobutil-*N*2-(4-(piperazin-1-il)fenil)furo[3,2- $d$ ]pirimidina-2,4-diamino;  
*N*4-ciclopropil-*N*2-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)furo[3,2- $d$ ]pirimidina-2,4-diamino;  
*N*4-ciclopropil-*N*2-(1*H*-indazol-5-il)furo[3,2- $d$ ]pirimidina-2,4-diamino;



*N*4-ciclopropil-*N*2-(1*H*-indazol-6-il)furo[3,2-*d*]pirimidina-2,4-diamino  
 2,2,2-trifluoroacetato;  
*N*4-ciclopropil-*N*2-(1*H*-indol-6-il)furo[3,2-*d*]pirimidina-2,4-diamino;  
*N*4-ciclopropil-*N*2-(1-isopropil-1*H*-indazol-5-il)furo[3,2-*d*]pirimidina-  
 2,4-diamino;  
*N*4-ciclopropil-*N*2-(1-metil-1*H*-indazol-3-il)furo[3,2-*d*]pirimidina-  
 2,4-diamino;  
*N*4-ciclopropil-*N*2-(1-metil-1*H*-indazol-5-il)furo[3,2-*d*]pirimidina-  
 2,4-diamino;  
*N*4-ciclopropil-*N*2-(1-metil-1*H*-indazol-6-il)furo[3,2-*d*]pirimidina-  
 2,4-diamino;  
*N*4-ciclopropil-*N*2-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)furo[3,2-*d*]pirimidina-  
 2,4-diamino;  
*N*4-ciclopropil-*N*2-(2,2-dimetilchroman-6-il)furo[3,2-*d*]pirimidina-  
 2,4-diamino;  
*N*4-ciclopropil-*N*2-(2,3-dihidrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-il)furo[3,2-  
*d*]pirimidina-2,4-diamino;  
*N*4-ciclopropil-*N*2-(2-metil-2*H*-indazol-6-il)furo[3,2-*d*]pirimidina-  
 2,4-diamino;  
*N*4-ciclopropil-*N*2-(2-metilbenzo[*d*]tiazol-6-il)furo[3,2-  
*d*]pirimidina-2,4-diamino;  
*N*4-ciclopropil-*N*2-(2-metilquinolin-6-il)furo[3,2-*d*]pirimidina-2,4-  
 diamino;  
*N*4-ciclopropil-*N*2-(3-(piridin-4-il)-1*H*-indazol-6-il)furo[3,2-  
*d*]pirimidina-2,4-diamino;

*N*4-ciclopropil-*N*2-(3-(piridin-4-il)fenil)furo[3,2-*d*]pirimidina-2,4-diamino;  
*N*4-ciclopropil-*N*2-(3-(tetraidro-2*H*-piran-4-ilamino)-1*H*-indazol-6-il)furo[3,2-*d*]pirimidina-2,4-diamino;  
*N*4-ciclopropil-*N*2-(3-fluoro-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)furo[3,2-*d*]pirimidina-2,4-diamino;  
*N*4-ciclopropil-*N*2-(3-fluoro-4-isopropoxifenil)furo[3,2-*d*]pirimidina-2,4-diamino;  
*N*4-ciclopropil-*N*2-(3-metil-1*H*-indazol-5-il)furo[3,2-*d*]pirimidina-2,4-diamino;  
*N*4-ciclopropil-*N*2-(3-metil-1*H*-indazol-6-il)furo[3,2-*d*]pirimidina-2,4-diamino;  
*N*4-ciclopropil-*N*2-(3-morfolinofenil)furo[3,2-*d*]pirimidina-2,4-diamino;  
*N*4-ciclopropil-*N*2-(4-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)fenil)furo[3,2-*d*]pirimidina-2,4-diamino;  
*N*4-ciclopropil-*N*2-(4-(morfolinometil)fenil)furo[3,2-*d*]pirimidina-2,4-diamino;  
*N*4-ciclopropil-*N*2-(4-(piperazin-1-il)fenil)furo[3,2-*d*]pirimidina-2,4-diamino;  
*N*4-ciclopropil-*N*2-(4-(piridin-4-il)fenil)furo[3,2-*d*]pirimidina-2,4-diamino;  
*N*4-ciclopropil-*N*2-(4-(tiomorfoline 1,1 dioxido)fenil)furo[3,2-*d*]pirimidina-2,4-diamino;  
*N*4-ciclopropil-*N*2-(4-fluoro-3-metil-1*H*-indazol-6-il)furo[3,2-*d*]pirimidina-2,4-diamino;  
*N*4-ciclopropil-*N*2-(4-isopropoxi-3-metilfenil)furo[3,2-

*d*]pirimidina-2,4-diamino;

*N*4-ciclopropil-*N*2-(4-isopropoxifenil)furo[3,2-*d*]pirimidina-2,4-diamino;

*N*4-ciclopropil-*N*2-(4-metoxifenil)furo[3,2-*d*]pirimidina-2,4-diamino;

*N*4-ciclopropil-*N*2-(4-metil-1*H*-indazol-6-il)furo[3,2-*d*]pirimidina-2,4-diamino;

*N*4-ciclopropil-*N*2-(4-morfolinofenil)furo[3,2-*d*]pirimidina-2,4-diamino;

*N*4-ciclopropil-*N*2-(5,6,7,8-tetraidro-1,6-naftiridin-3-il)furo[3,2-*d*]pirimidina-2,4-diamino;

*N*4-ciclopropil-*N*2-(6-morfolinopiridin-3-il)furo[3,2-*d*]pirimidina-2,4-diamino;

*N*4-ciclopropil-*N*2-(imidazo[1,2-*a*]piridin-3-il)furo[3,2-*d*]pirimidina-2,4-diamino;

*N*4-ciclopropil-*N*2-(isoquinolin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidina-2,4-diamino;

*N*4-ciclopropil-*N*2-(isoquinolin-4-il)furo[3,2-*d*]pirimidina-2,4-diamino;

*N*4-ciclopropil-*N*2-(quinolin-4-il)furo[3,2-*d*]pirimidina-2,4-diamino;

*N*4-ciclopropil-*N*4-metil-*N*2-(3-metil-1*H*-indazol-6-il)furo[3,2-*d*]pirimidina-2,4-diamino;

*N*-ciclopropil-6-(4-(ciclopropilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-1*H*-indazol-3-carboxamida;

*N*-metil-*N*-(4-(4-(piperidin-4-ilmetilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)fenil)acetamide; o

*N*-propil-4-(4-(2,2,2-trifluoroetilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)benzamida;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

38. Una composición farmacéutica CARACTERIZADA PORQUE comprende cualquiera de los compuestos de la reivindicación 37 y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

*N*-(3-methoxypropyl)-4-(4-(4-((methylamino)methyl)piperidin-1-yl)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-ylamino)benzenesulfonamide;

2-methyl-2-(4-(4-(4-((methylamino)methyl)piperidin-1-yl)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-ylamino)phenyl)propanenitrile;

5 6-(4-(2,7-diazaspiro[4.4]nonan-2-yl)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-ylamino)-2,2-dimethyl-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-one;

6-(4-(2,8-diazaspiro[4.5]decan-8-yl)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-ylamino)-2,2-dimethyl-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-one;

10 6-(4-(2,7-diazaspiro[4.5]decan-2-yl)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-ylamino)-2,2-dimethyl-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-one;

6-(4-(1,7-diazaspiro[3.5]nonan-7-yl)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-ylamino)-2,2-dimethyl-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-one;

6-(4-(2,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-yl)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-ylamino)-2,2-dimethyl-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-one;

15 6-(4-(4,4-bis(aminomethyl)piperidin-1-yl)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-ylamino)-2,2-dimethyl-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-one;

*N*-(3-methyl-1*H*-indazol-6-yl)-4-(1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-yl)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-amine;

20 *N*-(3-methyl-1*H*-indazol-6-yl)-4-(4-((2-(methylsulfonyl)ethylamino)methyl)piperidin-1-yl)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-amine;

7-(4-(4-(aminomethyl)piperidin-1-yl)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-ylamino)-3,4-dihydroquinolin-2(1*H*)-one;

6-(4-(4-(1-aminoethyl)piperidin-1-yl)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-ylamino)-2,2-dimethyl-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-one;

25 7-(4-(4-(aminomethyl)piperidin-1-yl)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-ylamino)quinolin-2(1*H*)-one;

6-(4-(3-(aminomethyl)-3-methylpyrrolidin-1-yl)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-ylamino)-2,2-dimethyl-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-one;

30 6-(4-(4-(aminomethyl)-4-ethylpiperidin-1-yl)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-ylamino)-2,2-dimethyl-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-one;

6-(4-(4-(aminomethyl)-4-(cyclopropylmethyl)piperidin-1-yl)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-ylamino)-2,2-dimethyl-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-one;

(4-{4-[(4-aminotetrahydro-2*H*-thiopyrane 1,1-dioxide)-methyl]-piperidin-1-yl}-furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-yl)-(3-methyl-1*H*-indazol-6-yl)-amine;

35 *N*-(3-methyl-1*H*-indazol-6-yl)-4-(4-((tetrahydro-2*H*-pyran-4-ylamino)methyl)piperidin-1-yl)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-amine;

*N*\*4\*-cyclopropyl-*N*\*2\*-(2,2-dioxo-2,3-dihydro-1*H*-2λ<sup>6</sup>-benzo[*c*]thiophen-5-yl)-furo[3,2-*d*]pyrimidine-2,4-diamine;

*N*4-cyclopropyl-*N*2-(4-(morpholinomethyl)phenyl)furo[3,2-*d*]pyrimidine-2,4-diamine;

5 1-(4-(4-(4-(cyclopropylamino)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-ylamino)phenyl)piperazin-1-yl)ethanone;

*N*\*4\*-cyclopropyl-*N*\*2\*-(1,1-dioxo-2,3-dihydro-1*H*-1λ<sup>6</sup>-benzo[*d*]isothiazol-6-yl)-uro[3,2-*d*]pyrimidine-2,4-diamine;

10 6-(4-cyclopropylamino-furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-ylamino)-1,1-dioxo-1,2-dihydro-1λ<sup>6</sup>-benzo[*d*]isothiazol-3-one;

*N*4-cyclopropyl-*N*2-(1*H*-indazol-6-yl)furo[3,2-*d*]pyrimidine-2,4-diamine;

4-(4-(cyclobutylamino)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-ylamino)benzenesulfonamide  
2,2,2-trifluoroacetate;

15 *N*4-cyclopropyl-*N*2-(1-methyl-1*H*-pyrazol-4-yl)furo[3,2-*d*]pyrimidine-2,4-diamine;

(1*R*,2*S*)-2-(2-(4-sulfamoylphenylamino)furo[3,2-*d*]pyrimidin-4-ylamino)cyclopentanecarboxamide;

6-(4-(cyclopropylamino)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-ylamino)-3,4-dihydroquinolin-2(1*H*)-one;

20 (1*R*,2*R*,3*S*,4*S*)-3-(2-(4-sulfamoylphenylamino)furo[3,2-*d*]pyrimidin-4-ylamino)bicyclo[2.2.1]hept-5-ene-2-carboxamide;

*N*-(4-(4-(cyclobutylamino)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-ylamino)phenyl)-*N*-methylacetamide;

*N*-(4-(4-(cyclobutylamino)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-ylamino)phenyl)butyramide;

25 *N*2-(3-chloro-4-morpholinophenyl)-*N*4-cyclobutylfuro[3,2-*d*]pyrimidine-2,4-diamine;

*N*4-cyclobutyl-*N*2-(1*H*-indazol-6-yl)furo[3,2-*d*]pyrimidine-2,4-diamine;

6-(4-(cyclopropylamino)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-ylamino)-2,2-dimethyl-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-one;

30 *N*-(4-(4-(cyclopropylamino)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-ylamino)phenyl)-*N*-methylacetamide;

*N*4-allyl-*N*2-(quinolin-4-yl)furo[3,2-*d*]pyrimidine-2,4-diamine;

*N*2-(3-chloro-4-morpholinophenyl)-*N*4-(piperidin-4-ylmethyl)furo[3,2-*d*]pyrimidine-2,4-diamine;

35 6-(4-(piperidin-4-ylmethylamino)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-ylamino)-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-one;

deficiency type I and polyglandular deficiency type II, Schmidt's syndrome, adult (acute) respiratory distress syndrome, alopecia, alopecia areata, seronegative arthropathy, arthropathy, Reiter's disease, psoriatic arthropathy, ulcerative colitic arthropathy, enteropathic synovitis, chlamydia, yersinia and salmonella associated arthropathy, atheromatous disease/arteriosclerosis, atopic allergy, autoimmune bullous disease, pemphigus vulgaris, pemphigus foliaceus, pemphigoid, linear IgA disease, autoimmune haemolytic anaemia, Coombs positive haemolytic anaemia, acquired pernicious anaemia, juvenile pernicious anaemia, peripheral vascular disorders, peritonitis, pernicious anemia, myalgic encephalitis/Royal Free Disease, chronic mucocutaneous candidiasis, giant cell arteritis, primary sclerosing hepatitis, cryptogenic autoimmune hepatitis, Acquired Immunodeficiency Disease Syndrome, Acquired Immunodeficiency Related Diseases, Hepatitis A, Hepatitis B, Hepatitis C, His bundle arrhythmias, HIV infection/HIV neuropathy, common varied immunodeficiency (common variable hypogammaglobulinaemia), dilated cardiomyopathy, female infertility, ovarian failure, premature ovarian failure, fibrotic lung disease, chronic wound healing, cryptogenic fibrosing alveolitis, post-inflammatory interstitial lung disease, interstitial pneumonitis, pneumocystis carinii pneumonia, pneumonia, connective tissue disease associated interstitial lung disease, mixed connective tissue disease, associated lung disease, systemic sclerosis associated interstitial lung disease, rheumatoid arthritis associated interstitial lung disease, systemic lupus erythematosus associated lung disease, dermatomyositis/polymyositis associated lung disease, Sjögren's disease associated lung disease, ankylosing spondylitis associated lung disease, vasculitic diffuse lung disease, haemosiderosis associated lung disease, drug-induced interstitial lung disease, radiation fibrosis, bronchiolitis obliterans, chronic eosinophilic pneumonia, lymphocytic infiltrative lung disease, postinfectious interstitial lung disease, gouty arthritis, autoimmune hepatitis, type-1 autoimmune hepatitis (classical autoimmune or lupoid hepatitis), type-2 autoimmune hepatitis (anti-LKM antibody hepatitis), autoimmune mediated hypoglycaemia, type B insulin resistance with acanthosis nigricans, hypoparathyroidism, acute immune disease associated with organ transplantation, chronic immune disease associated with organ transplantation, primary sclerosing cholangitis, psoriasis type 1, psoriasis type 2, idiopathic leucopaenia, autoimmune neutropaenia, renal disease NOS, glomerulonephritides, microscopic vasculitis of the kidneys, discoid lupus erythematosus, male infertility idiopathic or NOS, sperm autoimmunity, multiple sclerosis (all subtypes), sympathetic ophthalmia, pulmonary hypertension secondary to connective tissue disease, acute and chronic pain (different forms of pain), Goodpasture's syndrome, pulmonary manifestation of polyarteritis nodosa, acute rheumatic fever, rheumatoid spondylitis, Still's disease, systemic sclerosis, Sjögren's syndrome, Takayasu's disease/arteritis,

sickle cell anaemia, chronic inflammation, glomerulonephritis, graft rejection, Lyme disease, von Hippel Lindau disease, pemphigoid, Paget's disease, fibrosis, sarcoidosis, cirrhosis, thyroiditis, hyperviscosity syndrome, Osler-Weber-Rendu disease, chronic occlusive pulmonary disease, asthma, edema following burns, trauma, radiation, stroke, hypoxia, ischemia, ovarian

5 hyperstimulation syndrome, post perfusion syndrome, post pump syndrome, post-MI cardiomyopathy syndrome, preeclampsia, menometrorrhagia, endometriosis, pulmonary hypertension, infantile hemangioma, infection by Herpes simplex, Herpes Zoster, human immunodeficiency virus, parpoxvirus, protozoa or toxoplasmosis, progressive supranucleo palsy, primary pulmonary hypertension, radiation therapy, Raynaud's phenomenon, Raynaud's disease, Refsum's disease,

10 regular narrow QRS tachycardia, renovascular hypertension, restrictive cardiomyopathy, sarcoma, senile chorea, senile dementia of Lewy body type, shock, skin allograft, skin changes syndrome, ocular or macular edema, ocular neovascular disease, scleritis, radial keratotomy, uveitis, vitritis, myopia, optic pits, chronic retinal detachment, post-laser treatment complications, conjunctivitis, Stargardt's disease, Eales disease, retinopathy, macular degeneration, restenosis,

15 ischemia/reperfusion injury, ischemic stroke, vascular occlusion, carotid obstructive disease, ulcerative colitis, inflammatory bowel disease, diabetes, diabetes mellitus, insulin dependent diabetes mellitus, allergic diseases, dermatitis scleroderma, graft versus host disease, organ transplant rejection (including but not limited to bone marrow and solid organ rejection), acute or chronic immune disease associated with organ transplantation, sarcoidosis, disseminated

20 intravascular coagulation, Kawasaki's disease, nephrotic syndrome, chronic fatigue syndrome, Wegener's granulomatosis, Henoch-Schoenlein purpura, microscopic vasculitis of the kidneys, chronic active hepatitis, septic shock, toxic shock syndrome, sepsis syndrome, cachexia, infectious diseases, parasitic diseases, acquired immunodeficiency syndrome, acute transverse myelitis, Huntington's chorea, stroke, primary biliary cirrhosis, hemolytic anemia, malignancies,

25 Addison's disease, idiopathic Addison's disease, sporadic, polyglandular deficiency type I and polyglandular deficiency type II, Schmidt's syndrome, adult (acute) respiratory distress syndrome, alopecia, alopecia areata, seronegative arthropathy, arthropathy, Reiter's disease, psoriatic arthropathy, ulcerative colitic arthropathy, enteropathic synovitis, chlamydia, yersinia and salmonella associated arthropathy, atheromatous disease/arteriosclerosis, atopic allergy,

30 autoimmune bullous disease, pemphigus vulgaris, pemphigus foliaceus, pemphigoid, linear IgA disease, autoimmune haemolytic anaemia, Coombs positive haemolytic anaemia, acquired pernicious anaemia, juvenile pernicious anaemia, peripheral vascular disorders, peritonitis, pernicious anemia, myalgic encephalitis/Royal Free Disease, chronic mucocutaneous candidiasis, giant cell arteritis, primary sclerosing hepatitis, cryptogenic autoimmune hepatitis, Acquired

35 Immunodeficiency Disease Syndrome, Acquired Immunodeficiency Related Diseases, Hepatitis A, Hepatitis B, Hepatitis C, His bundle arrhythmias, HIV infection/HIV neuropathy, common varied immunodeficiency (common variable hypogammaglobulinaemia), dilated cardiomyopathy,

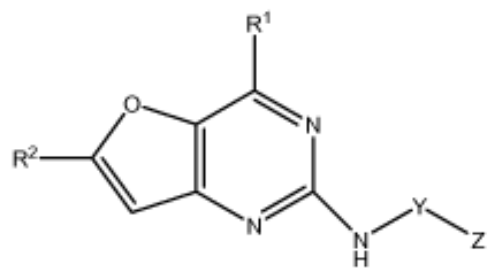


|                                                                                   |                                                       |                                                                                                                                                                                                   |                  |
|-----------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|
|  |                                                       | <b>SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO</b><br><b>DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES</b><br><b>EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN</b><br><b>SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT</b>                       |                  |
| (21) No. de solicitud:                                                            |                                                       | (51) Int Cl: A01N 43/54                                                                                                                                                                           |                  |
| (22) Fecha de solicitud: 08-05-13                                                 |                                                       | (71) Solicitante(s): <b>ABBVIE, INC.</b>                                                                                                                                                          |                  |
| (30) Prioridad                                                                    | (31) <b>No. Prioridad</b>                             | (32) <b>Fecha</b>                                                                                                                                                                                 | (33) <b>País</b> |
|                                                                                   | 61/391,157                                            | 08-10-10                                                                                                                                                                                          | US               |
|                                                                                   | 61/503,368                                            | 30-06-11                                                                                                                                                                                          | US               |
|                                                                                   |                                                       | (72) Inventor(es): CALDERWOOD, David, J.; WILSON, Noel, S.; COX, Philip; HOEMANN, Michael, Z.; CLAPHAM, Bruce; MULLEN, Kelly, D.; VASUDEVAN, Anil; VILLAMIL, Clara I; LI, Bin y SOMAL, Gagandeep. |                  |
|                                                                                   |                                                       | (74) Apoderado: <b>ALICIA LLOREDA RICAURTE</b>                                                                                                                                                    |                  |
| (85)                                                                              | Fecha límite inicio fase nacional: 08-05-13           | (87) Publicación internacional                                                                                                                                                                    |                  |
| (86)                                                                              | Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT | Fecha: <b>12-04-12</b>                                                                                                                                                                            |                  |
|                                                                                   | Fecha de presentación de la solicitud: 07-10-11       | No. publicación: <b>WO 2012/048222 A1</b>                                                                                                                                                         |                  |
|                                                                                   | No. de solicitud: <b>PCT/US2011/055366</b>            |                                                                                                                                                                                                   |                  |
| (54) Titulo:                                                                      |                                                       |                                                                                                                                                                                                   |                  |
| <b>“COMPUESTOS DE FURO[3,2-d]PIRIMIDINA”</b>                                      |                                                       |                                                                                                                                                                                                   |                  |

Resumen - Reivindicación(es):

**Resumen.-**

Compuestos novedosos de fórmula (I)



Fórmula (I),

sales, metabolitos con actividad biológica, prodrogas, racematos, enantiómeros, diastereómeros, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables de éstos, donde las variables son como se las define en la presente. Los compuestos de fórmula (I) son útiles como inhibidores de quinasas, por lo que han de resultar de utilidad para tratar determinadas afecciones y enfermedades, especialmente afecciones y enfermedades inflamatorias y afecciones y trastornos proliferativos, por ejemplo, cánceres.

**Sector:** Industria farmacéutica, y en particular compuestos derivados de furo[3,2-d]pirimidina, y composiciones farmacéuticas de los mismos, que tienen actividad como inhibidores de quinasas y son útiles para el tratar afecciones y enfermedades inflamatorias y afecciones y trastornos proliferativos.

From the INTERNATIONAL BUREAU

**PCT**NOTIFICATION OF THE RECORDING  
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and  
Administrative Instructions, Section 422)

To:

HANLEY, Elizabeth, A.  
McCarter & English, LLP  
265 Franklin Street  
Boston, Massachusetts 02110  
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

|                                                                          |                                                                                   |
|--------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|
| Date of mailing (day/month/year)<br><b>21 February 2013 (21.02.2013)</b> | <b>IMPORTANT NOTIFICATION</b>                                                     |
| Applicant's or agent's file reference<br><b>117813-69520</b>             |                                                                                   |
| International application No.<br><b>PCT/US2011/055366</b>                | International filing date (day/month/year)<br><b>07 October 2011 (07.10.2011)</b> |

|                                                                                                                                                        |                                                                               |                                                 |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|
| 1. The following indications appeared on record concerning:                                                                                            |                                                                               |                                                 |
| <input checked="" type="checkbox"/> the applicant                                                                                                      | <input type="checkbox"/> the inventor                                         | <input type="checkbox"/> the agent              |
| <input type="checkbox"/> the common representative                                                                                                     |                                                                               |                                                 |
| Name and Address<br><b>ABBOTT LABORATORIES</b><br><b>100 Abbott Park Road</b><br><b>Abbott Park, Illinois 60064</b><br><b>United States of America</b> | State of Nationality<br><b>US</b>                                             | State of Residence<br><b>US</b>                 |
|                                                                                                                                                        | Telephone No.                                                                 |                                                 |
|                                                                                                                                                        | Facsimile No.                                                                 |                                                 |
|                                                                                                                                                        | E-mail address                                                                |                                                 |
| 2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:                                      |                                                                               |                                                 |
| <input type="checkbox"/> the person                                                                                                                    | <input checked="" type="checkbox"/> the name                                  | <input checked="" type="checkbox"/> the address |
| <input type="checkbox"/> the nationality                                                                                                               |                                                                               |                                                 |
| <input type="checkbox"/> the residence                                                                                                                 |                                                                               |                                                 |
| Name and Address<br><b>ABBVIE INC.</b><br><b>1 North Waukegan Road</b><br><b>North Chicago, IL 60084</b><br><b>United States of America</b>            | State of Nationality<br><b>US</b>                                             | State of Residence<br><b>US</b>                 |
|                                                                                                                                                        | Telephone No.                                                                 |                                                 |
|                                                                                                                                                        | Facsimile No.                                                                 |                                                 |
|                                                                                                                                                        | E-mail address<br><input type="checkbox"/> Notifications by e-mail authorized |                                                 |
| 3. Further observations, if necessary:                                                                                                                 |                                                                               |                                                 |
| 4. A copy of this notification has been sent to:                                                                                                       |                                                                               |                                                 |
| <input checked="" type="checkbox"/> the receiving Office                                                                                               | <input type="checkbox"/> the International Preliminary Examining Authority    |                                                 |
| <input type="checkbox"/> the International Searching Authority                                                                                         | <input checked="" type="checkbox"/> the designated Offices concerned          |                                                 |
| <input type="checkbox"/> the Authority(ies) specified for supplementary search                                                                         | <input type="checkbox"/> the elected Offices concerned                        |                                                 |
|                                                                                                                                                        | <input type="checkbox"/> other:                                               |                                                 |

|                                                                                               |                                                            |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|
| The International Bureau of WIPO<br>34, chemin des Colombettes<br>1211 Geneva 20, Switzerland | Authorized officer<br><br><b>Adelise Andre</b>             |
| Facsimile No. +41 22 338 71 30                                                                | e-mail pt09.pct@wipo.int<br>Telephone No. +41 22 338 74 09 |

**CORRECTED VERSION**

From the INTERNATIONAL BUREAU

**PCT****NOTIFICATION OF THE RECORDING  
OF A CHANGE**(PCT Rule 92bis.1 and  
Administrative Instructions, Section 422)

To:

HANLEY, Elizabeth, A.  
McCarter & English, LLP  
265 Franklin Street  
Boston, Massachusetts 02110  
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

|                                                                       |                                                                                   |
|-----------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|
| Date of mailing (day/month/year)<br><b>01 March 2013 (01.03.2013)</b> | <b>IMPORTANT NOTIFICATION</b>                                                     |
| Applicant's or agent's file reference<br><b>117813-69520</b>          |                                                                                   |
| International application No.<br><b>PCT/US2011/055366</b>             | International filing date (day/month/year)<br><b>07 October 2011 (07.10.2011)</b> |

|                                                                                                                                             |                                                                               |                                                 |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|
| 1. The following indications appeared on record concerning:                                                                                 |                                                                               |                                                 |
| <input checked="" type="checkbox"/> the applicant                                                                                           | <input type="checkbox"/> the inventor                                         | <input type="checkbox"/> the agent              |
| <input type="checkbox"/> the common representative                                                                                          |                                                                               |                                                 |
| Name and Address<br><b>ABBVIE INC.</b><br><b>1 North Waukegan Road</b><br><b>North Chicago, IL 60084</b><br><b>United States of America</b> | State of Nationality<br><b>US</b>                                             | State of Residence<br><b>US</b>                 |
|                                                                                                                                             | Telephone No.                                                                 |                                                 |
|                                                                                                                                             | Facsimile No.                                                                 |                                                 |
|                                                                                                                                             | E-mail address                                                                |                                                 |
| 2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:                           |                                                                               |                                                 |
| <input type="checkbox"/> the person                                                                                                         | <input type="checkbox"/> the name                                             | <input checked="" type="checkbox"/> the address |
| <input type="checkbox"/> the nationality                                                                                                    |                                                                               |                                                 |
| <input type="checkbox"/> the residence                                                                                                      |                                                                               |                                                 |
| Name and Address<br><b>ABBVIE INC.</b><br><b>1 North Waukegan Road</b><br><b>North Chicago, IL 60064</b><br><b>United States of America</b> | State of Nationality<br><b>US</b>                                             | State of Residence<br><b>US</b>                 |
|                                                                                                                                             | Telephone No.                                                                 |                                                 |
|                                                                                                                                             | Facsimile No.                                                                 |                                                 |
|                                                                                                                                             | E-mail address<br><input type="checkbox"/> Notifications by e-mail authorized |                                                 |
| 3. Further observations, if necessary:                                                                                                      |                                                                               |                                                 |
| 4. A copy of this notification has been sent to:                                                                                            |                                                                               |                                                 |
| <input checked="" type="checkbox"/> the receiving Office                                                                                    | <input type="checkbox"/> the International Preliminary Examining Authority    |                                                 |
| <input type="checkbox"/> the International Searching Authority                                                                              | <input checked="" type="checkbox"/> the designated Offices concerned          |                                                 |
| <input type="checkbox"/> the Authority(ies) specified for supplementary search                                                              | <input type="checkbox"/> the elected Offices concerned                        |                                                 |
|                                                                                                                                             | <input type="checkbox"/> other:                                               |                                                 |

|                                                                                               |                                                            |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|
| The International Bureau of WIPO<br>34, chemin des Colombettes<br>1211 Geneva 20, Switzerland | Authorized officer<br><br><b>Adelise Andre</b>             |
| Facsimile No. +41 22 338 71 30                                                                | e-mail pt09.pct@wipo.int<br>Telephone No. +41 22 338 74 09 |

From the  
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To: GAYLE B. O'BRIEN  
ABBOTT BIORESEARCH CENTER  
100 RESEARCH DRIVE  
WORCESTER, MA 01605

**PCT**

WRITTEN OPINION OF THE  
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

(PCT Rule 43bis.1)

|                                                                                                                                                                    |                                                                            |                                                                |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|
| Applicant's or agent's file reference<br>10695WOO1                                                                                                                 |                                                                            | Date of mailing<br>(day/month/year)<br><b>20 MAR 2012</b>      |
|                                                                                                                                                                    |                                                                            | <b>FOR FURTHER ACTION</b><br>See paragraph 2 below             |
| International application No.<br>PCT/US 11/55366                                                                                                                   | International filing date (day/month/year)<br>07 October 2011 (07.10.2011) | Priority date (day/month/year)<br>08 October 2010 (08.10.2010) |
| International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC<br>IPC(8) - A01N 43/54; C07D 239/42, 471/04 (2012.01)<br>USPC - 514/256; 514/257 |                                                                            |                                                                |
| Applicant ABBOTT LABORATORIES                                                                                                                                      |                                                                            |                                                                |

1. This opinion contains indications relating to the following items:

- ☒ Box No. I Basis of the opinion
- ☐ Box No. II Priority
- ☐ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- ☐ Box No. IV Lack of unity of invention
- ☒ Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- ☐ Box No. VI Certain documents cited
- ☐ Box No. VII Certain defects in the international application
- ☐ Box No. VIII Certain observations on the international application

2. FURTHER ACTION

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA") except that this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 66.1 bis(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

|                                                                                                                                                                                   |                                                                         |                                                                                                    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Name and mailing address of the ISA/US<br>Mail Stop PCT, Attn: ISA/US<br>Commissioner for Patents<br>P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450<br>Facsimile No. 571-273-3201 | Date of completion of this opinion<br><br>05 February 2012 (05.02.2012) | Authorized officer:<br><br>Lee W. Young<br><br>PCT Helpdesk: 571-272-4300<br>PCT OSP: 571-272-7774 |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|

WRITTEN OPINION OF THE  
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT/US2011/055366 20.03.2012

International application No.  
PCT/US 11/55366

Box No. I Basis of this opinion

1. With regard to the **language**, this opinion has been established on the basis of:
  - ☒ the international application in the language in which it was filed.
  - ☐ a translation of the international application into \_\_\_\_\_ which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b)).
2. ☐ This opinion has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43bis.1(a))
3. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, this opinion has been established on the basis of a sequence listing filed or furnished:
  - a. (means)
    - ☐ on paper
    - ☐ in electronic form
  - b. (time)
    - ☐ in the international application as filed
    - ☐ together with the international application in electronic form
    - ☐ subsequently to this Authority for the purposes of search
4. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
5. Additional comments:

WRITTEN OPINION OF THE  
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.

PCT/US 11/55366

**Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement**

**1. Statement**

|                               |        |      |     |
|-------------------------------|--------|------|-----|
| Novelty (N)                   | Claims | 1-36 | YES |
|                               | Claims | NONE | NO  |
| Inventive step (IS)           | Claims | NONE | YES |
|                               | Claims | 1-36 | NO  |
| Industrial applicability (IA) | Claims | 1-36 | YES |
|                               | Claims | NONE | NO  |

**2. Citations and explanations:**

Claims 1-31 and 33-36 lack an inventive step under PCT Article 33(3) as being obvious over WO 03/080064 A1 to Hirst et al. (hereinafter 'Hirst') in view of WO 2005/010009 A1 to Betschmann et al. (hereinafter 'Betschmann') and further in view of the article entitled "Antiangiogenic and Antitumor Agents: Design, Synthesis, and Evaluation of Novel 2-Amino-4-(3-bromoanilino)-6-benzylsubstituted Pyrrolo[2,3-d]pyrimidines as Inhibitors of Receptor Tyrosine Kinases" by Gangjee et al. (hereinafter 'Gangjee').

Regarding claim 1, Hirst discloses a furopyrimidine compound analogous [isomeric furan ring, see Hirst's X is CR1; Y is CRq; and Q is O, pg 8, ln 9] to the compound of Formula (I) (pg 8, ln 1 - pg 14, ln 15; pg 68, ln 28-30, Ex 17), where in one embodiment, R1 [see Hirst's -N(R3)2] is N(Ra)(Rb) (pg 8, ln 10-11); Ra is H or optionally substituted (C1-C6)alkyl; and Rb is optionally substituted (C1-C6)alkyl (pg 8, ln 10-11); R2 [see Hirst's Y is CRq, pg 8, ln 9; where Rq is H or -(C1-C6)alkyl, pg 10, ln 29] is H or -(C1-C6)alkyl; -phenyl-NH-[benzoxazolyl] replaces -H on the furan ring [see Hirst's X is CR1; Y is CRq; and Q is O, pg 8, ln 9; R1 is -phenyl-NH-[benzoxazolyl], pg 68, ln 28-30, Ex 17]; and H replaces -NH-Y-Z on the pyrimidine ring, where Y is (C6-C10)arylene or (C1-C10)heteroarylene, and Z is optionally substituted (C6-C10)aryl, that is substituted with alkoxy, alkyl, cyano, halo, haloalkyl or nitro. Such a furopyrimidine compound is an inhibitor of the KDR/FLK-1/VEGFR-2 tyrosine kinases (pg 36, ln 8-11) utilized in treating a KDR/FLK-1/VEGFR-2 tyrosine kinase-mediated condition in a patient (pg 37, ln 17-24). Hirst does not expressly disclose a) the furopyrimidine compound comprising the particular isomeric furan ring as shown herein, b) where -H replaces -phenyl-NH-[benzoxazolyl] on the furan ring as shown herein, and c) where -NH-Y-Z replaces -H on the pyrimidine ring as shown herein. Betschmann discloses an analogous furopyridine compound (pg 2, ln 4 - pg 3, ln 31) comprising -NH-Y-Z on the pyridine ring [see Betschmann's R1 is -NRaRb, pg 2, ln 10-20, where Ra is H and Rb is aryl (pg 25, ln 30 - pg 26, ln 14) or heteroaryl (pg 28, ln 23 - pg 29, ln 14) substituted with aryl and the aryl is substituted with alkoxy, alkyl, cyano, halo, haloalkyl or nitro i.e., Y is (C6-C10)arylene or (C1-C10)heteroarylene, and Z is optionally substituted (C6-C10)aryl, that is substituted with alkoxy, alkyl, cyano, halo, haloalkyl or nitro (pg 3, ln 6-24). Such a furopyridine compound is an inhibitor of the KDR tyrosine kinase (pg 24, ln 9-15). It would have been obvious to one of ordinary skill in the art to add the teachings of Betschmann concerning the furopyridine KDR inhibitor compound comprising -NH-Y-Z on the pyridine ring, to the teachings of Hirst concerning the furopyrimidine KDR/FLK-1/VEGFR-2 inhibitor compound analogous to the compound of Formula (I), as the technology is so similar (i.e., both teach fused furo N-heteroaryl KDR inhibitor compounds); in order to practice the claim as described without undue experimentation. This would have provided for KDR inhibitor structural variation in order to have optimized the resultant pharmacological activity and/or to have taken advantage of potential synergistic effects from the combination of molecular pharmacophore substructures. The motivation for such is provided for by Gangjee. Gangjee discloses that for the structure based design of RTK inhibitors, a sequence homology alignment was carried out using SYBYL 6.7 and its Align Structure Using Homology option of the known crystal structures of the insulin receptor kinase (IRK) domain with bound ATP and the unoccupied or apo X-ray crystal structure of VEGFR-2 (Flk1, KDR) (and the inhibitor bound FGFR X-ray crystal structure), followed by the Fit option to further align the Hinge region. For VEGFR-2 the corresponding Hinge region residues are Glu 917 and Cys 919. These are important binding sites for ATP and ATP-competitive inhibitors and serve to anchor the heterocyclic portion of a pyridopyrimidine molecule and appropriately orient the other parts of the molecule in the ATP binding site. This modeling alignment, with ATP from IRK, was modeled into VEGF-2 and is based on the proposed general pharmacophore for RTKs. 2-amino pyrrolo[2,3-d]pyrimidine compounds were modeled in the VEGFR-2 kinase binding site using the apo X-ray crystal structure and the alignment of the ATP. Information concerning a) the ATP binding site, that contains a Hydrophobic region I; a pocket that accommodates the phenyl or heterocyclic ring of inhibitor molecules attached to the 4-NH2 of the pyrimidine ring of pyrrolopyrimidines, and is an area that could be exploited for selectivity; b) the additional binding site in the Hinge region which involves a hydrogen-bonding backbone carbonyl [carbonyl of Cys919] that would be bonded to a 2-amino group on the pyrimidine ring of an inhibitor of a pyrrolo[2,3-d]pyrimidine scaffold; and c) the Sugar pocket in the ATP binding site that accommodates the sugar moiety of ATP and is hydrophilic but not entirely so, where for the pyrrolo[2,3-d]pyrimidines there are two different modes of binding possible; was utilized in the design of RTK (VEGFR-2) inhibitors using the pyrrolo[2,3-d]pyrimidine scaffold with a 2-NH2 moiety (pg 5157 - pg 5158). This developed 'pharmacophore model', coupled with molecular modeling software, would have enabled one of ordinary skill to have obtained more selective VEGFR-2 (Flk1, KDR) inhibitors by varying the compound's physico-chemical properties and/or molecular orientation [through structure variation] to have provided for a better fit at the VEGFR-2 kinase binding site. Further, the combination of Hirst, Betschmann and Gangjee does not expressly disclose a) the furopyrimidine compound comprising the particular isomeric furan ring as shown herein, and b) where -H replaces -phenyl-NH-[benzoxazolyl] on the furan ring as shown herein. The pharmacophore model of Gangjee, coupled with molecular modeling software, would have enabled one of ordinary skill to have obtained more selective VEGFR-2 (Flk1, KDR) inhibitors by varying the compound's physico-chemical properties and/or molecular orientation [through structure variation] to have provided for a better fit at the VEGFR-2 kinase binding site.

-----continued in Supplemental Box-----

**Supplemental Box**

In case the space in any of the preceding boxes is not sufficient.

Continuation of:

-Box No. V 2, Citations and explanations:

Regarding claims 2-3, the combination of Hirst, Betschmann and Gangjee discloses the compound of claim 1, as above, where Y is optionally substituted benzo[c]thiophenyl, optionally substituted benzo[d]imidazolyl, optionally substituted benzo[d]isoxazolyl, optionally substituted benzo[d]oxazolyl, or optionally substituted benzo[d]thiazolyl (Betschmann - pg 2, ln 10-20; pg 28, ln 23 - pg 29, ln 14).

Regarding claim 4, the combination of Hirst, Betschmann and Gangjee discloses the compound of claim 3, as above, where Z is optionally substituted phenyl (Betschmann - pg 3, ln 6-24; pg 25, ln 30 - pg 26, ln 14).

Regarding claim 5, the combination of Hirst, Betschmann and Gangjee discloses the compound of claim 4, as above, where Z is optionally substituted phenyl (Betschmann - pg 3, ln 6-24; pg 25, ln 30 - pg 26, ln 14). The combination of Hirst, Betschmann and Gangjee does not expressly disclose where Z is optionally substituted pyridinyl. It would have been encompassed within the knowledge level of one of ordinary skill to have made such a VEGFR-2 (Flk1, KDR) inhibitor structural variation in order to have optimized the resultant pharmacological activity. The .pharmacophore model. of Gangjee (pg 5157 - pg 5158), coupled with molecular modeling software, would have enabled one of ordinary skill to have obtained more selective VEGFR-2 (Flk1, KDR) inhibitors by varying the compound's physico-chemical properties and/or molecular orientation [through structure variation] to have provided for a better fit at the VEGFR-2 kinase binding site.

Regarding claim 6, the combination of Hirst, Betschmann and Gangjee discloses the compound of claim 5, as above, where Z can be optionally substituted by one or more substituents independently selected from CN, halogen, -ORc [Rc is -(C1-C6)alkyl], -CF3, and -(C1-C6)alkyl (Betschmann - pg 3, ln 6-24).

Regarding claim 7, the combination of Hirst, Betschmann and Gangjee discloses the compound of claim 4, as above, where Ra is H or optionally substituted (C1-C6)alkyl; and Rb is optionally substituted (C1-C6)alkyl (Hirst - pg 8, ln 10-11). The combination of Hirst, Betschmann and Gangjee does not expressly disclose where Ra and Rb together form an optionally substituted 4 to 10 membered monocyclic saturated ring containing 1 to 2 heteroatoms selected from N and O, where the monocyclic saturated ring is substituted with one or more substituents selected from halogen, -CN, C1-6alkoxy, CF3 and -(C1-C6)alkyl. It would have been obvious as encompassed within the knowledge level of one of ordinary skill to have made such a VEGFR-2 (Flk1, KDR) inhibitor structural variation in order to have optimized the resultant pharmacological activity. The .pharmacophore model. of Gangjee (pg 5157 - pg 5158), coupled with molecular modeling software, would have enabled one of ordinary skill to have obtained more selective VEGFR-2 (Flk1, KDR) inhibitors by varying the compound's physico-chemical properties and/or molecular orientation [through structure variation] to have provided for a better fit at the VEGFR-2 kinase binding site.

Regarding claim 8, the combination of Hirst, Betschmann and Gangjee discloses the compound of claim 7, as above, where R1 is optionally substituted morpholinyl, optionally substituted piperazinyl, optionally substituted piperidinyl, or optionally substituted pyrrolidinyl (Hirst - pg 8, ln 10-11; Gangjee - pg 5157 - pg 5158).

Regarding claim 9, see the discussion set forth above for claim 7. The combination of Hirst, Betschmann and Gangjee discloses the compound of claim 8, as above, where R1 is optionally substituted by one or more substituents selected from halogen, -CN, -ORc [Rc is -(C1-C6)alkyl] and -(C1-C6)alkyl (Hirst - pg 8, ln 10-11; Gangjee - pg 5157 - pg 5158).

Regarding claim 10, the combination of Hirst, Betschmann and Gangjee discloses the compound of claim 9, as above, where Y is optionally substituted indazolyl (Betschmann - pg 2, ln 10-20; pg 28, ln 23 - pg 29, ln 14), optionally substituted phenyl (Betschmann - pg 2, ln 10-20; pg 25, ln 30 - pg 26, ln 14) or optionally substituted quinolinyl (Betschmann - pg 2, ln 10-20; pg 28, ln 23 - pg 29, ln 14).

Regarding claim 11, the combination of Hirst, Betschmann and Gangjee discloses the compound of claim 10, as above, where Z is optionally substituted phenyl (Betschmann - pg 3, ln 6-24; pg 25, ln 30 - pg 26, ln 14). The combination of Hirst, Betschmann and Gangjee does not expressly disclose where Z is optionally substituted heterocycloalkyl such as optionally substituted morpholinyl or optionally substituted piperazinyl, substituted with one or more substituents selected from halogen, -CN, C1-6alkoxy, CF3 and -(C1-C6)alkyl. It would have been obvious as encompassed within the knowledge level of one of ordinary skill to have made such a VEGFR-2 (Flk1, KDR) inhibitor structural variation in order to have optimized the resultant pharmacological activity. The .pharmacophore model. of Gangjee (pg 5157 - pg 5158), coupled with molecular modeling software, would have enabled one of ordinary skill to have obtained more selective VEGFR-2 (Flk1, KDR) inhibitors by varying the compound's physico-chemical properties and/or molecular orientation [through structure variation] to have provided for a better fit at the VEGFR-2 kinase binding site.

Regarding claim 12, see the discussion set forth above for claims 8 and 11. The combination of Hirst, Betschmann and Gangjee discloses the compound of claim 11, as above, where the compound is

N2-(3-chloro-4-morpholinophenyl)-N4-(piperidin-4-ylmethyl)furo[3,2-d]pyrimidine-2, 4-diamine; where  
R1 is piperidinyl substituted with methyl i.e., piperidin-4-ylmethyl (Hirst - pg 8, ln 10-11; Gangjee - pg 5157 - pg 5158);  
R2 is H (Hirst - pg 8, ln 9; pg 10, ln 29);  
Y is phenyl substituted with chloro (Betschmann - pg 2, ln 10-20; pg 25, ln 30 - pg 26, ln 14); and  
Z is morpholinyl (Betschmann - pg 3, ln 6-24; pg 25, ln 30 - pg 26, ln 14; Gangjee - pg 5157 - pg 5158)  
[i.e., -NH-Y-Z is N2-(3-chloro-4-morpholinophenyl)].

-----continued in next Supplemental Box-----

Supplemental Box

In case the space in any of the preceding boxes is not sufficient.

Continuation of:  
Prior Supplemental Box:

Regarding claim 13, see the discussion set forth above for claim 8. The combination of Hirst, Betschmann and Gangjee discloses the compound of claim 7, as above, where R1 is optionally substituted piperidinyl, or optionally substituted pyrrolidinyl (Hirst - pg 8, ln 10-11; Gangjee - pg 5157 - pg 5158).

Regarding claim 14, the combination of Hirst, Betschmann and Gangjee discloses the compound of claim 13, as above, where Y is optionally substituted indazolyl, optionally substituted indolyl (Betschmann - pg 2, ln 10-20; pg 28, ln 23 - pg 29, ln 14), optionally substituted phenyl (Betschmann - pg 2, ln 10-20; pg 25, ln 30 - pg 26, ln 14) or optionally substituted quinolinyl (Betschmann - pg 2, ln 10-20; pg 28, ln 23 - pg 29, ln 14).

Regarding claim 15, see the discussion set forth above for claim 11. The combination of Hirst, Betschmann and Gangjee discloses the compound of claim 14, as above, where Z is optionally substituted morpholinyl or optionally substituted piperazinyl (Betschmann - pg 3, ln 6-24; pg 25, ln 30 - pg 26, ln 14; Gangjee - pg 5157 - pg 5158).

Regarding claim 16, see the discussion set forth above for claims 8 and 15. The combination of Hirst, Betschmann and Gangjee discloses the compound of claim 15, as above, where the compound is a compound analogous to N-(3-chloro-4-morpholinophenyl)-4-((2,2-difluoroethylamino)methyl)piperidin-1-yl)furo[3,2-d] pyrimidin-2-amine; where R1 is piperidinyl substituted with methyl (Hirst - pg 8, ln 10-11; Gangjee - pg 5157 - pg 5158); R2 is H (Hirst - pg 8, ln 9; pg 10, ln 29); Y is phenyl substituted with chloro (Betschmann - pg 2, ln 10-20; pg 25, ln 30 - pg 26, ln 14); and Z is morpholinyl (Betschmann - pg 3, ln 6-24; pg 25, ln 30 - pg 26, ln 14; Gangjee - pg 5157 - pg 5158) [i.e., -NH-Y-Z is N-(3-chloro-4-morpholinophenyl)]. The combination of Hirst, Betschmann and Gangjee does not expressly disclose the particular compound: N-(3-chloro-4-morpholinophenyl)-4-((2,2-difluoroethylamino)methyl)piperidin-1-yl)furo[3,2-d] pyrimidin-2-amine; where R1 is piperidinyl substituted with -CH2-NH-CH2-CHF2. It would have been obvious as encompassed within the knowledge level of one of ordinary skill to have made such a VEGFR-2 (Flk1, KDR) inhibitor structural variation in order to have optimized the resultant pharmacological activity. The pharmacophore model of Gangjee (pg 5157 - pg 5158), coupled with molecular modeling software, would have enabled one of ordinary skill to have obtained more selective VEGFR-2 (Flk1, KDR) inhibitors by varying the compound's physico-chemical properties and/or molecular orientation [through structure variation] to have provided for a better fit at the VEGFR-2 kinase binding site.

Regarding claim 17, the combination of Hirst, Betschmann and Gangjee discloses the compound of claim 4, as above, where R1 is N(Ra)(Rb) (Hirst - pg 8, ln 10-11), where Ra is H or optionally substituted (C1-C6)alkyl; and Rb is optionally substituted (C1-C6)alkyl (Hirst - pg 8, ln 10-11).

Regarding claim 18, the combination of Hirst, Betschmann and Gangjee discloses the compound of claim 17, as above, where Rb is optionally substituted (C1-C6)alkyl (Hirst - pg 8, ln 10-11).

Regarding claim 19, the combination of Hirst, Betschmann and Gangjee discloses the compound of claim 18, as above, where Y is optionally substituted benzo[d]imidazolyl, optionally substituted benzo[d]isoxazolyl, optionally substituted benzo[d]thiazolyl, optionally substituted benzo[c]thiophenyl, optionally substituted indazolyl (Betschmann - pg 2, ln 10-20; pg 28, ln 23 - pg 29, ln 14), optionally substituted phenyl (Betschmann - pg 2, ln 10-20; pg 25, ln 30 - pg 26, ln 14) or optionally substituted quinolinyl (Betschmann - pg 2, ln 10-20; pg 28, ln 23 - pg 29, ln 14).

Regarding claim 20, see the discussion set forth above for claim 11. The combination of Hirst, Betschmann and Gangjee discloses the compound of claim 19, as above, where Z is optionally substituted morpholinyl or optionally substituted piperazinyl (Betschmann - pg 3, ln 6-24; pg 25, ln 30 - pg 26, ln 14; Gangjee - pg 5157 - pg 5158).

Regarding claim 21, the combination of Hirst, Betschmann and Gangjee discloses a compound analogous the compound of claim 20, as above, that is the compound: N2-(3-chloro-4-morpholinophenyl)-N4-cyclopropylfuro[3,2-d]pyrimidine-2,4-diamine; where Ra is H; and Rb is (C3)alkyl (Hirst - pg 8, ln 10-11) [i.e., R1 is -NH-CH2CH2CH3]; R2 is H (Hirst - pg 8, ln 9; pg 10, ln 29); Y is phenyl substituted with chloro (Betschmann - pg 2, ln 10-20; pg 25, ln 30 - pg 26, ln 14); and Z is morpholinyl (Betschmann - pg 3, ln 6-24; pg 25, ln 30 - pg 26, ln 14; Gangjee - pg 5157 - pg 5158) [i.e., -NH-Y-Z is N2-(3-chloro-4-morpholinophenyl)]. The combination of Hirst, Betschmann and Gangjee does not expressly disclose the particular compound: N2-(3-chloro-4-morpholinophenyl)-N4-cyclopropylfuro[3,2-d]pyrimidine-2,4-diamine; where R1 is -NH-cyclopropyl. It would have been obvious as encompassed within the knowledge level of one of ordinary skill to have made such a VEGFR-2 (Flk1, KDR) inhibitor structural variation in order to have optimized the resultant pharmacological activity. The 'pharmacophore model' of Gangjee (pg 5157 - pg 5158), coupled with molecular modeling software, would have enabled one of ordinary skill to have obtained more selective VEGFR-2 (Flk1, KDR) inhibitors by varying the compound's physico-chemical properties and/or molecular orientation [through structure variation] to have provided for a better fit at the VEGFR-2 kinase binding site.

-----continued in next Supplemental Box-----



Supplemental Box

In case the space in any of the preceding boxes is not sufficient.

Continuation of:  
Prior Supplemental Box:

Regarding claim 22, the combination of Hirst, Betschmann and Gangjee discloses the compound of claim 17, as above, where R1 is N(Ra)(Rb) (Hirst - pg 8, ln 10-11), where Ra is H or optionally substituted (C1-C6)alkyl; and Rb is optionally substituted (C1-C6)alkyl (Hirst - pg 8, ln 10-11).

Regarding claim 23, the combination of Hirst, Betschmann and Gangjee discloses the compound of claim 22, as above, where Ra is H; and Rb is optionally substituted (C1-C6)alkyl (Hirst - pg 8, ln 10-11).

Regarding claim 24, the combination of Hirst, Betschmann and Gangjee discloses the compound of claim 23, as above, where Y is optionally substituted benzo[c]thiophenyl, optionally substituted indazolyl (Betschmann - pg 2, ln 10-20; pg 28, ln 23 - pg 29, ln 14), optionally substituted phenyl (Betschmann - pg 2, ln 10-20; pg 25, ln 30 - pg 26, ln 14) or optionally substituted quinoliny (Betschmann - pg 2, ln 10-20; pg 28, ln 23 - pg 29, ln 14).

Regarding claim 25, see the discussion set forth above for claim 11. The combination of Hirst, Betschmann and Gangjee discloses the compound of claim 24, as above, where Z is optionally substituted morpholinyl or optionally substituted piperazinyl (Betschmann - pg 3, ln 6-24; pg 25, ln 30 - pg 26, ln 14; Gangjee - pg 5157 - pg 5158).

Regarding claim 26, see the discussion set forth above for claim 21. The combination of Hirst, Betschmann and Gangjee discloses the compound of claim 25, as above, that is the compound:

N2-(3-chloro-4-morpholinophenyl)-N4-cyclopropylfuro[3,2-d]pyrimidine-2,4-diamine; where

R1 is -NH-cyclopropyl (Hirst - pg 8, ln 10-11; Gangjee - pg 5157 - pg 5158);

R2 is H (Hirst - pg 8, ln 9; pg 10, ln 29);

Y is phenyl substituted with chloro (Betschmann - pg 2, ln 10-20; pg 25, ln 30 - pg 26, ln 14); and

Z is morpholinyl (Betschmann - pg 3, ln 6-24; pg 25, ln 30 - pg 26, ln 14; Gangjee - pg 5157 - pg 5158)

[i.e., -NH-Y-Z is N2-(3-chloro-4-morpholinophenyl)].

Regarding claim 27, see the discussion set forth above for claim 1. The combination of Hirst, Betschmann and Gangjee discloses a method of treating a patient having a condition which is mediated by KDR/FLK-1/VEGFR-2 tyrosine (Hirst - pg 36, ln 8-11) protein kinase activity, the method comprising the step of administering to the patient a therapeutically effective amount of (Hirst - pg 37, ln 17-24) a compound of Formula (I) as defined in claim 1 (Hirst - pg 8, ln 1 - pg 14, ln 15; pg 36, ln 8-11; pg 37, ln 17-24; pg 68, ln 28-30, Ex 17; Betschmann - pg 2, ln 4 - pg 3, ln 31; pg 24, ln 9-15; pg 25, ln 30 - pg 26, ln 14; pg 28, ln 23 - pg 29, ln 14; Gangjee - pg 5157 - pg 5158).

Regarding claim 28, the combination of Hirst, Betschmann and Gangjee discloses the method of claim 27, as above, where the protein kinase is KDR tyrosine protein kinase (Hirst - pg 36, ln 8-11).

Regarding claim 29, the combination of Hirst, Betschmann and Gangjee discloses the method of claim 27, as above, where the condition is selected from a cancer i.e., a solid tumor (Hirst - pg 18, ln 30), a cardiovascular disorder i.e., atherosclerosis (Hirst - pg 18, ln 28), an immunological disorder i.e., rheumatoid arthritis (Hirst - pg 18, ln 11-16), an ocular condition i.e., macular edema (Hirst - pg 18, ln 24) and a diabetic condition i.e., diabetic retinopathy (Hirst - pg 18, ln 34-35).

Regarding claim 30, the combination of Hirst, Betschmann and Gangjee discloses the method of claim 29, as above, where the cancer is a solid tumor (Hirst - pg 18, ln 30).

Regarding claim 31, the combination of Hirst, Betschmann and Gangjee discloses the method of claim 29, as above, where the cardiovascular disorder is atherosclerosis (Hirst - pg 18, ln 28).

Regarding claim 33, the combination of Hirst, Betschmann and Gangjee discloses the method of claim 29, as above, where the immunological disorder is rheumatoid arthritis (Hirst - pg 18, ln 11-16).

Regarding claim 34, the combination of Hirst, Betschmann and Gangjee discloses the method of claim 29, as above, where the ocular condition is macular edema (Hirst - pg 18, ln 24).

Regarding claim 35, the combination of Hirst, Betschmann and Gangjee discloses the method of claim 29, as above, where the diabetic condition is diabetic retinopathy (Hirst - pg 18, ln 34-35).

Regarding claim 36, see the discussion set forth above for claim 1. The combination of Hirst, Betschmann and Gangjee discloses a pharmaceutical composition (Hirst - pg 19, ln 19-20) comprising a compound of Formula (I) (Hirst - pg 8, ln 1 - pg 14, ln 15; pg 36, ln 8-11; pg 37, ln 17-24; pg 68, ln 28-30, Ex 17; Betschmann - pg 2, ln 4 - pg 3, ln 31; pg 24, ln 9-15; pg 25, ln 30 - pg 26, ln 14; pg 28, ln 23 - pg 29, ln 14; Gangjee - pg 5157 - pg 5158) and a pharmaceutically acceptable carrier (Hirst - pg 19, ln 19-20).

-----continued in next Supplemental Box-----

**Supplemental Box**

In case the space in any of the preceding boxes is not sufficient.

Continuation of:

Prior Supplemental Box:

Claim 32 lacks an inventive step under PCT Article 33(3) as being obvious over Hirst in view of Betschmann in further view of Gangjee and further in view of the article entitled "Cross talk between the cardiovascular and nervous systems: neurotrophic effects of vascular endothelial growth factor (VEGF) and angiogenic effects of nerve growth factor (NGF)-implications in drug development by Lazarovici et al. (hereinafter 'Lazarovici').

Regarding claim 32, the combination of Hirst, Betschmann and Gangjee discloses the method of claim 29, as above, where the condition is selected from a cancer i.e., a solid tumor (Hirst - pg 18, ln 30), a cardiovascular disorder i.e., atherosclerosis (Hirst - pg 18, ln 28), an immunological disorder i.e., rheumatoid arthritis (Hirst - pg 18, ln 11-16), an ocular condition i.e., macular edema (Hirst - pg 18, ln 24) and a diabetic condition i.e., diabetic retinopathy (Hirst - pg 18, ln 34-35). The combination of Hirst, Betschmann and Gangjee does not expressly disclose where the condition is a central nervous system disorder such as Alzheimer's or Parkinson's disease. It would have been obvious as encompassed within the knowledge level of one of ordinary skill to have utilized such a VEGFR-2 (Flk1, KDR) inhibitor compound of Formula (I) for the treatment of a central nervous system disorder such as Alzheimer's or Parkinson's disease based upon the teachings/ suggestion of Lazarovici. Lazarovici discloses that most biological actions of NGF and VEGF are mediated by their cognate receptor protein tyrosine kinases, tropomyosin related kinase (trkA for NGF) and kinase insert domain-containing receptor (KDR, VEGFR-2, flk-1 for VEGF), which activate a complex and integrated network of signaling pathways in neurons and endothelial cells. Two small molecules, K252a and SU-5416, which are antagonists of trkA and VEGFR-2, respectively, may serve as key tools in dissecting the role of NGF and VEGF in angiogenesis and neurogenesis. Development of selective drugs specific for the trkA and VEGFR-2 subtypes of receptors will provide new tools for the treatment of neurodegenerative diseases, such as Alzheimer's and Parkinson's, as well as of numerous angiogenesis-dependent diseases, such as cancer, diabetes, and arthritis (Abstract).

Claims 1-36 have industrial applicability as defined by PCT Article 33(4) because the subject matter can be made or used in industry.

## **ANEXO**

El documento que acredita la calidad de REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores **ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o ANA MARIA CASTRO WEY y/o ENRIQUE ALVAREZ** para TODOS LOS ASUNTOS RELACIONADOS CON LA PROPIEDAD INDUSTRIAL de la sociedad peticionaria, que faculta a cada uno de dichos abogados para actuar individualmente, se está presentando con esta solicitud. En consecuencia, ruego a usted reconocer la personería de cada uno de dichos Representantes Legales para actuar dentro del presente expediente, a fin de que cualquiera de ellos pueda intervenir en cualquier tiempo respecto de la solicitud en él contenida.



ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. No. 53.215

TRADUCCION OFICIAL No. 2012-10-11-679  
DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLES

---

Poder de Representación Legal, documento escrito en inglés y en español.

Estado de Illinois  
Secretario de Estado  
País de Destino: COLOMBIA

**APOSTILLA**

(Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961)

1. País: Estados Unidos de América  
Este documento público
2. ha sido firmado por Jillian A. Pare
3. actuando como Notario Público, Condado de Lake
4. lleva el sello/estampilla del Estado de Illinois

**Certificado**

5. en Chicago, Illinois
6. el 5 de octubre de 2012
7. por el Secretario de Estado, Estado de Illinois
8. No. C12SR24081
9. Sello/Estampilla  
Sello del Estado de Illinois

10. Firma: (ilegible)  
Jesse White  
Secretario de Estado  
Estado de Illinois

Esta Apostilla certifica exclusivamente la firma y el sello o estampilla que lleva. No certifica el contenido del documento para el cual se expidió.  
ESTA APOSTILLA NO ES VALIDA DENTRO DE LOS ESTADOS UNIDOS DE AMERICA.

TRADUCTORA OFICIAL  
RES. 2177/89 MINJUSTICIA

  
ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

Dado y firmado este

(firma: ilegible)

Thomas C. Freyman

Vicepresidente Ejecutivo, Director Financiero

AbbVie Inc.

Fecha: 9 / 21 / 12

Estado de Illinois

Condado de Lake

Firmado y testificado ante mí el 9 / 27 / 12 por Thomas C. Freyman

Firma (ilegible)

Sello Oficial

Jillian A. Pare

Notario Público - Estado de Illinois

Mi nombramiento expira: 01/25/13

Traducido según mi mejor saber y entender, este día 11 de octubre de 2012, en la ciudad de Bogotá, D.C., por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial, Res. 2177 de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia.

TRADUCTORA OFICIAL  
RES. 2177/89 MINJUSTICIA  
*Anita Escobar de Tamayo*  
ANITA ESCOBAR DE TAMAYO



AbbVie Inc., a company organized and existing under the laws of Delaware

AbbVie, Inc., una compañía organizada y existente bajo las leyes del Estado de Delaware.

domiciled at

1 North Waukegan Road, North Chicago, Illinois 60064, U.S.A

con domicilio en  
1 North Waukegan Road, North Chicago, Illinois 60064, Estados Unidos de América

nombramos por el presente a ALICIA LLOREDA y/o ANA MARIA CASTRO y/o GUSTAVO TAMAYO y/o ENRIQUE ALVAREZ, domiciliados en Bogotá, Colombia, con oficinas en dicha ciudad, Calle 72 No. 5-83, piso 6o., nuestros representantes legales y verdaderos en Bogotá, con facultades para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales, con el fin de dar cumplimiento al parágrafo 1o. del artículo 543 del decreto 410 de 1971.

hereby appoint, ALICIA LLOREDA y/o ANA MARIA CASTRO y/o GUSTAVO TAMAYO y/o ENRIQUE ALVAREZ, of Bogota, Colombia, with offices in said town, Calle 72 No. 5-83, Sixth Floor, our true and legal representatives in Bogotá, with power to receive notifications and to appoint judicial or extrajudicial agents, so as to comply with paragraph 1o. of article 543 of decree 410 of 1971.

Los doctores ALICIA LLOREDA y/o ANA MARIA CASTRO y/o GUSTAVO TAMAYO y/o ENRIQUE ALVAREZ, o los apoderados que cualquiera de ellos designe, quedan especialmente facultados para representarnos ante las autoridades colombianas, administrativas, judiciales o de policía, en todos los trámites relativos a la propiedad industrial, a cuyo efecto les facultamos para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al objeto indicado; elevar solicitudes, declaraciones, reclamos, recursos y presentar desistimientos; formular descripciones, enmiendas, limitar el alcance de las solicitudes, presentar oposiciones y apelaciones; instaurar cancelaciones, renunciar total o parcialmente a los registros, abonar todos los impuestos y cuotas y efectuar todo otro pago determinado por la ley; recibir todos los documentos y valores, dando el descargo respectivo; llenar cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin, todas las medidas que creyeren conducentes al resguardo de nuestros intereses; y en caso de producirse oposición, pasando los antecedentes a los tribunales, quedan facultados para tomar intervención como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo transar, someter a árbitros, desistir, percibir y apelar, con todas las demás facultades que resulten necesarias, y por el presente declaramos desde ahora válido y bueno cuanto dichos representantes y/o los apoderados que cualquiera de ellos nombre hicieren en nuestro beneficio.

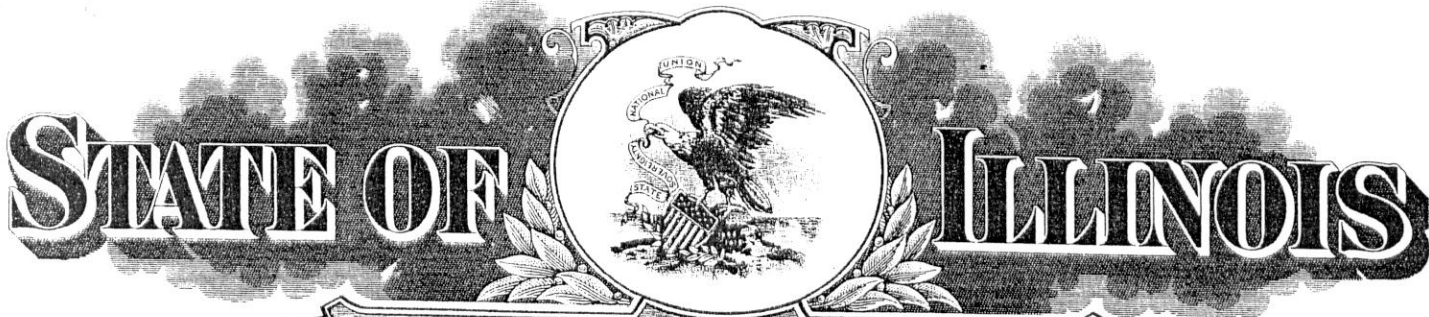
Doctors ALICIA LLOREDA y/o ANA MARIA CASTRO y/o GUSTAVO TAMAYO y/o ENRIQUE ALVAREZ, or the agents by any one of them appointed, are especially empowered to represent us before the administrative, judicial or police authorities of Colombia, in all proceedings pertaining to industrial property, for which purpose we authorize them to take before the said authorities all the necessary steps for the said end; to file petitions, declarations, claims, recourses and withdrawals, to draw up specifications; to file amendments, to limit the scope of applications, file oppositions; file cancellations total or partially waive registrations, to pay all installments and effect all other payments prescribed by law; to receive proper receipts, to comply with all other requirements and, in short, to take all those measures which they may deem fit for the protection of our interests; and in case of opposition, where the proceedings be passed over to the courts, we authorize said agents to act on our behalf, as complainants as well as defendants, before the competent judges, with full powers to make arrangements, to submit to arbitrators, to desist, to collect, to appeal and, in short, with all such further powers as may be required, and we hereby declare from now on as valid and good all that said representatives and/or the agents by any one of them appointed may do for our benefit.

Asimismo, facultamos a los doctores ALICIA LLOREDA y/o ANA MARIA CASTRO y/o GUSTAVO TAMAYO y/o ENRIQUE ALVAREZ, para solicitar en la Oficina de Propiedad Industrial la protocolización de este documento y de cualquier poder que cualquiera de ellos otorgue a nombre nuestro.

We also authorize doctors ALICIA LLOREDA y/o ANA MARIA CASTRO y/o GUSTAVO TAMAYO y/o ENRIQUE ALVAREZ, to apply for protocolization of this document and of any power of attorney by any one of them conferred in our name, before the Office of Industrial Property.

Dado y firmado

The undersigned,



## SECRETARY OF STATE

COUNTRY OF DESTINATION: COLOMBIA

## APOSTILLE

*Convention de La Haye du 5 Octobre 1961*

1. Country: United States of America  
This public document
2. has been signed by JILLIAN A. PARE
3. acting in the capacity of NOTARY PUBLIC, LAKE COUNTY
4. bears the seal/stamp of STATE OF ILLINOIS

Certified

5. Chicago, Illinois
6. OCTOBER 5, 2012
7. by the Secretary of State, State of Illinois
8. No. C12SR24081
9. Seal/Stamp:
10. Signature:

*Jesse White*

JESSE WHITE  
SECRETARY OF STATE  
STATE OF ILLINOIS



This Apostille only certifies the signature and the seal or stamp it bears. It does not certify content of the document for which it was issued.

**THIS APOSTILLE IS NOT VALID WITHIN THE UNITED STATES OF AMERICA.**

♻️ Printed on recycled paper. Printed by authority of the State of Illinois. April 2012 — 110M — I 168.3

Given and signed this

Thomas C. Freyman

Thomas C. Freyman

Executive Vice President, Finance and Chief Financial Officer

AbbVie Inc.

Date: 9/27/12

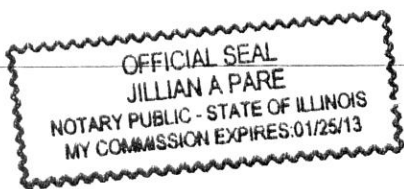
State of Illinois

County of Lake

Signed and attested before me on 9/27/12 by Thomas C. Freyman

Signature

Jillian A. Pare





(43) International Publication Date  
12 April 2012 (12.04.2012)(10) International Publication Number  
**WO 2012/048222 A1**

## (51) International Patent Classification:

A01N 43/54 (2006.01) C07D 471/04 (2006.01)  
C07D 239/42 (2006.01)

Street Ext., Apt. #5, Framingham, Massachusetts 01701 (US).

## (21) International Application Number:

PCT/US2011/055366

(74) Agents: O'BRIEN, Gayle B. et al.; Abbott Bioresearch Center, 100 Research Drive, Worcester, Massachusetts 01605 (US).

## (22) International Filing Date:

7 October 2011 (07.10.2011)

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

## (25) Filing Language:

English

## (26) Publication Language:

English

## (30) Priority Data:

61/391,157 8 October 2010 (08.10.2010) US  
61/503,368 30 June 2011 (30.06.2011) US(71) Applicant (for all designated States except US): **ABBOTT LABORATORIES** [US/US]; 100 Abbott Park Road, Abbott Park, Illinois 60064 (US).

## (72) Inventors; and

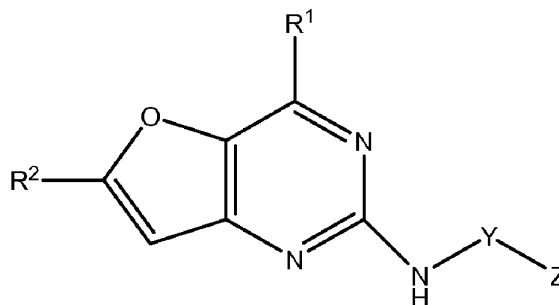
(75) Inventors/Applicants (for US only): **CALDERWOOD, David, J.** [US/US]; 4 McCarthy Circle, Framingham, MA 01702 (US). **WILSON, Noel, S.** [US/US]; 6934 97th Avenue, Kenosha, Wisconsin 53142 (US). **COX, Philip** [US/US]; 285 N Cambridge Ct, Grayslake, Illinois 60030 (US). **HOEMANN, Michael, Z.** [US/US]; 41 Lilac Circle, Marlborough, MA 01752 (US). **CLAPHAM, Bruce** [GB/US]; 2813 Fallingwaters Drive, Lindenhurst, Illinois 60046 (US). **MULLEN, Kelly, D.** [US/US]; 64 Cranberry Meadow Road, Charlton, MA 01507 (US). **VASUDEVAN, Anil** [IN/US]; 105, 13th Avenue, Union Grove, Wisconsin 53182 (US). **VILLAMIL, Clara I** [US/US]; 813 Long Road, Glenview, Illinois 60025 (US). **LI, Bin** [CN/US]; 11 Hunters Lane, Ashland, Massachusetts 01721 (US). **SOMAL, Gagandeep** [KE/US]; 57 Auburn

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

## Published:

- with international search report (Art. 21(3))
- before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments (Rule 48.2(h))

(54) Title: FURO[3,2-d]PYRIMIDINE COMPOUNDS

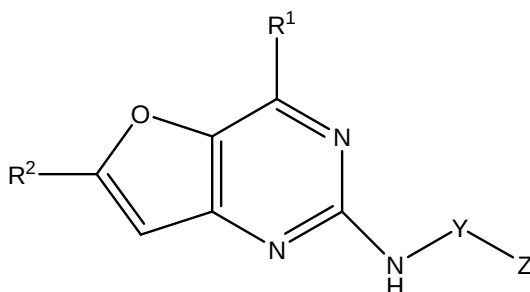


Formula (I)

(57) Abstract: The present invention is directed to novel compounds of Formula (I), pharmaceutically acceptable salts, biologically active metabolites, pro-drugs, racemates, enantiomers, diastereomers, solvates and hydrates thereof wherein the variables are defined as herein. The compounds of Formula (I) are useful as kinase inhibitors and as such would be useful in treating certain conditions and diseases, especially inflammatory conditions and diseases and proliferative disorders and conditions, for example, cancers.

What is claimed:

- 5 1. A compound of Formula (I)



Formula (I)

10 pharmaceutically acceptable salts, biologically active metabolites, pro-drugs, racemates, enantiomers, diastereomers, solvates and hydrates thereof wherein

R¹ is N(R<sup>a</sup>)(R<sup>b</sup>), -CH(R<sup>a</sup>)(R<sup>b</sup>), -C(R<sup>a</sup>)=CH(R<sup>b</sup>), -C≡C(R<sup>b</sup>), -OR<sup>b</sup>, -C(O)R<sup>b</sup>, -C(O)N(R<sup>a</sup>)-R<sup>b</sup>-, -N(R<sup>a</sup>)C(O)-R<sup>b</sup>-, or -SR<sup>b</sup>; wherein

15 R<sup>a</sup> is H, optionally substituted (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl, optionally substituted (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)alkenyl, or optionally substituted (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)alkynyl; and

R<sup>b</sup> is optionally substituted (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl, optionally substituted (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)alkenyl, optionally substituted (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)cycloalkyl, optionally substituted (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkylene- optionally substituted (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)cycloalkyl, optionally substituted bridged saturated or partially unsaturated (C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub>)cycloalkyl, optionally substituted (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)aryl, optionally substituted saturated or partially unsaturated bridged (C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>)heterocyclyl, optionally substituted saturated or partially unsaturated (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)heterocyclyl, -optionally substituted (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkylene- optionally substituted saturated or partially unsaturated (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)heterocyclyl, optionally substituted (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)heteroaryl, -optionally substituted (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkylene- optionally substituted (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)heteroaryl; or

25 R<sup>a</sup> and R<sup>b</sup> together form an optionally substituted saturated or partially unsaturated (C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>)carbocyclic ring, an optionally substituted saturated or partially unsaturated (C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>) heterocyclic ring, optionally substituted (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)heteroaryl ring, an optionally substituted saturated or partially unsaturated (C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub>)spirocarbocyclic ring, an optionally substituted saturated or partially unsaturated (C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>)spiroheterocyclic ring, an optionally substituted saturated or

partially unsaturated (C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub>)carbocyclic bridged ring or an optionally substituted saturated or partially unsaturated (C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>) heterocyclic bridged ring;

R<sup>2</sup> is H, deuterium, -N(R<sup>a</sup>)(R<sup>b</sup>), halo, -OR<sup>a</sup>, -SR<sup>a</sup>, -S(O)R<sup>a</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -NO<sub>2</sub>, -C(O)OR<sup>a</sup>, -CN, -C(O)N(R<sup>a</sup>)(R<sup>b</sup>), -N(R<sup>a</sup>)C(O)(R<sup>b</sup>), -C(O)R<sup>a</sup>, -N(R<sup>a</sup>)S(O)<sub>2</sub>-, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>a</sup>)-, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, optionally substituted -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl, optionally substituted (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)alkenyl, or optionally substituted -(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)alkynyl;

Y is optionally substituted (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)arylene, optionally substituted (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)heterocyclene, or optionally substituted (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)heteroarylene; and

Z is H, halogen, -CN, -C(O)N(R<sup>c</sup>)(R<sup>d</sup>), -C(O)R<sup>d</sup>, -N(R<sup>c</sup>)(R<sup>d</sup>), -N(R<sup>c</sup>)C(O)(R<sup>d</sup>), -OR<sup>c</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>c</sup>, -S(O)<sub>2</sub>-N(R<sup>c</sup>)(R<sup>d</sup>), optionally substituted (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alkyl, -optionally substituted (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alkylene-optionally substituted heterocyclyl, optionally substituted (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)cycloalkyl, optionally substituted (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)aryl, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)heteroaryl, optionally substituted heterocyclyl or -optionally substituted (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alkyl-optionally substituted heterocyclyl;

wherein R<sup>c</sup> and R<sup>d</sup> are independently H, optionally substituted (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl, optionally substituted (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)cycloalkyl, optionally substituted heterocyclyl or optionally substituted heteroaryl; or

R<sup>c</sup> and R<sup>d</sup>, together with the atom to which they are attached, can form an optionally substituted saturated cycloalkyl or optionally substituted saturated heterocyclyl ring.

2. The compound of claim 1 wherein Y is optionally substituted benzo[b]azepinyl, optionally substituted benzo[b][1,4]oxazinyl, optionally substituted benzo[b][1,4]thiazinyl, optionally substituted benzo[c]thiophenyl, optionally substituted benzo[d]imidazolyl, optionally substituted benzo[d]isothiazolyl, optionally substituted benzo[d]isoxazolyl, optionally substituted benzo[d]oxazolyl, optionally substituted benzo[d]thiazolyl, optionally substituted chromanyl, optionally substituted chromenyl, optionally substituted (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)cycloalkylene, optionally substituted dihydrobenzo[b]azepinyl, optionally substituted dihydrobenzo[b][1,4]dioxinyl, optionally substituted dihydroindenyl, optionally substituted dihydroisoquinolinyl, optionally substituted dihydroquinolinyl, optionally substituted imidazo[1,2-a]pyridinyl, optionally substituted indazolyl, optionally substituted indolinyl, optionally substituted indolyl, optionally substituted isoindolinyl, optionally substituted isoquinolinyl, optionally substituted isothiazolyl, optionally substituted morpholine, optionally substituted naphthalene optionally substituted oxoindolinyl, optionally substituted phenyl, optionally substituted piperazinyl, optionally substituted piperidinyl, optionally substituted pyrrolidinyl, optionally substituted pyrazolyl, optionally substituted pyridinyl, optionally

substituted pyrido[3,2-*b*][1,4]oxazinyl, optionally substituted pyrido[3,2-*d*][1,4]oxazinyl, optionally substituted quinolinyl, optionally substituted tetrahydrofuran, optionally substituted tetrahydroindole, optionally substituted tetrahydroisoquinolinyl, optionally substituted tetrahydro-1,6-naphthyridinyl, optionally substituted tetrahydroquinolinyl, optionally substituted thiomorpholinyl, optionally substituted tetrahydropyranyl, optionally substituted thiazolyl, optionally substituted thiomorpholinyl or optionally substituted tropanyl.

3. The compound of claim 2 wherein Y is optionally substituted benzo[*b*]azepinyl, optionally substituted benzo[*d*]imidazolyl, optionally substituted benzo[*b*][1,4]oxazinyl, optionally substituted benzo[*d*]isothiazolyl, optionally substituted benzo[*d*]oxazolyl, optionally substituted benzo[*b*][1,4]thiazinyl, optionally substituted benzo[*d*]thiazolyl, optionally substituted benzo[*c*]thiophenyl, optionally substituted chromanyl, optionally substituted chromenyl, optionally substituted dihydrobenzo[*b*]azepinyl, optionally substituted dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxinyl, optionally substituted dihydroisoquinolinyl, optionally substituted dihydroquinolinyl, optionally substituted imidazo[1,2-*a*]pyridinyl, optionally substituted indazolyl, optionally substituted indolinyl, optionally substituted isoquinolinyl, optionally substituted oxindolinyl, optionally substituted phenyl, optionally substituted pyrazolyl, optionally substituted pyridinyl, optionally substituted pyrido[3,2-*b*][1,4]oxazinyl, optionally substituted quinolinyl, optionally substituted tetrahydroisoquinolinyl, or optionally substituted tetrahydro-1,6-naphthyridinyl.

4. The compound of claim 3 wherein Z is H, -CN, -N(R<sup>c</sup>)(R<sup>d</sup>), -C(O)N(H)-optionally substituted(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alkylene, -C(O)N(H)(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)cyloalkyl, -C(O)N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C(O)-optionally substituted(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alkyl, -C(O)-morpholinyl, -N(H)morpholinyl, -N(H)C(O)-optionally substituted(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alkyl, -N(H)C(O)CH<sub>2</sub>-morpholinyl, -N(CH<sub>3</sub>)C(O)-optionally substituted(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alkyl, -O-optionally substituted(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alkyl, -S(O)<sub>2</sub>-optionally substituted(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alkyl, -S(O)<sub>2</sub>-N(H)optionally substituted (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl, -S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>2</sub>N(H)-pyridinyl, optionally substituted (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alkyl, optionally substituted (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)cycloalkyl, optionally substituted imidazolyl, optionally substituted morpholinyl, optionally substituted phenyl, optionally substituted piperazinyl, optionally substituted pyridinyl, optionally substituted triazolyl, -optionally substituted (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alkylene-optionally substituted azetidyl, -optionally substituted (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alkylene-optionally substituted indolinyl, -optionally substituted (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alkylene-optionally substituted isoindolinyl, -optionally substituted (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alkylene-optionally substituted morpholinyl, -optionally substituted (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alkylene-optionally substituted piperazinyl, -optionally substituted (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alkylene-optionally substituted piperidinyl, -optionally substituted (C<sub>1</sub>-

C<sub>3</sub>)alkylene-optionally substituted pyrrolidinyl, -optionally substituted (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alkylene-  
optionally substituted thiomorpholinyl, -optionally substituted (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alkylene-optionally  
substituted tetrahydropyranyl, -optionally substituted (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alkylene-optionally  
substituted tetrahydrofuranyl, -optionally substituted (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alkylene-optionally  
5 substituted tetrahydroindolyl, -optionally substituted (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alkylene-optionally  
substituted thiomorpholinyl, -optionally substituted (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alkylene-optionally  
substituted tropanyl, optionally substituted azaindolyl, optionally substituted  
benzo(b)thienyl, optionally substituted benzo[*b*][1,4]oxazinyl, optionally substituted  
benzimidazolyl, optionally substituted benzofuranyl, optionally substituted benzoxazolyl,  
10 optionally substituted benzothiazolyl, optionally substituted benzothiadiazolyl, optionally  
substituted benzoxadiazolyl, optionally substituted furanyl, optionally substituted  
imidazolyl, optionally substituted imidazopyridinyl, optionally substituted indolyl,  
optionally substituted indazolyl, optionally substituted isoxazolyl, optionally substituted  
isothiazolyl, optionally substituted oxadiazolyl, optionally substituted oxazolyl, optionally  
15 substituted purinyl, optionally substituted pyranyl, optionally substituted pyrazinyl,  
optionally substituted pyrazolyl, optionally substituted pyridazinyl, optionally substituted  
pyridinyl, optionally substituted pyrimidinyl, optionally substituted pyrrolyl, optionally  
substituted pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidinyl, optionally substituted pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidinyl,  
optionally substituted quinolinyl, optionally substituted quinazolinyl, optionally  
20 substituted tetrahydroquinolinyl, optionally substituted triazolyl, optionally substituted  
thiazolyl, optionally substituted tetrazolyl, optionally substituted thiadiazolyl, or  
optionally substituted thienyl.

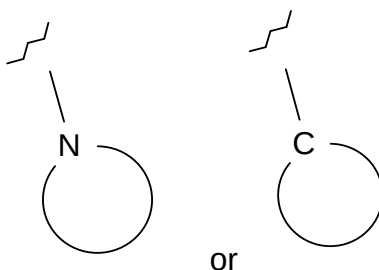
5. The compound of claim 4 wherein Z is H, -CN, -N(R<sup>c</sup>)(R<sup>d</sup>), -C(O)N(H)-optionally  
25 substituted(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alkylene, -C(O)N(H)-optionally substituted(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)cycloalkylene, -  
C(O)-optionally substituted(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alkyl, -C(O)-morpholinyl, -N(H)C(O)-optionally  
substituted(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alkyl, -N(CH<sub>3</sub>)C(O)-optionally substituted(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alkyl, -OR<sup>c</sup>, -S(O)<sub>2</sub>-  
optionally substituted(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alkyl, -S(O)<sub>2</sub>-N(H)optionally substituted (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl, -  
S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>2</sub>N(H)-pyridinyl, optionally substituted (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alkyl, optionally  
30 substituted morpholinyl, optionally substituted piperazinyl, optionally substituted  
pyridinyl, -optionally substituted (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alkylene-optionally substituted morpholinyl, -  
optionally substituted (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alkylene-optionally substituted piperazinyl, optionally  
substituted imidazolyl, or optionally substituted pyridinyl.

6. The compound of claim 5 wherein Z can be optionally substituted by one or more  
35 substituents independently selected from CN, halogen, N(R<sup>c</sup>)(R<sup>d</sup>), -OR<sup>c</sup>, -C(O)R<sup>c</sup>, -  
C(O)OR<sup>c</sup>, -C(O)N(R<sup>c</sup>)(R<sup>d</sup>), -N(R<sup>c</sup>)C(O)(R<sup>d</sup>), -CF<sub>3</sub>, -OC(O)R<sup>c</sup>, -N(R<sup>c</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>d</sup>, -OCF<sub>3</sub>,

oxo,  $S(R^c)$ ,  $-S(O)(R^c)$ ,  $-S(O)_2(R^c)$ ,  $-S(O)_2N(R^c)(R^d)$ , and optionally substituted  $-(C_1-C_6)alkyl$ .

7. The compound of claim 4 wherein  $R^a$  and  $R^b$  together form

5



forming an optionally substituted 4 to 10 membered monocyclic, bicyclic or spirocyclic saturated, unsaturated or partially unsaturated ring containing 0 to 4 heteroatoms selected from N, O and S.

10

8. The compound of claim 7 wherein  $R^1$  is optionally substituted azepinyl, optionally substituted azetidiny, optionally substituted diazaspiro[3.5]nonanyl, optionally substituted diazaspiro[4.5]decanyl, optionally substituted diazaspiro[5.5]undecanyl, optionally substituted dihydroimidazo[1,5-*a*]pyrazinyl, optionally substituted dihydroimidazo[4,5-*c*]pyridinyl, optionally substituted dihydroisoquinolinyl, optionally substituted morpholinyl, optionally substituted piperazinyl, optionally substituted piperidinyl, optionally substituted pyrrolidinyl, or tetrahydropyrrolo[3,4-*c*]pyridinyl.

15

9. The compound of claim 8 wherein  $R^1$  is optionally substituted by one or more substituents selected from halogen,  $-CN$ ,  $-C(NH_2)(=NOH)$ ,  $-C(O)N(R^c)(R^d)$ ,  $-N(R^c)(R^d)$ ,  $-OR^c$ ,  $-S(O)_2R^c$ , optionally substituted  $(C_1-C_4)alkyl$ ,  $-CH_2-NH$ -optionally substituted heterocyclyl, or optionally substituted heteroaryl.

20

10. The compound of claim 9 wherein Y is optionally substituted benzo[*b*][1,4]oxazinyl, optionally substituted benzo[*b*][1,4]thiazinyl, optionally substituted dihydroisoquinolinyl, optionally substituted dihydroquinolinyl, optionally substituted indazolyl, optionally substituted indolinyl, optionally substituted phenyl, optionally substituted quinolinyl, or optionally substituted tetrahydroquinolinyl.

25

30

11. The compound of claim 10 wherein Z is H, F, -N(H)C(O)-optionally substituted(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alkyl, -N(CH<sub>3</sub>)C(O)-optionally substituted(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alkyl, -S(O)<sub>2</sub>-optionally substituted(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alkyl, -S(O)<sub>2</sub>-N(H)optionally substituted (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl, -S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, optionally substituted (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alkyl, optionally substituted morpholinyl, or optionally substituted piperazinyl.  
5
12. The compound of claim 11 wherein the compound is  
4-(4-((2,2-difluoroethylamino)methyl)piperidin-1-yl)-N-(3-methyl-1*H*-indazol-6-yl)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-amine;  
10 4-(3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl)-N-(1*H*-indazol-6-yl)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-amine;  
4-(4-(aminomethyl)-4-methylpiperidin-1-yl)-N-(1*H*-indazol-6-yl)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-amine;  
N-(4-(4-(3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-ylamino)phenyl)-N-methylacetamide;  
15 2,2-dimethyl-6-(4-(4-((2-(methylsulfonyl)ethylamino)methyl)piperidin-1-yl)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-ylamino)-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-one;  
3,3-dimethyl-6-(4-(4-((2-(methylsulfonyl)ethylamino)methyl)piperidin-1-yl)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-ylamino)indolin-2-one;  
20 N-(3-methoxypropyl)-4-(4-(4-((methylamino)methyl)piperidin-1-yl)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-ylamino)benzenesulfonamide;  
2-methyl-2-(4-(4-(4-((methylamino)methyl)piperidin-1-yl)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-ylamino)phenyl)propanenitrile;  
6-(4-(2,7-diazaspiro[4.4]nonan-2-yl)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-ylamino)-2,2-dimethyl-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-one;  
25 6-(4-(2,8-diazaspiro[4.5]decan-8-yl)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-ylamino)-2,2-dimethyl-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-one;  
6-(4-(2,7-diazaspiro[4.5]decan-2-yl)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-ylamino)-2,2-dimethyl-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-one;  
30 6-(4-(1,7-diazaspiro[3.5]nonan-7-yl)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-ylamino)-2,2-dimethyl-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-one;  
6-(4-(2,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-yl)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-ylamino)-2,2-dimethyl-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-one;  
6-(4-(4,4-bis(aminomethyl)piperidin-1-yl)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-ylamino)-2,2-dimethyl-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-one;  
35 N-(3-methyl-1*H*-indazol-6-yl)-4-(1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-

yl)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-amine;

*N*-(3-methyl-1*H*-indazol-6-yl)-4-(4-((2-(methylsulfonyl)ethylamino)methyl)piperidin-1-yl)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-amine;

7-(4-(4-(aminomethyl)piperidin-1-yl)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-ylamino)-3,4-dihydroquinolin-2(1*H*)-one;

6-(4-(4-(1-aminoethyl)piperidin-1-yl)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-ylamino)-2,2-dimethyl-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-one;

7-(4-(4-(aminomethyl)piperidin-1-yl)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-ylamino)quinolin-2(1*H*)-one;

6-(4-(3-(aminomethyl)-3-methylpyrrolidin-1-yl)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-ylamino)-2,2-dimethyl-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-one;

6-(4-(4-(aminomethyl)-4-ethylpiperidin-1-yl)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-ylamino)-2,2-dimethyl-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-one;

6-(4-(4-(aminomethyl)-4-(cyclopropylmethyl)piperidin-1-yl)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-ylamino)-2,2-dimethyl-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-one;

(4-{4-[(4-aminotetrahydro-2*H*-thiopyrane 1,1-dioxide)-methyl]-piperidin-1-yl}-furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-yl)-(3-methyl-1*H*-indazol-6-yl)-amine;

*N*-(3-methyl-1*H*-indazol-6-yl)-4-(4-((tetrahydro-2*H*-pyran-4-ylamino)methyl)piperidin-1-yl)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-amine;

6-(4-(3-(aminomethyl)-4-methylpyrrolidin-1-yl)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-ylamino)-2,2-dimethyl-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-one;

6-(4-(4-(aminomethyl)-4-(hydroxymethyl)piperidin-1-yl)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-ylamino)-2,2-dimethyl-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-one;

*N*-(3-methyl-1*H*-indazol-6-yl)-4-(4-((methylamino)methyl)piperidin-1-yl)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-amine;

*N*-(1-methyl-1*H*-indazol-5-yl)-4-(4-((methylamino)methyl)piperidin-1-yl)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-amine;

(*R*)-1-(2-(4-sulfamoylphenylamino)furo[3,2-*d*]pyrimidin-4-yl)pyrrolidine-2-carboxamide;

1-(2-(4-sulfamoylphenylamino)furo[3,2-*d*]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxamide;

(*S*)-1-(2-(4-sulfamoylphenylamino)furo[3,2-*d*]pyrimidin-4-yl)pyrrolidine-2-carboxamide;

1-(2-(4-sulfamoylphenylamino)furo[3,2-*d*]pyrimidin-4-yl)piperidine-3-carboxamide;

4-(4-(4-(methylsulfonyl)piperazin-1-yl)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-ylamino)benzenesulfonamide;



4-(4-(4-(aminomethyl)piperidin-1-yl)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-ylamino)benzenesulfonamide;

1-(4-(2-(4-(methylsulfonyl)phenylamino)furo[3,2-*d*]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl)ethanone;

5 4-(4-(4-acetyl)piperazin-1-yl)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-ylamino)benzenesulfonamide;

*N*-((1-(2-(4-sulfamoylphenylamino)furo[3,2-*d*]pyrimidin-4-yl)piperidin-4-yl)methyl)acetamide;

10 4-(4-(4-(hydroxymethyl)piperidin-1-yl)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-ylamino)benzenesulfonamide;

4-(4-(3-aminopyrrolidin-1-yl)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-ylamino)benzenesulfonamide;

4-(3-(aminomethyl)pyrrolidin-1-yl)-*N*-(3-methyl-1*H*-indazol-6-yl)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-amine;

15 4-(4-aminoazepan-1-yl)-*N*-(3-methyl-1*H*-indazol-6-yl)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-amine;

6-(4-(4-aminoazepan-1-yl)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-ylamino)-2,2-dimethyl-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-one;

20 4-(4-(aminomethyl)-4-methylpiperidin-1-yl)-*N*-(3-methyl-1*H*-indazol-6-yl)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-amine;

6-(4-(4-(aminomethyl)-4-methylpiperidin-1-yl)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-ylamino)-3,3-dimethylindolin-2-one;

6-(4-(4-(aminomethyl)-4-methylpiperidin-1-yl)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-ylamino)-2,2-dimethyl-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-one;

25 6-(4-(4-aminoazepan-1-yl)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-ylamino)-3,3-dimethylindolin-2-one;

(*R*)-6-(4-(2,7-diazaspiro[4.5]decan-2-yl)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-ylamino)-2,2-dimethyl-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-one;

30 2,2-dimethyl-6-(4-(tetrahydro-1*H*-pyrrolo[3,4-*c*]pyridin-5(6*H*,7*H*,7*aH*)-yl)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-ylamino)-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-one;

6-(4-(2,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-yl)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-ylamino)-3,3-dimethylindolin-2-one;

6-(4-(2,8-diazaspiro[4.5]decan-8-yl)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-ylamino)-3,3-dimethylindolin-2-one;

35 *N*-(3-methoxy-4-morpholinophenyl)-4-(2,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-yl)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-amine;

*N*-(1-methyl-1*H*-indazol-5-yl)-4-(2,8-diazaspiro[4.5]decan-8-yl)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-amine;

*N*-(3-chloro-4-morpholinophenyl)-4-(2,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-yl)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-amine;

5 *N*-(3-methyl-4-morpholinophenyl)-4-(2,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-yl)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-amine;

*N*-(1-methyl-1*H*-indazol-5-yl)-4-(2,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-yl)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-amine;

10 *N*-(3-chloro-4-morpholinophenyl)-4-(2,8-diazaspiro[4.5]decan-8-yl)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-amine;

*N*-(3-methoxy-4-morpholinophenyl)-4-(2,8-diazaspiro[4.5]decan-8-yl)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-amine;

*N*-(3-methyl-1*H*-indazol-6-yl)-4-(2,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-yl)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-amine;

15 *N*-(3-methyl-4-morpholinophenyl)-4-(2,8-diazaspiro[4.5]decan-8-yl)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-amine;

*N*-(3-methyl-1*H*-indazol-6-yl)-4-(2,8-diazaspiro[4.5]decan-8-yl)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-amine;

20 4-(azetidin-1-yl)-*N*-(3-methyl-1*H*-indazol-6-yl)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-amine;  
(*Z*)-*N'*-hydroxy-1-(2-(3-methyl-1*H*-indazol-6-ylamino)furo[3,2-*d*]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboximidamide;

4-(6,7-dihydro-3*H*-imidazo[4,5-*c*]pyridin-5(4*H*)-yl)-*N*-(3-methyl-1*H*-indazol-6-yl)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-amine;

25 1-(4-(4-(4-((methylamino)methyl)piperidin-1-yl)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-ylamino)phenyl)piperazin-1-yl)ethanone;

1-(4-(4-(4-(4-(aminomethyl)piperidin-1-yl)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-ylamino)phenyl)piperazin-1-yl)ethanone;

6-(4-(4-(aminomethyl)piperidin-1-yl)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-ylamino)-3,4-dihydroquinolin-2(1*H*)-one;

30 6-(4-(4-(aminomethyl)piperidin-1-yl)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-ylamino)-2,2-dimethyl-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-one;

*N*-(4-(4-(4-(aminomethyl)piperidin-1-yl)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-ylamino)phenyl)butyramide;

35 4-(4-(aminomethyl)piperidin-1-yl)-*N*-(1*H*-indazol-6-yl)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-amine;

*N*2-(3-chloro-4-morpholinophenyl)-*N*4-(piperidin-4-ylmethyl)furo[3,2-*d*]pyrimidine-2,4-diamine;

4-(4-(aminomethyl)piperidin-1-yl)-*N*-(3-chloro-4-morpholinophenyl)furo[3,2-  
d]pyrimidin-2-amine;

*N*-(1*H*-indazol-6-yl)-4-(3-((methylamino)methyl)pyrrolidin-1-yl)furo[3,2-  
d]pyrimidin-2-amine;

5 4-(3-(aminomethyl)pyrrolidin-1-yl)-*N*-(1*H*-indazol-6-yl)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-  
amine;

4-(3-(aminomethyl)-5,6-dihydroimidazo[1,5-*a*]pyrazin-7(8*H*)-yl)-*N*-(1*H*-indazol-  
6-yl)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-amine;

10 4-(4-((2,2-difluoroethylamino)methyl)piperidin-1-yl)-*N*-(1*H*-indazol-6-  
yl)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-amine;

4-(4-((2-fluoroethylamino)methyl)piperidin-1-yl)-*N*-(1*H*-indazol-6-yl)furo[3,2-  
d]pyrimidin-2-amine;

*N*-(1*H*-indazol-6-yl)-4-(4-((oxetan-3-ylamino)methyl)piperidin-1-yl)furo[3,2-  
d]pyrimidin-2-amine;

15 *N*-(4-(4-(4-((2,2-difluoroethylamino)methyl)piperidin-1-yl)furo[3,2-*d*]pyrimidin-  
2-ylamino)phenyl)-*N*-methylacetamide;

4-(4-(4-(aminomethyl)piperidin-1-yl)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-ylamino)-*N*-(3-  
methoxypropyl)benzenesulfonamide;

20 4-(4-(aminomethyl)piperidin-1-yl)-*N*-(1-methyl-1*H*-indazol-5-yl)furo[3,2-  
d]pyrimidin-2-amine;

*N*-(1*H*-indazol-6-yl)-4-(3-((methylamino)methyl)-5,6-dihydroimidazo[1,5-  
*a*]pyrazin-7(8*H*)-yl)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-amine;

6-(4-(4-((2,2-difluoroethylamino)methyl)piperidin-1-yl)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-  
ylamino)-2,2-dimethyl-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-one;

25 *N*-(1*H*-indazol-6-yl)-4-(4-((2-(methylsulfonyl)ethylamino)methyl)piperidin-1-  
yl)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-amine;

4-(4-(aminomethyl)piperidin-1-yl)-*N*-(3-methyl-1*H*-indazol-6-yl)furo[3,2-  
d]pyrimidin-2-amine;

30 6-(4-(3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-ylamino)-2,2-  
dimethyl-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-one;

4-(4-aminoazepan-1-yl)-*N*-(1*H*-indazol-6-yl)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-amine;

2,2-dimethyl-6-(4-(4-((methylamino)methyl)piperidin-1-yl)furo[3,2-*d*]pyrimidin-  
2-ylamino)-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-one;

35 *N*-(1*H*-indazol-6-yl)-4-(4-((methylamino)methyl)piperidin-1-yl)furo[3,2-  
d]pyrimidin-2-amine;

6-(4-(4-((2,2-difluoroethylamino)methyl)piperidin-1-yl)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-  
ylamino)-3,3-dimethylindolin-2-one;

3,3-dimethyl-6-(4-(4-((methylamino)methyl)piperidin-1-yl)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-ylamino)indolin-2-one;

2,2-dimethyl-6-(4-(3-((methylamino)methyl)pyrrolidin-1-yl)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-ylamino)-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-one;

5 4-(4-(aminomethyl)-4-fluoropiperidin-1-yl)-*N*-(1*H*-indazol-6-yl)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-amine;

4-(4-(4-((2,2-difluoroethylamino)methyl)piperidin-1-yl)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-ylamino)-*N*-(3-methoxypropyl)benzenesulfonamide;

10 4-(4-((2,2-difluoroethylamino)methyl)piperidin-1-yl)-*N*-(1-methyl-1*H*-indazol-5-yl)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-amine;

6-(4-(4-((2-fluoroethylamino)methyl)piperidin-1-yl)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-ylamino)-2,2-dimethyl-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-one;

6-(4-(4-((2-fluoroethylamino)methyl)piperidin-1-yl)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-ylamino)-3,3-dimethylindolin-2-one;

15 1-(2-(2,2-dimethyl-3-oxo-3,4-dihydro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-6-ylamino)furo[3,2-*d*]pyrimidin-4-yl)piperidine-3-carboxamide;

7-(4-(4-(aminomethyl)piperidin-1-yl)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-ylamino)-4-methylquinolin-2(1*H*)-one;

20 7-(4-(4-((2,2-difluoroethylamino)methyl)piperidin-1-yl)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-ylamino)-3,4-dihydroquinolin-2(1*H*)-one;

7-(4-(4-((2,2-difluoroethylamino)methyl)piperidin-1-yl)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-ylamino)quinolin-2(1*H*)-one;

7-(4-(4-((2,2-difluoroethylamino)methyl)piperidin-1-yl)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-ylamino)-4-methylquinolin-2(1*H*)-one;

25 6-(4-(4-((2,2-difluoroethylamino)methyl)piperidin-1-yl)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-ylamino)-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-one;

*N*-(3-chloro-4-morpholinophenyl)-4-(4-((2,2-difluoroethylamino)methyl)piperidin-1-yl)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-amine;

30 7-(4-(4-((2,2-difluoroethylamino)methyl)piperidin-1-yl)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-ylamino)-3,3-dimethyl-3,4-dihydroquinolin-2(1*H*)-one;

7-(4-(4-((2,2-difluoroethylamino)methyl)piperidin-1-yl)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-ylamino)-3-methylquinolin-2(1*H*)-one;

6-(4-(4-((2,2-difluoroethylamino)methyl)piperidin-1-yl)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-ylamino)-2,2-difluoro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-one;

35 6-(4-(4-(1-(2,2-difluoroethylamino)ethyl)piperidin-1-yl)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-ylamino)-2,2-dimethyl-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-one;

6-(4-(4-(1-(2,2-difluoroethylamino)ethyl)piperidin-1-yl)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-ylamino)-3,3-dimethylindolin-2-one;

4-(4-((2,2-difluoroethylamino)methyl)piperidin-1-yl)-*N*-(3-fluoro-4-morpholinophenyl)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-amine;

5 7-(4-(4-((2,2-difluoroethylamino)methyl)piperidin-1-yl)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-ylamino)-3-methyl-3,4-dihydroquinolin-2(1*H*)-one;

6-(4-(4-((2,2-difluoroethylamino)methyl)-4-methylpiperidin-1-yl)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-ylamino)-2,2-dimethyl-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-one;

10 1-(2-(2,2-dimethyl-3-oxo-3,4-dihydro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-6-ylamino)furo[3,2-*d*]pyrimidin-4-yl)pyrrolidine-3-carboxamide;

6-(4-(4-(hydroxymethyl)-4-methylpiperidin-1-yl)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-ylamino)-2,2-dimethyl-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-one;

6-(4-(4-hydroxy-4-methylpiperidin-1-yl)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-ylamino)-2,2-dimethyl-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-one;

15 6-(4-(4-hydroxy-4-(hydroxymethyl)piperidin-1-yl)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-ylamino)-2,2-dimethyl-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-one;

6-(4-(3-hydroxypiperidin-1-yl)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-ylamino)-2,2-dimethyl-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-one;

20 6-(4-(4-(aminomethyl)-4-hydroxypiperidin-1-yl)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-ylamino)-2,2-dimethyl-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-one;

6-(4-(4-((2,2-difluoroethylamino)methyl)piperidin-1-yl)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-ylamino)-2,2-dimethyl-2*H*-benzo[*b*][1,4]thiazin-3(4*H*)-one;

4-(aminomethyl)-1-(2-(3-methyl-1*H*-indazol-6-ylamino)furo[3,2-*d*]pyrimidin-4-yl)piperidin-4-ol;

25 6-(4-((3*S*,4*S*)-4-(aminomethyl)-3-hydroxypiperidin-1-yl)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-ylamino)-2,2-dimethyl-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-one;

6-(4-(4-(aminomethyl)-4-hydroxypiperidin-1-yl)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-ylamino)-3,3-dimethylindolin-2-one;

30 2,2-dimethyl-6-(4-(4-((methylamino)methyl)piperidin-1-yl)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-ylamino)-2*H*-benzo[*b*][1,4]thiazin-3(4*H*)-one;

6-(4-(3,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-yl)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-ylamino)-2,2-dimethyl-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-one;

4-(4-(2-aminoethyl)piperidin-1-yl)-*N*-(3-methyl-1*H*-indazol-6-yl)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-amine;

35 4-(4-(2,2-difluoroethylamino)azepan-1-yl)-*N*-(3-methyl-1*H*-indazol-6-yl)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-amine;

1-(2-(2,2-dimethyl-3-oxo-3,4-dihydro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-6-ylamino)furo[3,2-*d*]pyrimidin-4-yl)-4-(2-hydroxyethyl)piperidine-4-carbonitrile;  
2,2-dimethyl-6-(4-(4-((3,3,3-trifluoropropylamino)methyl)piperidin-1-yl)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-ylamino)-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-one;  
5 6-(4-(4-(aminomethyl)-4-methoxypiperidin-1-yl)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-ylamino)-2,2-dimethyl-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-one;  
6-(4-((3*S*,4*S*)-4-amino-3-hydroxyazepan-1-yl)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-ylamino)-2,2-dimethyl-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-one;  
6-(4-(3-((2,2-difluoroethylamino)methyl)pyrrolidin-1-yl)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-ylamino)-3,3-dimethylindolin-2-one;  
10 6-(4-(3-(hydroxymethyl)pyrrolidin-1-yl)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-ylamino)-2,2-dimethyl-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-one;  
3,3-dimethyl-6-(4-(4-((3,3,3-trifluoropropylamino)methyl)piperidin-1-yl)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-ylamino)indolin-2-one;  
15 *N*-(3-methyl-1*H*-indazol-6-yl)-4-(4-((3,3,3-trifluoropropylamino)methyl)piperidin-1-yl)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-amine;  
6-(4-(4-(aminomethyl)-4-(2-hydroxyethyl)piperidin-1-yl)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-ylamino)-2,2-dimethyl-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-one;  
(3*S*,4*S*)-4-(aminomethyl)-1-(2-(3-methyl-1*H*-indazol-6-ylamino)furo[3,2-*d*]pyrimidin-4-yl)piperidin-3-ol;  
20 6-(4-(3-hydroxypyrrolidin-1-yl)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-ylamino)-2,2-dimethyl-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-one;  
6-(4-(4-hydroxypiperidin-1-yl)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-ylamino)-2,2-dimethyl-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-one;  
25 1-(4-(4-(4-(4-((dimethylamino)methyl)piperidin-1-yl)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-ylamino)phenyl)piperazin-1-yl)ethanone;  
4-(4-(aminomethyl)piperidin-1-yl)-*N*-(4-(piperazin-1-yl)phenyl)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-amine;  
1-(4-(4-(4-(4-((dimethylamino)methyl)-4-methylpiperidin-1-yl)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-ylamino)phenyl)piperazin-1-yl)ethanone;  
30 1-(4-(4-(4-(3-(hydroxymethyl)-5,6-dihydroimidazo[1,5-*a*]pyrazin-7(8*H*)-yl)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-ylamino)phenyl)piperazin-1-yl)ethanone;  
1-(4-(4-(4-(5,6-dihydroimidazo[1,5-*a*]pyrazin-7(8*H*)-yl)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-ylamino)phenyl)piperazin-1-yl)ethanone;  
35 1-(4-(4-(4-(3-((dimethylamino)methyl)-5,6-dihydroimidazo[1,5-*a*]pyrazin-7(8*H*)-yl)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-ylamino)phenyl)piperazin-1-yl)ethanone;

1-(4-(4-(4-(3-methyl-5,6-dihydroimidazo[1,5-*a*]pyrazin-7(8*H*)-yl)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-ylamino)phenyl)piperazin-1-yl)ethanone;

ethyl 2-(1-(2-(4-(piperazin-1-yl)phenylamino)furo[3,2-*d*]pyrimidin-4-yl)piperidin-4-yl)acetate;

5 ethyl 2-(1-(2-(4-(4-acetyl)piperazin-1-yl)phenylamino)furo[3,2-*d*]pyrimidin-4-yl)piperidin-4-yl)acetate;

ethyl 2-(1-(2-(4-(*N*-methylacetamido)phenylamino)furo[3,2-*d*]pyrimidin-4-yl)piperidin-4-yl)acetate;

10 ethyl 2-(1-(2-(4-butyramidophenylamino)furo[3,2-*d*]pyrimidin-4-yl)piperidin-4-yl)acetate;

1-(4-(4-(4-(4-hydroxy-4-(pyrrolidin-1-yl)methyl)piperidin-1-yl)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-ylamino)phenyl)piperazin-1-yl)ethanone;

1-(4-(4-(4-(3-((dimethylamino)methyl)pyrrolidin-1-yl)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-ylamino)phenyl)piperazin-1-yl)ethanone;

15 (S)-1-(4-(4-(4-(3-aminopiperidin-1-yl)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-ylamino)phenyl)piperazin-1-yl)ethanone;

ethyl 2-(1-(2-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-ylamino)furo[3,2-*d*]pyrimidin-4-yl)piperidin-4-yl)acetate;

20 ethyl 2-(1-(2-(2,2-dimethyl-3-oxo-3,4-dihydro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-6-ylamino)furo[3,2-*d*]pyrimidin-4-yl)piperidin-4-yl)acetate;

ethyl 2-(1-(2-(3-chloro-4-morpholinophenylamino)furo[3,2-*d*]pyrimidin-4-yl)piperidin-4-yl)acetate;

ethyl 2-(1-(2-(3-oxo-3,4-dihydro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-6-ylamino)furo[3,2-*d*]pyrimidin-4-yl)piperidin-4-yl)acetate;

25 1-(4-(4-(4-(4-(pyridin-3-yl)piperazin-1-yl)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-ylamino)phenyl)piperazin-1-yl)ethanone;

ethyl 2-(1-(2-(1*H*-indazol-6-ylamino)furo[3,2-*d*]pyrimidin-4-yl)piperidin-4-yl)acetate;

30 1-(6-(4-(4-(aminomethyl)piperidin-1-yl)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-ylamino)-5-methoxyindolin-1-yl)-2-(dimethylamino)ethanone;

4-(4-(aminomethyl)piperidin-1-yl)-*N*-(4-(4-isopropylpiperazin-1-yl)-2-methoxyphenyl)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-amine;

4-(1-benzylpyrrolidin-3-yl)-*N*-(1*H*-indazol-6-yl)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-amine;

*N*-(1*H*-indazol-6-yl)-4-(piperazin-1-yl)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-amine;

35 3-((1-(2-(1*H*-indazol-6-ylamino)furo[3,2-*d*]pyrimidin-4-yl)piperidin-4-yl)methyl)oxazolidin-2-one;

*N*-(1*H*-indazol-6-yl)-4-(4-((2,2,2-trifluoroethylamino)methyl)piperidin-1-yl)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-amine;  
 4-(3-(2-aminoethyl)azetidin-1-yl)-*N*-(1*H*-indazol-6-yl)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-amine;  
 5        *N*-(1*H*-indazol-6-yl)-4-(3-((methylamino)methyl)piperidin-1-yl)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-amine;  
 4-(3-(aminomethyl)piperidin-1-yl)-*N*-(1*H*-indazol-6-yl)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-amine;  
 4-(3-(2-aminoethyl)piperidin-1-yl)-*N*-(1*H*-indazol-6-yl)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-amine;  
 10        4-(2-(2-aminoethyl)morpholino)-*N*-(1*H*-indazol-6-yl)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-amine;  
 4-(2-(aminomethyl)azetidin-1-yl)-*N*-(1*H*-indazol-6-yl)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-amine;  
 15        *N*-(1*H*-indazol-6-yl)-4-(4-(((3-methyloxetan-3-yl)methylamino)methyl)piperidin-1-yl)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-amine;  
 1-(4-(4-(4-(2-hydroxy-2-methylpropyl)piperazin-1-yl)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-ylamino)phenyl)piperazin-1-yl)ethanone;  
*N*-(4-(4-(4-(aminomethyl)piperidin-1-yl)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-ylamino)phenyl)-*N*-methylacetamide; or  
 20        4-*tert*-butyl-*N*-(1-(2-(5-(morpholine-4-carbonyl)pyridin-2-ylamino)furo[3,2-*d*]pyrimidin-4-yl)piperidin-3-yl)benzamide bis(2,2,2-trifluoroacetate);  
 and pharmaceutically acceptable salts thereof.

- 25    13.    The compound of claim 7 wherein R<sup>1</sup> is optionally substituted azepinyl, optionally substituted diazасpiro[4.5]decanyl, optionally substituted diazасpiro[5.5]undecanyl, optionally substituted 1-oxa-4,9-diazасpiro[5.5]undecanyl, optionally substituted piperidinyl, or optionally substituted pyrrolidinyl.
- 30    14.    The compound of claim 13 wherein Y is optionally substituted benzo[*b*][1,4]oxazinyl, optionally substituted benzo[*b*][1,4]thiazinyl, optionally substituted dihydroquinolinyl, optionally substituted indazolyl, optionally substituted indolinyl, optionally substituted indolyl, optionally substituted phenyl, or optionally substituted quinolinyl
- 35    15.    The compound of claim 14 wherein Z is H, -C(O)N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -N(H)C(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alkyl, -S(O)<sub>2</sub>N(H)optionally substituted (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alkyl, optionally substituted morpholinyl, or optionally substituted piperazinyl.



16. The compound of claim 15 wherein the compound is  
4-(4-((2,2-difluoroethylamino)methyl)piperidin-1-yl)-*N*-(3-methyl-1*H*-indazol-6-yl)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-amine;  
5 4-(4-(aminomethyl)-4-methylpiperidin-1-yl)-*N*-(1*H*-indazol-6-yl)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-amine;  
2,2-dimethyl-6-(4-(4-((2-(methylsulfonyl)ethylamino)methyl)piperidin-1-yl)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-ylamino)-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-one;  
3,3-dimethyl-6-(4-(4-((2-(methylsulfonyl)ethylamino)methyl)piperidin-1-yl)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-ylamino)indolin-2-one;  
10 *N*-(3-methoxypropyl)-4-(4-(4-((methylamino)methyl)piperidin-1-yl)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-ylamino)benzenesulfonamide;  
2-methyl-2-(4-(4-(4-((methylamino)methyl)piperidin-1-yl)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-ylamino)phenyl)propanenitrile;  
15 6-(4-(2,8-diazaspiro[4.5]decan-8-yl)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-ylamino)-2,2-dimethyl-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-one;  
6-(4-(2,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-yl)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-ylamino)-2,2-dimethyl-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-one;  
*N*-(3-methyl-1*H*-indazol-6-yl)-4-(4-((2-(methylsulfonyl)ethylamino)methyl)piperidin-1-yl)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-amine;  
20 7-(4-(4-(aminomethyl)piperidin-1-yl)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-ylamino)-3,4-dihydroquinolin-2(1*H*)-one;  
6-(4-(4-(1-aminoethyl)piperidin-1-yl)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-ylamino)-2,2-dimethyl-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-one;  
25 7-(4-(4-(aminomethyl)piperidin-1-yl)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-ylamino)quinolin-2(1*H*)-one;  
6-(4-(4-(aminomethyl)-4-ethylpiperidin-1-yl)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-ylamino)-2,2-dimethyl-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-one;  
6-(4-(4-(aminomethyl)-4-(cyclopropylmethyl)piperidin-1-yl)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-ylamino)-2,2-dimethyl-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-one;  
30 (4-{4-[(4-aminotetrahydro-2*H*-thiopyrane 1,1-dioxide)-methyl]-piperidin-1-yl}-furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-yl)-(3-methyl-1*H*-indazol-6-yl)-amine;  
*N*-(3-methyl-1*H*-indazol-6-yl)-4-(1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-yl)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-amine;  
35 *N*-(3-methyl-1*H*-indazol-6-yl)-4-(4-((methylamino)methyl)piperidin-1-yl)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-amine;

*N*-(1-methyl-1*H*-indazol-5-yl)-4-(4-((methylamino)methyl)piperidin-1-yl)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-amine;

4-(4-aminoazepan-1-yl)-*N*-(3-methyl-1*H*-indazol-6-yl)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-amine;

5 4-(4-(aminomethyl)-4-methylpiperidin-1-yl)-*N*-(3-methyl-1*H*-indazol-6-yl)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-amine;

6-(4-(4-(aminomethyl)-4-methylpiperidin-1-yl)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-ylamino)-3,3-dimethylindolin-2-one;

6-(4-(4-(aminomethyl)-4-methylpiperidin-1-yl)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-ylamino)-2,2-dimethyl-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-one;

10 (R)-6-(4-(2,7-diazaspiro[4.5]decan-2-yl)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-ylamino)-2,2-dimethyl-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-one;

6-(4-(2,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-yl)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-ylamino)-3,3-dimethylindolin-2-one;

15 6-(4-(2,8-diazaspiro[4.5]decan-8-yl)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-ylamino)-3,3-dimethylindolin-2-one;

*N*-(3-methoxy-4-morpholinophenyl)-4-(2,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-yl)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-amine;

*N*-(1-methyl-1*H*-indazol-5-yl)-4-(2,8-diazaspiro[4.5]decan-8-yl)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-amine;

20 *N*-(3-chloro-4-morpholinophenyl)-4-(2,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-yl)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-amine;

*N*-(1-methyl-1*H*-indazol-5-yl)-4-(2,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-yl)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-amine;

25 *N*-(3-chloro-4-morpholinophenyl)-4-(2,8-diazaspiro[4.5]decan-8-yl)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-amine;

*N*-(3-methyl-1*H*-indazol-6-yl)-4-(2,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-yl)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-amine;

*N*-(3-methyl-4-morpholinophenyl)-4-(2,8-diazaspiro[4.5]decan-8-yl)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-amine;

30 *N*-(3-methyl-1*H*-indazol-6-yl)-4-(2,8-diazaspiro[4.5]decan-8-yl)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-amine;

(*Z*)-*N*'-hydroxy-1-(2-(3-methyl-1*H*-indazol-6-ylamino)furo[3,2-*d*]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboximidamide;

35 1-(4-(4-(4-(4-((methylamino)methyl)piperidin-1-yl)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-ylamino)phenyl)piperazin-1-yl)ethanone;

1-(4-(4-(4-(4-(aminomethyl)piperidin-1-yl)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-ylamino)phenyl)piperazin-1-yl)ethanone;

6-(4-(4-(4-(aminomethyl)piperidin-1-yl)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-ylamino)-3,4-dihydroquinolin-2(1*H*)-one;

5 *N*-(4-(4-(4-(aminomethyl)piperidin-1-yl)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-ylamino)phenyl)butyramide;

4-(4-(4-(aminomethyl)piperidin-1-yl)-*N*-(1*H*-indazol-6-yl)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-amine;

4-(3-(aminomethyl)pyrrolidin-1-yl)-*N*-(1*H*-indazol-6-yl)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-amine;

4-(4-((2,2-difluoroethylamino)methyl)piperidin-1-yl)-*N*-(1*H*-indazol-6-yl)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-amine;

4-(4-((2-fluoroethylamino)methyl)piperidin-1-yl)-*N*-(1*H*-indazol-6-yl)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-amine;

15 *N*-(1*H*-indazol-6-yl)-4-(4-((oxetan-3-ylamino)methyl)piperidin-1-yl)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-amine;

4-(4-(4-(aminomethyl)piperidin-1-yl)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-ylamino)-*N*-(3-methoxypropyl)benzenesulfonamide;

4-(4-(aminomethyl)piperidin-1-yl)-*N*-(1-methyl-1*H*-indazol-5-yl)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-amine;

6-(4-(4-((2,2-difluoroethylamino)methyl)piperidin-1-yl)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-ylamino)-2,2-dimethyl-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-one;

*N*-(1*H*-indazol-6-yl)-4-(4-((2-(methylsulfonyl)ethylamino)methyl)piperidin-1-yl)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-amine;

25 *N*-(1*H*-indazol-6-yl)-4-(4-((methylamino)methyl)piperidin-1-yl)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-amine;

6-(4-(4-((2,2-difluoroethylamino)methyl)piperidin-1-yl)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-ylamino)-3,3-dimethylindolin-2-one;

(diexo)-3-(2-(3,3-dimethyl-2-oxindolin-6-ylamino)furo[3,2-*d*]pyrimidin-4-ylamino)bicyclo[2.2.1]hept-5-ene-2-carboxamide;

3,3-dimethyl-6-(4-(4-((methylamino)methyl)piperidin-1-yl)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-ylamino)indolin-2-one;

6-(4-(4-((2-fluoroethylamino)methyl)piperidin-1-yl)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-ylamino)-2,2-dimethyl-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-one;

35 6-(4-(4-((2-fluoroethylamino)methyl)piperidin-1-yl)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-ylamino)-3,3-dimethylindolin-2-one;

7-(4-(4-((2,2-difluoroethylamino)methyl)piperidin-1-yl)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-ylamino)-3,4-dihydroquinolin-2(1*H*)-one;

7-(4-(4-((2,2-difluoroethylamino)methyl)piperidin-1-yl)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-ylamino)-4-methylquinolin-2(1*H*)-one;

5 6-(4-(4-((2,2-difluoroethylamino)methyl)piperidin-1-yl)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-ylamino)-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-one;

*N*-(3-chloro-4-morpholinophenyl)-4-(4-((2,2-difluoroethylamino)methyl)piperidin-1-yl)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-amine;

10 6-(4-(4-(2-hydroxyethyl)piperidin-1-yl)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-ylamino)-2,2-dimethyl-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-one;

4-(aminomethyl)-1-(2-(3-methyl-1*H*-indazol-6-ylamino)furo[3,2-*d*]pyrimidin-4-yl)piperidin-4-ol;

6-(4-((3*S*,4*S*)-4-(aminomethyl)-3-hydroxypiperidin-1-yl)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-ylamino)-2,2-dimethyl-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-one;

15 6-(4-(4-(aminomethyl)-4-hydroxypiperidin-1-yl)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-ylamino)-3,3-dimethylindolin-2-one;

2,2-dimethyl-6-(4-(4-((methylamino)methyl)piperidin-1-yl)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-ylamino)-2*H*-benzo[*b*][1,4]thiazin-3(4*H*)-one;

20 1-(2-(2,2-dimethyl-3-oxo-3,4-dihydro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-6-ylamino)furo[3,2-*d*]pyrimidin-4-yl)-4-(2-hydroxyethyl)piperidine-4-carbonitrile;

6-(4-(4-(aminomethyl)-4-methoxypiperidin-1-yl)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-ylamino)-2,2-dimethyl-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-one;

3,3-dimethyl-6-(4-(4-((3,3,3-trifluoropropylamino)methyl)piperidin-1-yl)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-ylamino)indolin-2-one;

25 6-(4-(4-(aminomethyl)-4-(2-hydroxyethyl)piperidin-1-yl)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-ylamino)-2,2-dimethyl-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-one;

(3*S*,4*S*)-4-(aminomethyl)-1-(2-(3-methyl-1*H*-indazol-6-ylamino)furo[3,2-*d*]pyrimidin-4-yl)piperidin-3-ol;

30 6-(4-(cyclopropylamino)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-ylamino)-*N,N*-dimethyl-1*H*-indazole-3-carboxamide;

6-(4-(4-hydroxypiperidin-1-yl)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-ylamino)-2,2-dimethyl-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-one;

*N*-propyl-4-(4-(2,2,2-trifluoroethylamino)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-ylamino)benzamide;

35 *N*2-(3-chloro-4-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl)-*N*4-cyclopropylfuro[3,2-*d*]pyrimidine-2,4-diamine;

*N*4-allyl-*N*2-(4-(methylsulfonyl)phenyl)furo[3,2-*d*]pyrimidine-2,4-diamine;

*N*2-(3-chloro-4-morpholinophenyl)-*N*4-cyclopropylfuro[3,2-*d*]pyrimidine-2,4-diamine;  
 4-(4-(cyclopropylamino)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-ylamino)benzenesulfonamide;  
 4-(4-(cyclopropylamino)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-ylamino)benzenesulfonamide  
 5 bis(2,2,2-trifluoroacetate);  
 4-(4-(cyclopropylamino)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-ylamino)-*N*-propylbenzamide;  
*N*\*4\*-cyclopropyl-*N*\*2\*-(2,2-dioxo-2,3-dihydro-1*H*-2λ\*6\*-benzo[*c*]thiophen-5-yl)-furo[3,2-*d*]pyrimidine-2,4-diamine;  
*N*4-cyclopropyl-*N*2-(4-(morpholinomethyl)phenyl)furo[3,2-*d*]pyrimidine-2,4-  
 10 diamine;  
 1-(4-(4-(4-(cyclopropylamino)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-ylamino)phenyl)piperazin-1-yl)ethanone;  
*N*\*4\*-cyclopropyl-*N*\*2\*-(1,1-dioxo-2,3-dihydro-1*H*-1λ\*6\*-benzo[*d*]isothiazol-6-yl)-uro[3,2-*d*]pyrimidine-2,4-diamine;  
 15 6-(4-cyclopropylamino-furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-ylamino)-1,1-dioxo-1,2-dihydro-1λ\*6\*-benzo[*d*]isothiazol-3-one;  
*N*4-cyclopropyl-*N*2-(1*H*-indazol-6-yl)furo[3,2-*d*]pyrimidine-2,4-diamine;  
 4-(4-(cyclobutylamino)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-ylamino)benzenesulfonamide  
 2,2,2-trifluoroacetate;  
 20 *N*4-cyclopropyl-*N*2-(1-methyl-1*H*-pyrazol-4-yl)furo[3,2-*d*]pyrimidine-2,4-diamine;  
 (1*R*,2*S*)-2-(2-(4-sulfamoylphenylamino)furo[3,2-*d*]pyrimidin-4-ylamino)cyclopentanecarboxamide;  
 6-(4-(cyclopropylamino)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-ylamino)-3,4-dihydroquinolin-  
 25 2(1*H*)-one;  
 (1*R*,2*R*,3*S*,4*S*)-3-(2-(4-sulfamoylphenylamino)furo[3,2-*d*]pyrimidin-4-ylamino)bicyclo[2.2.1]hept-5-ene-2-carboxamide;  
*N*-(4-(4-(cyclobutylamino)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-ylamino)phenyl)-*N*-methylacetamide;  
 30 *N*-(4-(4-(cyclobutylamino)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-ylamino)phenyl)butyramide;  
*N*2-(3-chloro-4-morpholinophenyl)-*N*4-cyclobutylfuro[3,2-*d*]pyrimidine-2,4-diamine;  
*N*4-cyclobutyl-*N*2-(1*H*-indazol-6-yl)furo[3,2-*d*]pyrimidine-2,4-diamine;  
 6-(4-(cyclopropylamino)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-ylamino)-2,2-dimethyl-2*H*-  
 35 benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-one;  
*N*-(4-(4-(cyclopropylamino)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-ylamino)phenyl)-*N*-methylacetamide;

*N*4-allyl-*N*2-(quinolin-4-yl)furo[3,2-*d*]pyrimidine-2,4-diamine;  
*N*2-(3-chloro-4-morpholinophenyl)-*N*4-(piperidin-4-ylmethyl)furo[3,2-*d*]pyrimidine-2,4-diamine;  
 6-(4-(piperidin-4-ylmethylamino)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-ylamino)-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-one;  
 5 *N*-(4-(4-(piperidin-4-ylmethylamino)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-ylamino)phenyl)butyramide;  
*N*4-cyclopropyl-*N*2-(isoquinolin-1-yl)furo[3,2-*d*]pyrimidine-2,4-diamine;  
 6-(4-(cyclobutylamino)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-ylamino)-3,4-dihydroquinolin-10 2(1*H*)-one;  
*N*4-cyclopropyl-*N*2-(4-(piperazin-1-yl)phenyl)furo[3,2-*d*]pyrimidine-2,4-diamine;  
*N*2-(1*H*-indazol-6-yl)-*N*4-(piperidin-4-ylmethyl)furo[3,2-*d*]pyrimidine-2,4-diamine;  
 15 *N*4-cyclobutyl-*N*2-(4-(piperazin-1-yl)phenyl)furo[3,2-*d*]pyrimidine-2,4-diamine;  
 6-(4-(cyclobutylamino)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-ylamino)-2,2-dimethyl-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-one;  
 6-(4-(cyclopropylamino)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-ylamino)-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-one;  
 20 7-(4-(cyclobutylamino)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-ylamino)-1*H*-benzo[*d*][1,3]oxazin-2(4*H*)-one;  
*N*4-cyclopropyl-*N*2-(1-methyl-1*H*-indazol-5-yl)furo[3,2-*d*]pyrimidine-2,4-diamine;  
*N*4-cyclopropyl-*N*2-(1-methyl-1*H*-indazol-3-yl)furo[3,2-*d*]pyrimidine-2,4-25 diamine;  
 4-(4-(cyclopropylamino)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-ylamino)-*N*-(3-methoxypropyl)benzamide;  
 4-(4-(cyclopropylamino)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-ylamino)-*N*-(3-methoxypropyl)benzenesulfonamide;  
 30 *N*4-cyclopropyl-*N*2-(imidazo[1,2-*a*]pyridin-3-yl)furo[3,2-*d*]pyrimidine-2,4-diamine;  
*N*2-(1*H*-indazol-6-yl)-*N*4-(2,2,2-trifluoroethyl)furo[3,2-*d*]pyrimidine-2,4-diamine;  
 2,2-dimethyl-6-(4-(2,2,2-trifluoroethylamino)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-ylamino)-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-one;  
 35 6-(4-(piperidin-4-ylmethylamino)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-ylamino)-3,4-dihydroquinolin-2(1*H*)-one;

2,2-dimethyl-6-(4-(piperidin-4-ylmethylamino)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-ylamino)-  
2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-one;

*N*-methyl-*N*-(4-(4-(piperidin-4-ylmethylamino)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-  
ylamino)phenyl)acetamide;

5 *N*4-cyclopropyl-*N*2-(isoquinolin-4-yl)furo[3,2-*d*]pyrimidine-2,4-diamine;

*N*4-cyclopropyl-*N*2-(quinolin-4-yl)furo[3,2-*d*]pyrimidine-2,4-diamine;

*N*4-cyclopropyl-*N*2-(1-methyl-1*H*-indazol-6-yl)furo[3,2-*d*]pyrimidine-2,4-  
diamine; or

10 *N*2-(3-chloro-4-morpholinophenyl)-*N*4-(2,2,2-trifluoroethyl)furo[3,2-  
*d*]pyrimidine-2,4-diamine.

17. The compound of claim 4 wherein R<sup>1</sup> is N(R<sup>a</sup>)(R<sup>b</sup>), -C(R<sup>a</sup>)=CH(R<sup>b</sup>), or -OR<sup>b</sup>; wherein

R<sup>a</sup> is H or optionally substituted (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl; and

15 R<sup>b</sup> is optionally substituted (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl, optionally substituted (C<sub>2</sub>-  
C<sub>6</sub>)alkenyl, optionally substituted (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)cycloalkyl, optionally substituted bridged  
saturated or partially unsaturated (C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub>)cycloalkyl, or optionally substituted (C<sub>1</sub>-  
C<sub>10</sub>)heteroaryl.

18. The compound of claim 17 wherein R<sup>b</sup> is optionally substituted (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl, optionally  
20 substituted (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)alkenyl, optionally substituted cyclopropyl, optionally substituted  
cyclobutyl, optionally substituted cyclopentyl, optionally substituted cyclohexyl,  
optionally substituted benzo[*b*][1,4]oxazinyl, optionally substituted  
bicyclo[2.2.1]heptanyl, optionally substituted bicyclo[2.2.1]heptenyl, optionally  
substituted indazolyl, optionally substituted oxetanyl, optionally substituted piperidinyl, -  
25 CH<sub>2</sub>-optionally substituted azetidyl, -CH<sub>2</sub>-optionally substituted imidazolyl, -CH<sub>2</sub>-  
optionally substituted piperidinyl, -CH<sub>2</sub>-optionally substituted pyridinyl,

19. The compound of claim 18 wherein Y is optionally substituted benzo[*b*]azepinyl,  
optionally substituted benzo[*d*]imidazolyl, optionally substituted benzo[*b*][1,4]oxazinyl,  
30 optionally substituted benzo[*d*]isothiazolyl, optionally substituted benzo[*d*]oxazolyl,  
optionally substituted benzo[*b*][1,4]thiazinyl, optionally substituted benzo[*d*]thiazolyl,  
optionally substituted benzo[*c*]thiophenyl, optionally substituted chromanyl, optionally  
substituted chromenyl, optionally substituted dihydrobenzo[*b*]azepinyl, optionally  
substituted dihydroquinolinyl, optionally substituted imidazo[1,2-*a*]pyridinyl, optionally  
35 substituted indazolyl, optionally substituted indolinyl, optionally substituted  
isoquinolinyl, optionally substituted phenyl, optionally substituted pyrazolyl, optionally

substituted quinolinyl, optionally substituted tetrahydroisoquinolinyl, or optionally substituted tetrahydro-1,6-naphthyridinyl.

- 5     20.     The compound of claim 19 wherein Z is H, -CN, -N(H)-tetrahydropyranyl, -C(O)N(H)-optionally substituted(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alkylene, -C(O)N(H)-optionally substituted(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)cycloalkylene, -C(O)-morpholinyl, -N(H)C(O)-optionally substituted(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alkyl, -N(CH<sub>3</sub>)C(O)-optionally substituted(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alkyl, -O-optionally substituted(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alkyl, -S(O)<sub>2</sub>-optionally substituted(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alkyl, -S(O)<sub>2</sub>-N(H)optionally substituted (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl,  
10     -S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>2</sub>N(H)-pyridinyl, optionally substituted (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alkyl, optionally substituted morpholinyl, optionally substituted piperazinyl, optionally substituted pyridinyl, -optionally substituted (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alkylene-optionally substituted morpholinyl, or optionally substituted pyridinyl.
- 15     21.     The compound of claim 20 wherein the compound is  
              *N*4-cyclopropyl-*N*2-(3-methyl-1*H*-indazol-6-yl)furo[3,2-*d*]pyrimidine-2,4-diamine;  
              2,2-dimethyl-6-(4-((3-methyloxetan-3-yl)methylamino)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-ylamino)-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-one;  
              *N*4-cyclopropyl-*N*2-(3-(pyridin-4-yl)-1*H*-indazol-6-yl)furo[3,2-*d*]pyrimidine-2,4-  
20     diamine;  
              6-(4-(cyclopropylamino)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-ylamino)-1*H*-indazole-3-carbonitrile;  
              *N*-cyclopropyl-6-(4-(cyclopropylamino)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-ylamino)-1*H*-indazole-3-carboxamide;  
              *N*4-allyl-*N*4-methyl-*N*2-(3-methyl-1*H*-indazol-6-yl)furo[3,2-*d*]pyrimidine-2,4-  
25     diamine;  
              7-(4-(2,2-difluoroethylamino)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-ylamino)-3,4-dihydroquinolin-2(1*H*)-one;  
              3-(2-(2,2-dimethyl-3-oxo-3,4-dihydro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-6-ylamino)furo[3,2-*d*]pyrimidin-4-ylamino)propanamide;  
30     6-(4-(2,2-difluoroethylamino)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-ylamino)-2,2-dimethyl-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-one;  
              *N*4-cyclopropyl-*N*2-(4-methyl-1*H*-indazol-6-yl)furo[3,2-*d*]pyrimidine-2,4-diamine;  
              *N*2-(1*H*-indazol-6-yl)-*N*4-(2,2,2-trifluoroethyl)furo[3,2-*d*]pyrimidine-2,4-diamine;  
              *N*4-cyclopropyl-*N*2-(3-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-ylamino)-1*H*-indazol-6-yl)furo[3,2-  
35     *d*]pyrimidine-2,4-diamine;  
              (*S*)-7-(4-(cyclopropylamino)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-ylamino)-3-methyl-3,4-dihydroquinolin-2(1*H*)-one;



(R)-7-(4-(cyclopropylamino)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-ylamino)-3-methyl-3,4-dihydroquinolin-2(1*H*)-one;

*N*4-cyclopropyl-*N*2-(1*H*-indazol-6-yl)furo[3,2-*d*]pyrimidine-2,4-diamine 2,2,2-trifluoroacetate;

5 *N*-propyl-4-(4-(2,2,2-trifluoroethylamino)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-ylamino)benzamide;

*N*2-(3-chloro-4-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl)-*N*4-cyclopropylfuro[3,2-*d*]pyrimidine-2,4-diamine;

*N*4-allyl-*N*2-(4-(methylsulfonyl)phenyl)furo[3,2-*d*]pyrimidine-2,4-diamine;

10 *N*2-(3-chloro-4-morpholinophenyl)-*N*4-cyclopropylfuro[3,2-*d*]pyrimidine-2,4-diamine;

4-(4-(cyclopropylamino)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-ylamino)benzenesulfonamide;

4-(4-(cyclopropylamino)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-ylamino)benzenesulfonamide bis(2,2,2-trifluoroacetate);

15 4-(4-(cyclopropylamino)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-ylamino)-*N*-propylbenzamide;

*N*\*4\*-cyclopropyl-*N*\*2\*-(2,2-dioxo-2,3-dihydro-1*H*-2λ<sup>6</sup>-benzo[*c*]thiophen-5-yl)-furo[3,2-*d*]pyrimidine-2,4-diamine;

*N*4-cyclopropyl-*N*2-(4-(morpholinomethyl)phenyl)furo[3,2-*d*]pyrimidine-2,4-diamine;

20 1-(4-(4-(4-(cyclopropylamino)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-ylamino)phenyl)piperazin-1-yl)ethanone;

*N*\*4\*-cyclopropyl-*N*\*2\*-(1,1-dioxo-2,3-dihydro-1*H*-1λ<sup>6</sup>-benzo[*d*]isothiazol-6-yl)-uro[3,2-*d*]pyrimidine-2,4-diamine;

25 6-(4-(cyclopropylamino)-furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-ylamino)-1,1-dioxo-1,2-dihydro-1λ<sup>6</sup>-benzo[*d*]isothiazol-3-one;

4-(4-(cyclobutylamino)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-ylamino)benzenesulfonamide;

*N*4-cyclopropyl-*N*2-(1-methyl-1*H*-pyrazol-4-yl)furo[3,2-*d*]pyrimidine-2,4-diamine;

(1*R*,2*S*)-2-(2-(4-sulfamoylphenylamino)furo[3,2-*d*]pyrimidin-4-ylamino)cyclopentanecarboxamide;

30 6-(4-(cyclopropylamino)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-ylamino)-3,4-dihydroquinolin-2(1*H*)-one;

(1*R*,2*R*,3*S*,4*S*)-3-(2-(4-sulfamoylphenylamino)furo[3,2-*d*]pyrimidin-4-ylamino)bicyclo[2.2.1]hept-5-ene-2-carboxamide;

35 *N*4-((1*R*,3*S*)-3-aminocyclopentyl)-*N*2-(3-methyl-1*H*-indazol-6-yl)furo[3,2-*d*]pyrimidine-2,4-diamine;

*N*4-((1*S*,3*R*)-3-aminocyclopentyl)-*N*2-(3-methyl-1*H*-indazol-6-yl)furo[3,2-*d*]pyrimidine-2,4-diamine;

2,2-dimethyl-6-(4-(methylamino)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-ylamino)-2*H*-  
benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-one;

6-(4-(isopropylamino)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-ylamino)-2,2-dimethyl-2*H*-  
benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-one;

5 7-(4-(cyclopropylamino)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-ylamino)-3,4-dihydroquinolin-  
2(1*H*)-one;

7-(4-(cyclopropylamino)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-ylamino)-3-methyl-3,4-  
dihydroquinolin-2(1*H*)-one;

10 *N*2-(3-methyl-1*H*-indazol-6-yl)-*N*4-(4,5,6,7-tetrahydro-1*H*-indazol-6-yl)furo[3,2-  
*d*]pyrimidine-2,4-diamine;

*N*4-(3,3-difluorocyclobutyl)-*N*2-(3-methyl-1*H*-indazol-6-yl)furo[3,2-*d*]pyrimidine-  
2,4-diamine;

*N*4-(3,3-difluorocyclobutyl)-*N*2-(3-methyl-1*H*-indazol-6-yl)furo[3,2-*d*]pyrimidine-  
2,4-diamine;

15 *N*4-cyclobutyl-*N*2-(3-methyl-1*H*-indazol-6-yl)furo[3,2-*d*]pyrimidine-2,4-diamine;

7-(4-(cyclobutylamino)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-ylamino)-3,4-dihydroquinolin-2(1*H*)-  
one;

6-(4-(cyclobutylamino)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-ylamino)-3,3-dimethylindolin-2-one;

20 7-(4-(cyclobutylamino)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-ylamino)-3,3-dimethyl-3,4-  
dihydroquinolin-2(1*H*)-one;

7-(4-(cyclobutylamino)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-ylamino)-3-methyl-3,4-  
dihydroquinolin-2(1*H*)-one;

7-(4-(isobutylamino)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-ylamino)-3,4-dihydroquinolin-2(1*H*)-  
one;

25 *N*2-(3-methyl-1*H*-indazol-6-yl)-*N*4-propylfuro[3,2-*d*]pyrimidine-2,4-diamine;

7-(4-(propylamino)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-ylamino)-3,4-dihydroquinolin-2(1*H*)-one;

3,3-dimethyl-7-(4-(propylamino)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-ylamino)-3,4-  
dihydroquinolin-2(1*H*)-one;

30 8-(4-(propylamino)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-ylamino)-4,5-dihydro-1*H*-benzo[*b*]azepin-  
2(3*H*)-one;

2-methyl-2-(4-(4-(propylamino)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-  
ylamino)phenyl)propanenitrile;

7-(4-(isobutylamino)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-ylamino)-3,3-dimethyl-3,4-  
dihydroquinolin-2(1*H*)-one;

35 8-(4-(isobutylamino)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-ylamino)-4,5-dihydro-1*H*-  
benzo[*b*]azepin-2(3*H*)-one;

2-(4-(4-(isobutylamino)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-ylamino)phenyl)-2-methylpropanenitrile;

*N*-(4-(4-(cyclobutylamino)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-ylamino)phenyl)-*N*-methylacetamide;

5        *N*-(4-(4-(cyclobutylamino)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-ylamino)phenyl)butyramide;  
       *N*2-(3-chloro-4-morpholinophenyl)-*N*4-cyclobutylfuro[3,2-*d*]pyrimidine-2,4-diamine;  
       *N*4-cyclobutyl-*N*2-(1*H*-indazol-6-yl)furo[3,2-*d*]pyrimidine-2,4-diamine;  
       *N*-(4-(4-(cyclopropylamino)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-ylamino)phenyl)-*N*-methylacetamide;

10        6-(4-(cyclobutylamino)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-ylamino)-3,4-dihydroquinolin-2(1*H*)-one;

*N*4-cyclopropyl-*N*2-(4-(piperazin-1-yl)phenyl)furo[3,2-*d*]pyrimidine-2,4-diamine;

*N*4-cyclobutyl-*N*2-(4-(piperazin-1-yl)phenyl)furo[3,2-*d*]pyrimidine-2,4-diamine;

15        6-(4-(cyclobutylamino)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-ylamino)-2,2-dimethyl-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-one;

      6-(4-(cyclopropylamino)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-ylamino)-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-one;

*N*4-cyclopropyl-*N*2-(1-methyl-1*H*-indazol-5-yl)furo[3,2-*d*]pyrimidine-2,4-diamine;

20        4-(4-(cyclopropylamino)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-ylamino)-*N*-(3-methoxypropyl)benzamide;

      4-(4-(cyclopropylamino)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-ylamino)-*N*-(3-methoxypropyl)benzenesulfonamide;

      2,2-dimethyl-6-(4-(2,2,2-trifluoroethylamino)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-ylamino)-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-one;

25        *N*4-cyclopropyl-*N*2-(1-methyl-1*H*-indazol-6-yl)furo[3,2-*d*]pyrimidine-2,4-diamine;  
       *N*2-(3-chloro-4-morpholinophenyl)-*N*4-(2,2,2-trifluoroethyl)furo[3,2-*d*]pyrimidine-2,4-diamine;

*N*-(4-(4-(1*H*-indazol-6-ylamino)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-ylamino)phenyl)butyramide;

*N*4-cyclopropyl-*N*2-(1*H*-indol-6-yl)furo[3,2-*d*]pyrimidine-2,4-diamine;

30        *N*4-(3-aminopropyl)-*N*2-(1*H*-indazol-6-yl)furo[3,2-*d*]pyrimidine-2,4-diamine;

*N*4-(4-aminobutyl)-*N*2-(1*H*-indazol-6-yl)furo[3,2-*d*]pyrimidine-2,4-diamine;

*N*4-cyclopropyl-*N*2-(1*H*-indazol-5-yl)furo[3,2-*d*]pyrimidine-2,4-diamine;

*N*4-cyclopropyl-*N*2-(1-isopropyl-1*H*-indazol-5-yl)furo[3,2-*d*]pyrimidine-2,4-diamine;

35        6-(4-(cyclopropylamino)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-ylamino)-2*H*-benzo[*b*][1,4]thiazin-3(4*H*)-one;

*N*4-cyclopropyl-*N*2-(4-morpholinophenyl)furo[3,2-*d*]pyrimidine-2,4-diamine;

      6-(4-(cyclopropylamino)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-ylamino)benzo[*d*]oxazol-2(3*H*)-one;

- 5-(4-(cyclopropylamino)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-ylamino)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2(3*H*)-one;
- 5-(4-(cyclopropylamino)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-ylamino)-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-one;
- 5 *N*-(3-(4-(cyclopropylamino)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-ylamino)phenyl)acetamide;
- 3-(4-(cyclopropylamino)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-ylamino)benzenesulfonamide;
- 5-(4-(cyclopropylamino)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-ylamino)benzo[*d*]oxazol-2(3*H*)-one;
- 6-(4-(cyclopropylmethylamino)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-ylamino)-2,2-dimethyl-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-one;
- 10 6-(4-(cyclopropylamino)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-ylamino)-2,2-dimethyl-2*H*-pyrido[3,2-*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-one;
- 6-(4-(cyclopropylamino)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-ylamino)indolin-2-one;
- (3-(4-(cyclopropylamino)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-ylamino)phenyl)methanol;
- N*4-cyclopropyl-*N*2-(6-morpholinopyridin-3-yl)furo[3,2-*d*]pyrimidine-2,4-diamine;
- 15 6-(4-(cyclopropylamino)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-ylamino)-2,2-dimethyl-2*H*-benzo[*b*][1,4]thiazin-3(4*H*)-one;
- N*4-cyclopropyl-*N*2-(4-(thiomorpholine 1,1 dioxide)phenyl)furo[3,2-*d*]pyrimidine-2,4-diamine;
- N*2-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-yl)-*N*4-cyclopropylfuro[3,2-*d*]pyrimidine-2,4-diamine;
- 20 *N*4-cyclopropyl-*N*2-(3-fluoro-4-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl)furo[3,2-*d*]pyrimidine-2,4-diamine;
- 7-(4-(cyclopropylamino)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-ylamino)-4-methylquinolin-2(1*H*)-one;
- 7-(4-(cyclopropylamino)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-ylamino)quinolin-2(1*H*)-one;
- 25 2,2-dimethyl-6-(4-(1-methylcyclopropylamino)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-ylamino)-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-one;
- 6-(4-(1-(hydroxymethyl)cyclopropylamino)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-ylamino)-2,2-dimethyl-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-one;
- 6-(4-(ethylamino)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-ylamino)-2,2-dimethyl-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-one;
- 30 6-(4-(cyclopropylamino)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-ylamino)-2,2-difluoro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-one;
- 7-(4-(cyclopropylamino)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-ylamino)-3,3-dimethyl-3,4-dihydroquinolin-2(1*H*)-one;
- 35 2-(4-(4-(cyclopropylamino)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-ylamino)phenyl)-2-methylpropanenitrile;

*N*4-cyclopropyl-*N*2-(1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)furo[3,2-*d*]pyrimidine-2,4-diamine;

*N*4-cyclopropyl-*N*2-(4-isopropoxyphenyl)furo[3,2-*d*]pyrimidine-2,4-diamine;

*N*4-cyclopropyl-*N*2-(2-methylbenzo[*d*]thiazol-6-yl)furo[3,2-*d*]pyrimidine-2,4-diamine;

*N*4-cyclopropyl-*N*2-(2-methylquinolin-6-yl)furo[3,2-*d*]pyrimidine-2,4-diamine;

*N*4-cyclopropyl-*N*2-(4-isopropoxy-3-methylphenyl)furo[3,2-*d*]pyrimidine-2,4-diamine;

*N*2-(3-chloro-4-isopropoxyphenyl)-*N*4-cyclopropylfuro[3,2-*d*]pyrimidine-2,4-diamine;

*N*4-cyclopropyl-*N*2-(3-fluoro-4-isopropoxyphenyl)furo[3,2-*d*]pyrimidine-2,4-diamine;

7-(4-(cyclopropylamino)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-ylamino)-3-(hydroxymethyl)quinolin-2(1*H*)-one;

*N*4-cyclopropyl-*N*2-(2,2-dimethylchroman-6-yl)furo[3,2-*d*]pyrimidine-2,4-diamine;

7-(4-(cyclopropylamino)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-ylamino)-2*H*-chromen-2-one;

*N*4-cyclopropyl-*N*2-(2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)furo[3,2-*d*]pyrimidine-2,4-diamine;

*N*2-(benzo[*d*]oxazol-6-yl)-*N*4-cyclopropylfuro[3,2-*d*]pyrimidine-2,4-diamine;

*N*2-(4-(2*H*-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)-*N*4-cyclopropylfuro[3,2-*d*]pyrimidine-2,4-diamine;

7-(4-(cyclopropylamino)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-ylamino)-4,5-dihydro-1*H*-benzo[*b*]azepin-2(3*H*)-one;

1-(7-(4-(cyclopropylamino)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-ylamino)-4,5-dihydro-1*H*-benzo[*d*]azepin-3(2*H*)-yl)ethanone;

*N*4-cyclopropyl-*N*4-methyl-*N*2-(3-methyl-1*H*-indazol-6-yl)furo[3,2-*d*]pyrimidine-2,4-diamine;

(diexo)-3-(2-(2,2-dimethyl-3-oxo-3,4-dihydro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-6-ylamino)furo[3,2-*d*]pyrimidin-4-ylamino)bicyclo[2.2.1]hept-5-ene-2-carboxamide;

(diexo)-3-(2-(3,3-dimethyl-2-oxoindolin-6-ylamino)furo[3,2-*d*]pyrimidin-4-ylamino)bicyclo[2.2.1]hept-5-ene-2-carboxamide;

(diexo)-3-(2-(3-methyl-1*H*-indazol-6-ylamino)furo[3,2-*d*]pyrimidin-4-ylamino)bicyclo[2.2.1]hept-5-ene-2-carboxamide;

6,6'-(furo[3,2-*d*]pyrimidine-2,4-diylbis(azanediyl))bis(2,2-dimethyl-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-one);

(diexo)-3-(2-(2,2-dimethyl-3-oxo-3,4-dihydro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-6-ylamino)furo[3,2-*d*]pyrimidin-4-ylamino)bicyclo[2.2.1]heptane-2-carboxamide;  
6-(4-(tert-butylamino)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-ylamino)-2,2-dimethyl-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-one;  
5 6-(4-(diethylamino)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-ylamino)-2,2-dimethyl-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-one;  
6-(4-(isobutylamino)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-ylamino)-3,3-dimethylindolin-2-one;  
3,3-dimethyl-6-(4-(propylamino)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-ylamino)indolin-2-one;  
8-(4-(cyclopropylamino)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-ylamino)-4,5-dihydro-1*H*-  
10 benzo[*b*]azepin-2(3*H*)-one;  
*N*4-cyclopropyl-*N*2-(4-fluoro-3-methyl-1*H*-indazol-6-yl)furo[3,2-*d*]pyrimidine-2,4-diamine;  
*N*4-cyclopropyl-*N*2-(4-(4-(methylsulfonyl)piperazin-1-yl)phenyl)furo[3,2-*d*]pyrimidine-2,4-diamine;  
15 *N*2-(4-(1*H*-imidazol-1-yl)phenyl)-*N*4-cyclopropylfuro[3,2-*d*]pyrimidine-2,4-diamine;  
6-(4-(cyclopropylethynyl)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-ylamino)-3,3-dimethylindolin-2-one;  
*N*2-(benzo[*d*]isoxazol-6-yl)-*N*4-cyclopropylfuro[3,2-*d*]pyrimidine-2,4-diamine;  
20 7-(4-(cyclopropylamino)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-ylamino)-3-methylquinolin-2(1*H*)-one;  
6-(4-(cyclopropylamino)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-ylamino)-2,2-dimethyl-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-one;  
6-(4-(cyclobutylamino)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-ylamino)-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-one;  
25 6-(4-(cyclopropylamino)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-ylamino)-3,3-dimethylindolin-2-one;  
3,3-dimethyl-6-(4-(2-methylcyclopropylamino)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-ylamino)indolin-2-one;  
30 *N*2-(3-methyl-1*H*-indazol-6-yl)-*N*4-(pyridin-3-ylmethyl)furo[3,2-*d*]pyrimidine-2,4-diamine;  
6-(4-(2,2-difluoroethylamino)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-ylamino)-3,3-dimethylindolin-2-one;  
*N*4-(2,2-difluoroethyl)-*N*2-(3-methyl-1*H*-indazol-6-yl)furo[3,2-*d*]pyrimidine-2,4-diamine;  
35 6-(4-(cyclopropylamino)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-ylamino)-*N,N*-dimethyl-1*H*-indazole-3-carboxamide;

4-(4-(cyclopropylamino)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-ylamino)benzonitrile;  
*N*4-cyclopropyl-*N*2-(4-methoxyphenyl)furo[3,2-*d*]pyrimidine-2,4-diamine;  
 (6-(4-(cyclopropylamino)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-ylamino)-1*H*-indazol-3-  
 yl)(morpholino)methanone;  
 5               6-(4-(cyclopropylamino)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-ylamino)-*N*-(2-hydroxyethyl)-  
 1*H*-indazole-3-carboxamide;  
                   2-(4-(4-(cyclopropylamino)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-ylamino)phenyl)acetonitrile;  
                   4-(4-(cyclopropylamino)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-ylamino)-*N*-(pyridin-2-  
 yl)benzenesulfonamide;  
 10               *N*4-cyclopropyl-*N*2-(4-(pyridin-4-yl)phenyl)furo[3,2-*d*]pyrimidine-2,4-diamine;  
                   8-(4-cyclobutoxyfuro[3,2-*d*]pyrimidin-2-ylamino)-4,5-dihydro-1*H*-  
 benzo[*b*]azepin-2(3*H*)-one;  
                   4-cyclobutoxy-*N*-(3-methyl-1*H*-indazol-6-yl)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-amine;  
                   7-(4-cyclobutoxyfuro[3,2-*d*]pyrimidin-2-ylamino)-3,4-dihydroquinolin-2(1*H*)-  
 15               one;  
                   *N*4-allyl-*N*2-(quinolin-4-yl)furo[3,2-*d*]pyrimidine-2,4-diamine;  
                   6-(4-(piperidin-4-ylmethylamino)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-ylamino)-2*H*-  
 benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-one;  
                   *N*-(4-(4-(piperidin-4-ylmethylamino)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-  
 20               ylamino)phenyl)butyramide;  
                   *N*4-cyclopropyl-*N*2-(isoquinolin-1-yl)furo[3,2-*d*]pyrimidine-2,4-diamine;  
                   *N*2-(1*H*-indazol-6-yl)-*N*4-(piperidin-4-ylmethyl)furo[3,2-*d*]pyrimidine-2,4-  
 diamine;  
                   *N*4-cyclopropyl-*N*2-(1-methyl-1*H*-indazol-3-yl)furo[3,2-*d*]pyrimidine-2,4-  
 25               diamine;  
                   *N*4-cyclopropyl-*N*2-(imidazo[1,2-*a*]pyridin-3-yl)furo[3,2-*d*]pyrimidine-2,4-  
 diamine;  
                   6-(4-(piperidin-4-ylmethylamino)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-ylamino)-3,4-  
 dihydroquinolin-2(1*H*)-one;  
 30               2,2-dimethyl-6-(4-(piperidin-4-ylmethylamino)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-ylamino)-  
 2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-one;  
                   *N*-methyl-*N*-(4-(4-(piperidin-4-ylmethylamino)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-  
 ylamino)phenyl)acetamide;  
                   *N*4-cyclopropyl-*N*2-(isoquinolin-4-yl)furo[3,2-*d*]pyrimidine-2,4-diamine;  
 35               *N*4-cyclopropyl-*N*2-(quinolin-4-yl)furo[3,2-*d*]pyrimidine-2,4-diamine;  
                   1-(4-(4-(4-((1*H*-imidazol-2-yl)methylamino)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-  
 ylamino)phenyl)piperazin-1-yl)ethanone;

*N*4-cyclopropyl-*N*2-(2-methyl-2*H*-indazol-6-yl)furo[3,2-*d*]pyrimidine-2,4-diamine;

*N*4-cyclopropyl-*N*2-(3-methyl-1*H*-indazol-5-yl)furo[3,2-*d*]pyrimidine-2,4-diamine;

5            *N*4-(3-amino-2,2-dimethylpropyl)-*N*2-(1*H*-indazol-6-yl)furo[3,2-*d*]pyrimidine-2,4-diamine;

*N*4-((1*r*,4*r*)-4-aminocyclohexyl)-*N*2-(3-methyl-1*H*-indazol-6-yl)furo[3,2-*d*]pyrimidine-2,4-diamine;

10            (*R*)-*N*2-(3-methyl-1*H*-indazol-6-yl)-*N*4-(piperidin-3-yl)furo[3,2-*d*]pyrimidine-2,4-diamine;

*N*2-(3-methyl-1*H*-indazol-6-yl)-*N*4-(oxetan-3-yl)furo[3,2-*d*]pyrimidine-2,4-diamine;

6-(4-(cyclopropylamino)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-ylamino)-4-methyl-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-one;

15            *N*4-cyclopropyl-*N*2-(3-(pyridin-4-yl)phenyl)furo[3,2-*d*]pyrimidine-2,4-diamine;

2,2-dimethyl-6-(4-(piperidin-3-ylmethylamino)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-ylamino)-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-one;

*N*4-cyclopropyl-*N*2-(3-morpholinophenyl)furo[3,2-*d*]pyrimidine-2,4-diamine;

20            (*S*)-*N*2-(3-methyl-1*H*-indazol-6-yl)-*N*4-(piperidin-3-yl)furo[3,2-*d*]pyrimidine-2,4-diamine;

*N*4-cyclopropyl-*N*2-(5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naphthyridin-3-yl)furo[3,2-*d*]pyrimidine-2,4-diamine;

*N*-(4-(4-(cyclopropylamino)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-ylamino)-2-methoxyphenyl)-2-morpholinoacetamide; or

25            6-(4-(cyclopropylamino)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-ylamino)-2*H*-pyrido[3,2-*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-one.

22.    The compound of claim 17 wherein  $R^1$  is  $N(R^a)(R^b)$ , or  $-OR^b$ ; wherein

$R^a$  is H or optionally substituted ( $C_1$ - $C_6$ )alkyl; and

30             $R^b$  is optionally substituted ( $C_1$ - $C_6$ )alkyl, optionally substituted ( $C_3$ - $C_6$ )cycloalkyl, optionally substituted bridged saturated or partially unsaturated ( $C_5$ - $C_{12}$ )cycloalkyl, or optionally substituted ( $C_1$ - $C_{10}$ )heteroaryl.

23.    The compound of claim 22 wherein

35             $R^a$  is H; and



R<sup>b</sup> is optionally substituted (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl, optionally substituted cyclopropyl, optionally substituted cyclobutyl, optionally substituted bicycle[2.2.1]heptenyl, optionally substituted bicycle[2.2.1]heptanyl, or optionally substituted indazolyl.

- 5     24.     The compound of claim 23 wherein Y is optionally substituted benzo[*b*]azepinyl, optionally substituted benzo[*b*][1,4]oxazinyl, optionally substituted benzo[*b*][1,4]thiazinyl, optionally substituted benzo[*c*]thiophenyl, optionally substituted dihydroquinolinyl, optionally substituted indazolyl, optionally substituted indolinyl, optionally substituted phenyl, optionally substituted quinolinyl, or optionally substituted  
10     tetrahydroisoquinolinyl.
25.     The compound of claim 24 wherein Z is H, -CN, -C(O)N(H)-optionally substituted cyclopropyl, -C(O)-optionally substituted(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alkyl, -N(H)C(O)-optionally substituted(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alkyl, -S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, optionally substituted (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alkyl, optionally  
15     substituted morpholinyl, optionally substituted piperazinyl, -CH<sub>2</sub>-optionally substituted morpholinyl, or optionally substituted pyridinyl.
26.     The compound of claim 25 wherein the compound is  
20     *N*4-cyclopropyl-*N*2-(3-methyl-1*H*-indazol-6-yl)furo[3,2-*d*]pyrimidine-2,4-diamine;  
       *N*4-cyclopropyl-*N*2-(3-(pyridin-4-yl)-1*H*-indazol-6-yl)furo[3,2-*d*]pyrimidine-2,4-diamine;  
       6-(4-(cyclopropylamino)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-ylamino)-1*H*-indazole-3-carbonitrile;  
25     *N*-cyclopropyl-6-(4-(cyclopropylamino)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-ylamino)-1*H*-indazole-3-carboxamide;  
       *N*4-cyclopropyl-*N*2-(4-methyl-1*H*-indazol-6-yl)furo[3,2-*d*]pyrimidine-2,4-diamine;  
       *N*2-(1*H*-indazol-6-yl)-*N*4-(2,2,2-trifluoroethyl)furo[3,2-*d*]pyrimidine-2,4-  
30     diamine;  
       (S)-7-(4-(cyclopropylamino)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-ylamino)-3-methyl-3,4-dihydroquinolin-2(1*H*)-one;  
       (R)-7-(4-(cyclopropylamino)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-ylamino)-3-methyl-3,4-dihydroquinolin-2(1*H*)-one;  
35     *N*4-cyclopropyl-*N*2-(1*H*-indazol-6-yl)furo[3,2-*d*]pyrimidine-2,4-diamine 2,2,2-trifluoroacetate;

*N*2-(3-chloro-4-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl)-*N*4-cyclopropylfuro[3,2-*d*]pyrimidine-2,4-diamine;

*N*2-(3-chloro-4-morpholinophenyl)-*N*4-cyclopropylfuro[3,2-*d*]pyrimidine-2,4-diamine;

5                   4-(4-(cyclopropylamino)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-ylamino)benzenesulfonamide;  
4-(4-(cyclopropylamino)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-ylamino)benzenesulfonamide  
bis(2,2,2-trifluoroacetate);

*N*\*4\*-cyclopropyl-*N*\*2\*-(2,2-dioxo-2,3-dihydro-1*H*-2λ<sup>6</sup>-benzo[*c*]thiophen-5-yl)-furo[3,2-*d*]pyrimidine-2,4-diamine;

10                   (1*R*,2*R*,3*S*,4*S*)-3-(2-(4-sulfamoylphenylamino)furo[3,2-*d*]pyrimidin-4-ylamino)bicyclo[2.2.1]hept-5-ene-2-carboxamide;

7-(4-(cyclopropylamino)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-ylamino)-3,4-dihydroquinolin-2(1*H*)-one;

7-(4-(cyclopropylamino)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-ylamino)-3-methyl-3,4-dihydroquinolin-2(1*H*)-one;

*N*4-cyclobutyl-*N*2-(3-methyl-1*H*-indazol-6-yl)furo[3,2-*d*]pyrimidine-2,4-diamine;

7-(4-(cyclobutylamino)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-ylamino)-3,4-dihydroquinolin-2(1*H*)-one;

6-(4-(cyclobutylamino)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-ylamino)-3,3-dimethylindolin-2-one;

7-(4-(cyclobutylamino)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-ylamino)-3-methyl-3,4-dihydroquinolin-2(1*H*)-one;

*N*2-(3-methyl-1*H*-indazol-6-yl)-*N*4-propylfuro[3,2-*d*]pyrimidine-2,4-diamine;

7-(4-(propylamino)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-ylamino)-3,4-dihydroquinolin-2(1*H*)-one;

2-methyl-2-(4-(4-(propylamino)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-ylamino)phenyl)propanenitrile;

*N*2-(3-chloro-4-morpholinophenyl)-*N*4-cyclobutylfuro[3,2-*d*]pyrimidine-2,4-diamine;

30                   *N*4-cyclobutyl-*N*2-(1*H*-indazol-6-yl)furo[3,2-*d*]pyrimidine-2,4-diamine;

*N*-(4-(4-(4-(aminomethyl)piperidin-1-yl)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-ylamino)phenyl)-*N*-methylacetamide;

6-(4-(cyclobutylamino)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-ylamino)-2,2-dimethyl-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-one;

35                   6-(4-(cyclopropylamino)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-ylamino)-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-one;

- N*4-cyclopropyl-*N*2-(1-methyl-1*H*-indazol-5-yl)furo[3,2-*d*]pyrimidine-2,4-diamine;
- N*2-(3-chloro-4-morpholinophenyl)-*N*4-(2,2,2-trifluoroethyl)furo[3,2-*d*]pyrimidine-2,4-diamine;
- 5 *N*-(4-(4-(1*H*-indazol-6-ylamino)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-ylamino)phenyl)butyramide;
- N*4-(4-aminobutyl)-*N*2-(1*H*-indazol-6-yl)furo[3,2-*d*]pyrimidine-2,4-diamine;
- 6-(4-(cyclopropylamino)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-ylamino)-2*H*-benzo[*b*][1,4]thiazin-3(4*H*)-one;
- 10 7-(4-(cyclopropylamino)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-ylamino)-4-methylquinolin-2(1*H*)-one;
- 7-(4-(cyclopropylamino)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-ylamino)quinolin-2(1*H*)-one;
- 6-(4-(ethylamino)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-ylamino)-2,2-dimethyl-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-one;
- 15 6-(4-(cyclopropylamino)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-ylamino)-2,2-difluoro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-one;
- 7-(4-(cyclopropylamino)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-ylamino)-3,3-dimethyl-3,4-dihydroquinolin-2(1*H*)-one;
- 2-(4-(4-(cyclopropylamino)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-ylamino)phenyl)-2-methylpropanenitrile;
- 20 2-(4-(4-(cyclopropylamino)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-ylamino)phenyl)-2-methylpropanenitrile;
- 7-(4-(cyclopropylamino)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-ylamino)-3-(hydroxymethyl)quinolin-2(1*H*)-one;
- 25 7-(4-(cyclopropylamino)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-ylamino)-2*H*-chromen-2-one;
- 7-(4-(cyclopropylamino)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-ylamino)-4,5-dihydro-1*H*-benzo[*b*]azepin-2(3*H*)-one;
- 1-(7-(4-(cyclopropylamino)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-ylamino)-4,5-dihydro-1*H*-benzo[*d*]azepin-3(2*H*)-yl)ethanone;
- 30 (diexo)-3-(2-(3,3-dimethyl-2-oxoindolin-6-ylamino)furo[3,2-*d*]pyrimidin-4-ylamino)bicyclo[2.2.1]hept-5-ene-2-carboxamide;
- (diexo)-3-(2-(3-methyl-1*H*-indazol-6-ylamino)furo[3,2-*d*]pyrimidin-4-ylamino)bicyclo[2.2.1]hept-5-ene-2-carboxamide;
- 6,6'-(furo[3,2-*d*]pyrimidine-2,4-diylbis(azanediyl))bis(2,2-dimethyl-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-one);
- 35

(diexo)-3-(2-(2,2-dimethyl-3-oxo-3,4-dihydro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-6-ylamino)furo[3,2-*d*]pyrimidin-4-ylamino)bicyclo[2.2.1]heptane-2-carboxamide, Acetic Acid;

6-(4-(isobutylamino)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-ylamino)-3,3-dimethylindolin-2-one;  
3,3-dimethyl-6-(4-(propylamino)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-ylamino)indolin-2-one;  
8-(4-(cyclopropylamino)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-ylamino)-4,5-dihydro-1*H*-benzo[*b*]azepin-2(3*H*)-one;

*N*4-cyclopropyl-*N*2-(4-(4-(methylsulfonyl)piperazin-1-yl)phenyl)furo[3,2-*d*]pyrimidine-2,4-diamine;

*N*2-(benzo[*d*]isoxazol-6-yl)-*N*4-cyclopropylfuro[3,2-*d*]pyrimidine-2,4-diamine;  
7-(4-(cyclopropylamino)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-ylamino)-3-methylquinolin-2(1*H*)-one;

6-(4-(cyclopropylamino)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-ylamino)-2,2-dimethyl-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-one;

6-(4-(cyclopropylamino)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-ylamino)-3,3-dimethylindolin-2-one;

3,3-dimethyl-6-(4-(2-methylcyclopropylamino)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-ylamino)indolin-2-one;

6-(4-(2,2-difluoroethylamino)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-ylamino)-3,3-dimethylindolin-2-one;

*N*4-(2,2-difluoroethyl)-*N*2-(3-methyl-1*H*-indazol-6-yl)furo[3,2-*d*]pyrimidine-2,4-diamine;

6-(4-(cyclopropylamino)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-ylamino)-*N,N*-dimethyl-1*H*-indazole-3-carboxamide;

(6-(4-(cyclopropylamino)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-ylamino)-1*H*-indazol-3-yl)(morpholino)methanone;

2-(4-(4-(cyclopropylamino)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-ylamino)phenyl)acetonitrile;

8-(4-cyclobutoxyfuro[3,2-*d*]pyrimidin-2-ylamino)-4,5-dihydro-1*H*-benzo[*b*]azepin-2(3*H*)-one;

4-cyclobutoxy-*N*-(3-methyl-1*H*-indazol-6-yl)furo[3,2-*d*]pyrimidin-2-amine; or  
7-(4-cyclobutoxyfuro[3,2-*d*]pyrimidin-2-ylamino)-3,4-dihydroquinolin-2(1*H*)-one.

27. A method of treating a patient having a condition which is mediated by protein kinase activity, said method comprising the step of administering to the patient a therapeutically effective amount of a compound of Formula (I) as defined in claim 1 or a pharmaceutically acceptable salt, pro-drug or biologically active metabolite thereof.

28. The method of claim 27 wherein the protein kinase is selected from the group consisting of Jak1, Jak2, Jak3, Tyk2, KDR, Flt-3, CDK2, CDK4, TANK, Trk, FAK, Abl, Bcr-Abl, cMet, b-RAF, FGFR3, c-kit, PDGF-R, Syk, PKC and Aurora kinases.

5

29. The method of claim 27 wherein the condition is selected from cancer, cardiovascular disorders, central nervous system disorders, immunological disorders, an ocular condition, a cancer, rheumatoid arthritis, hypersensitivity reactions, hyperkinetic movement disorders, hypersensitivity pneumonitis, hypertension, hypokinetic movement disorders, aortic and peripheral aneurysms, hypothalamic-pituitary-adrenal axis evaluation, aortic dissection, arterial hypertension, arteriosclerosis, arteriovenous fistula, ataxia, spinocerebellar degenerations, streptococcal myositis, structural lesions of the cerebellum, subacute sclerosing panencephalitis, syncope, syphilis of the cardiovascular system, systemic anaphalaxis, systemic inflammatory response syndrome, systemic onset juvenile rheumatoid arthritis, T-cell or FAB ALL, telangiectasia, thromboangitis obliterans, transplants, trauma/hemorrhage, type III hypersensitivity reactions, type IV hypersensitivity, unstable angina, uremia, urosepsis, urticaria, varicose veins, vasculitis, venous diseases, venous thrombosis, ventricular fibrillation, viral and fungal infections, vital encephalitis/aseptic meningitis, vital-associated hemaphagocytic syndrome, Wernicke-Korsakoff syndrome, Wilson's disease, xenograft rejection of any organ or tissue, heart transplant rejection, hemachromatosis, hemodialysis, hemolytic uremic syndrome/thrombolytic thrombocytopenic purpura, hemorrhage, idiopathic pulmonary fibrosis, antibody mediated cytotoxicity, Asthenia, infantile spinal muscular atrophy, inflammation of the aorta, influenza A, ionizing radiation exposure, iridocyclitis/uveitis/optic neuritis, juvenile spinal muscular atrophy, a diabetic condition, sickle cell anaemia, chronic inflammation, glomerulonephritis, graft rejection, Lyme disease, von Hippel Lindau disease, pemphigoid, Paget's disease, fibrosis, sarcoidosis, cirrhosis, thyroiditis, hyperviscosity syndrome, Osler-Weber-Rendu disease, chronic occlusive pulmonary disease, edema following burns, trauma, radiation, stroke, hypoxia, ischemia, ovarian hyperstimulation syndrome, post perfusion syndrome, post pump syndrome, post-MI cardiectomy syndrome, preeclampsia, menometrorrhagia, endometriosis, pulmonary hypertension, infantile hemangioma, infection by Herpes simplex, Herpes Zoster, human immunodeficiency virus, parapoxvirus, protozoa or toxoplasmosis, progressive supranucleo palsy, primary pulmonary hypertension, radiation therapy, Raynaud's phenomenon, Raynaud's disease, Refsum's disease, senile chorea, senile dementia of Lewy body type, shock, skin allograft, skin changes syndrome, vitritis, restenosis, ischemia/reperfusion injury, ischemic stroke, allergic diseases, dermatitis

10

15

20

25

30

35

scleroderma, graft versus host disease, organ transplant rejection, bone marrow and solid  
 organ rejection, acute or chronic immune disease associated with organ transplantation,  
 sarcoidosis, disseminated intravascular coagulation, Kawasaki's disease, nephrotic  
 syndrome, chronic fatigue syndrome, Wegener's granulomatosis, Henoch-Schoenlein  
 5 purpura, microscopic vasculitis of the kidneys, chronic active hepatitis, septic shock,  
 toxic shock syndrome, sepsis syndrome, cachexia, infectious diseases, parasitic diseases,  
 acquired immunodeficiency syndrome, acute transverse myelitis, Huntington's chorea,  
 stroke, primary biliary cirrhosis, hemolytic anemia, Addison's disease, idiopathic  
 Addison's disease, sporadic, polyglandular deficiency type I and polyglandular deficiency  
 10 type II, Schmidt's syndrome, adult (acute) respiratory distress syndrome, alopecia,  
 alopecia areata, seronegative arthropathy, arthropathy, Reiter's disease, psoriatic  
 arthropathy, ulcerative colitic arthropathy, enteropathic synovitis, chlamydia, yersinia and  
 salmonella associated arthropathy, atheromatous disease/arteriosclerosis, atopic allergy,  
 autoimmune bullous disease, pemphigus vulgaris, pemphigus foliaceus, pemphigoid,  
 15 linear IgA disease, autoimmune haemolytic anaemia, Coombs positive haemolytic  
 anaemia, acquired pernicious anaemia, juvenile pernicious anaemia, peripheral vascular  
 disorders, peritonitis, pernicious anemia, myalgic encephalitis/Royal Free Disease,  
 chronic mucocutaneous candidiasis, giant cell arteritis, primary sclerosing hepatitis,  
 cryptogenic autoimmune hepatitis, Acquired Immunodeficiency Disease Syndrome,  
 20 Acquired Immunodeficiency Related Diseases, Hepatitis A, Hepatitis B, Hepatitis C, His  
 bundle arrhythmias, HIV infection/HIV neuropathy, common varied immunodeficiency  
 (common variable hypogammaglobulinaemia), dilated cardiomyopathy, female infertility,  
 ovarian failure, premature ovarian failure, fibrotic lung disease, chronic wound healing,  
 cryptogenic fibrosing alveolitis, post-inflammatory interstitial lung disease, interstitial  
 25 pneumonitis, pneumocystis carinii pneumonia, pneumonia, connective tissue disease  
 associated interstitial lung disease, mixed connective tissue disease, associated lung  
 disease, systemic sclerosis associated interstitial lung disease, rheumatoid arthritis  
 associated interstitial lung disease, systemic lupus erythematosus associated lung disease,  
 dermatomyositis/polymyositis associated lung disease, Sjögren's disease associated lung  
 30 disease, ankylosing spondylitis associated lung disease, vasculitic diffuse lung disease,  
 haemosiderosis associated lung disease, drug-induced interstitial lung disease, radiation  
 fibrosis, bronchiolitis obliterans, chronic eosinophilic pneumonia, lymphocytic infiltrative  
 lung disease, postinfectious interstitial lung disease, gouty arthritis, autoimmune hepatitis,  
 type-1 autoimmune hepatitis (classical autoimmune or lupoid hepatitis), type-2  
 35 autoimmune hepatitis (anti-LKM antibody hepatitis), autoimmune mediated  
 hypoglycaemia, type B insulin resistance with acanthosis nigricans, hypoparathyroidism,  
 acute immune disease associated with organ transplantation, chronic immune disease

associated with organ transplantation, primary sclerosing cholangitis, psoriasis type 1, psoriasis type 2, idiopathic leucopaenia, autoimmune neutropaenia, renal disease NOS, glomerulonephritides, microscopic vasculitis of the kidneys, discoid lupus erythematosus, male infertility idiopathic or NOS, sperm autoimmunity, multiple sclerosis (all subtypes), sympathetic ophthalmia, pulmonary hypertension secondary to connective tissue disease, acute and chronic pain (different forms of pain), Goodpasture's syndrome, pulmonary manifestation of polyarteritis nodosa, acute rheumatic fever, rheumatoid spondylitis, Still's disease, systemic sclerosis, Sjögren's syndrome, Takayasu's disease/arteritis, autoimmune thrombocytopaenia, toxicity, transplants, and diseases involving inappropriate vascularization for example retinopathy of prematurity, choroidal neovascularization due to age-related macular degeneration, infantile hemangiomas in human beings, cerebral edema, acute lung injury, adult respiratory distress syndrome (ARDS), proliferative disorders such as restenosis, fibrotic disorders such as hepatic cirrhosis and atherosclerosis, mesangial cell proliferative disorders such as diabetic nephropathy, malignant nephrosclerosis, thrombotic microangiopathy syndromes, and glomerulopathies, myocardial angiogenesis, coronary and cerebral collaterals, ischemic limb angiogenesis, ischemia/reperfusion injury, peptic ulcer Helicobacter related diseases, virally-induced angiogenic disorders, preeclampsia, menometrorrhagia, cat scratch fever, rubeosis, neovascular glaucoma, retinopathies, retinopathy associated with diabetic retinopathy, retinopathy of prematurity, age-related macular degeneration, hyperproliferative disorders, thyroid hyperplasia (especially Grave's disease), cysts, hypervascularity of ovarian stroma characteristic of polycystic ovarian syndrome (Stein-Leventhal syndrome), or polycystic kidney disease.

30. The method of claim 29 wherein the cancer is a solid tumor, a sarcoma, fibrosarcoma, osteoma, melanoma, retinoblastoma, rhabdomyosarcoma, glioblastoma, neuroblastoma, teratocarcinoma, an hematopoietic malignancy, malignant ascites, Kaposi's sarcoma, Hodgkin's disease, lymphoma, myeloma, leukemia, hematopoietic cancers, malignancies.

31. The method of claim 29 wherein the cardiovascular disorder is acute myocardial infarction, acute coronary syndrome, chronic heart failure, myocardial infarction, atherosclerosis, viral myocarditis, cardiac allograft rejection, valvular heart diseases, vascular occlusion, carotid obstructive disease, regular narrow QRS tachycardia, renovascular hypertension, restrictive cardiomyopathy, or sepsis-associated cardiac dysfunction.

32. The method of claim 29 wherein the central nervous system disorder is meningococcal meningitis, Alzheimer's disease or Parkinson's disease.
33. The method of claim 29 wherein the immunological disorder is rheumatoid arthritis,  
5 asthma, allergic asthma, osteoarthritis, juvenile arthritis, juvenile rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, psoriasis, psoriatic arthritis, Crohn's Disease, ulcerative colitis, or inflammatory bowel disease.
34. The method of claim 29 wherein the ocular condition is ocular or macular edema, ocular  
10 neovascular disease, scleritis, radial keratotomy, uveitis, myopia, optic pits, chronic retinal detachment, post-laser treatment complications, conjunctivitis, Stargardt's disease, Eales disease, retinopathy, or macular degeneration.
35. The method of claim 29 wherein the diabetic condition is insulin-dependent diabetes  
15 mellitus glaucoma, diabetic retinopathy, diabetes, diabetes mellitus, insulin dependent diabetes mellitus, or microangiopathy.
36. A pharmaceutical composition comprising a compound of Formula (I) and a  
20 pharmaceutically acceptable carrier or excipient.
37. A compound of the formula:  
    (1R,2R,3S,4S)-3-(2-(4-sulfamoylphenylamino)furo[3,2-d]pyrimidin-4-  
ylamino)bicyclo[2.2.1]hept-5-ene-2-carboxamide;  
    (1R,2S)-2-(2-(4-sulfamoylphenylamino)furo[3,2-d]pyrimidin-4-  
25 ylamino)cyclopentanecarboxamide;  
    6-(4-(3-(aminomethyl)-4-methylpyrrolidin-1-yl)furo[3,2-d]pyrimidin-2-ylamino)-  
2,2-dimethyl-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-one;  
    (3-(4-(cyclopropylamino)furo[3,2-d]pyrimidin-2-ylamino)phenyl)methanol;  
    (3S,4S)-4-(aminomethyl)-1-(2-(3-methyl-1H-indazol-6-ylamino)furo[3,2-  
30 d]pyrimidin-4-yl)piperidin-3-ol;  
    (4-{4-[(4-aminotetrahydro-2H-thiopyrane 1,1-dioxide)-methyl]-piperidin-1-yl}-  
furo[3,2-d]pyrimidin-2-yl)-(3-methyl-1H-indazol-6-yl)-amine;  
    (6-(4-(cyclopropylamino)furo[3,2-d]pyrimidin-2-ylamino)-1H-indazol-3-  
yl)(morpholino)methanone;  
35      (diexo)-3-(2-(2,2-dimethyl-3-oxo-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-  
ylamino)furo[3,2-d]pyrimidin-4-ylamino)bicyclo[2.2.1]hept-5-ene-2-carboxamide;



(diexo)-3-(2-(2,2-dimethyl-3-oxo-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-ylamino)furo[3,2-d]pyrimidin-4-ylamino)bicyclo[2.2.1]heptane-2-carboxamide, Acetic Acid;

5 (diexo)-3-(2-(3,3-dimethyl-2-oxoindolin-6-ylamino)furo[3,2-d]pyrimidin-4-ylamino)bicyclo[2.2.1]hept-5-ene-2-carboxamide;

(diexo)-3-(2-(3-methyl-1H-indazol-6-ylamino)furo[3,2-d]pyrimidin-4-ylamino)bicyclo[2.2.1]hept-5-ene-2-carboxamide;

6-(4-(2,7-diazaspiro[4.5]decan-2-yl)furo[3,2-d]pyrimidin-2-ylamino)-2,2-dimethyl-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-one;

10 (R)-1-(2-(4-sulfamoylphenylamino)furo[3,2-d]pyrimidin-4-yl)pyrrolidine-2-carboxamide;

(R)-6-(4-(2,7-diazaspiro[4.5]decan-2-yl)furo[3,2-d]pyrimidin-2-ylamino)-2,2-dimethyl-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-one;

15 (R)-7-(4-(cyclopropylamino)furo[3,2-d]pyrimidin-2-ylamino)-3-methyl-3,4-dihydroquinolin-2(1H)-one;

(R)-N2-(3-methyl-1H-indazol-6-yl)-N4-(piperidin-3-yl)furo[3,2-d]pyrimidine-2,4-diamine;

(S)-1-(2-(4-sulfamoylphenylamino)furo[3,2-d]pyrimidin-4-yl)pyrrolidine-2-carboxamide;

20 (S)-1-(4-(4-(4-(3-aminopiperidin-1-yl)furo[3,2-d]pyrimidin-2-ylamino)phenyl)piperazin-1-yl)ethanone;

(S)-7-(4-(cyclopropylamino)furo[3,2-d]pyrimidin-2-ylamino)-3-methyl-3,4-dihydroquinolin-2(1H)-one;

25 (S)-N2-(3-methyl-1H-indazol-6-yl)-N4-(piperidin-3-yl)furo[3,2-d]pyrimidine-2,4-diamine;

(Z)-N'-hydroxy-1-(2-(3-methyl-1H-indazol-6-ylamino)furo[3,2-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboximidamide;

1-(2-(2,2-dimethyl-3-oxo-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-ylamino)furo[3,2-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-3-carboxamide;

30 1-(2-(2,2-dimethyl-3-oxo-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-ylamino)furo[3,2-d]pyrimidin-4-yl)-4-(2-hydroxyethyl)piperidine-4-carbonitrile;

1-(2-(4-sulfamoylphenylamino)furo[3,2-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxamide;

35 1-(2-(4-sulfamoylphenylamino)furo[3,2-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-3-carboxamide;

1-(4-(2-(4-(methylsulfonyl)phenylamino)furo[3,2-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl)ethanone;

1-(4-(4-(4-((1H-imidazol-2-yl)methylamino)furo[3,2-d]pyrimidin-2-ylamino)phenyl)piperazin-1-yl)ethanone;

1-(4-(4-(4-(3-((dimethylamino)methyl)-5,6-dihydroimidazo[1,5-a]pyrazin-7(8H)-yl)furo[3,2-d]pyrimidin-2-ylamino)phenyl)piperazin-1-yl)ethanone;

5 1-(4-(4-(4-(3-((dimethylamino)methyl)pyrrolidin-1-yl)furo[3,2-d]pyrimidin-2-ylamino)phenyl)piperazin-1-yl)ethanone;

1-(4-(4-(4-(3-(hydroxymethyl)-5,6-dihydroimidazo[1,5-a]pyrazin-7(8H)-yl)furo[3,2-d]pyrimidin-2-ylamino)phenyl)piperazin-1-yl)ethanone;

1-(4-(4-(4-(3-methyl-5,6-dihydroimidazo[1,5-a]pyrazin-7(8H)-yl)furo[3,2-  
10 d]pyrimidin-2-ylamino)phenyl)piperazin-1-yl)ethanone;

1-(4-(4-(4-(4-((dimethylamino)methyl)-4-methylpiperidin-1-yl)furo[3,2-d]pyrimidin-2-ylamino)phenyl)piperazin-1-yl)ethanone;

1-(4-(4-(4-(4-((dimethylamino)methyl)piperidin-1-yl)furo[3,2-d]pyrimidin-2-ylamino)phenyl)piperazin-1-yl)ethanone;

15 1-(4-(4-(4-(4-((methylamino)methyl)piperidin-1-yl)furo[3,2-d]pyrimidin-2-ylamino)phenyl)piperazin-1-yl)ethanone;

1-(4-(4-(4-(4-(2-hydroxy-2-methylpropyl)piperazin-1-yl)furo[3,2-d]pyrimidin-2-ylamino)phenyl)piperazin-1-yl)ethanone;

1-(4-(4-(4-(4-(aminomethyl)piperidin-1-yl)furo[3,2-d]pyrimidin-2-ylamino)phenyl)piperazin-1-yl)ethanone;

20 1-(4-(4-(4-(4-(pyridin-3-yl)piperazin-1-yl)furo[3,2-d]pyrimidin-2-ylamino)phenyl)piperazin-1-yl)ethanone;

1-(4-(4-(4-(4-hydroxy-4-(pyrrolidin-1-ylmethyl)piperidin-1-yl)furo[3,2-d]pyrimidin-2-ylamino)phenyl)piperazin-1-yl)ethanone;

25 1-(4-(4-(4-(5,6-dihydroimidazo[1,5-a]pyrazin-7(8H)-yl)furo[3,2-d]pyrimidin-2-ylamino)phenyl)piperazin-1-yl)ethanone;

1-(4-(4-(4-(cyclopropylamino)furo[3,2-d]pyrimidin-2-ylamino)phenyl)piperazin-1-yl)ethanone;

1-(6-(4-(4-(aminomethyl)piperidin-1-yl)furo[3,2-d]pyrimidin-2-ylamino)-5-methoxyindolin-1-yl)-2-(dimethylamino)ethanone;

30 1-(7-(4-(cyclopropylamino)furo[3,2-d]pyrimidin-2-ylamino)-4,5-dihydro-1H-benzo[d]azepin-3(2H)-yl)ethanone;

2-(4-(4-(cyclopropylamino)furo[3,2-d]pyrimidin-2-ylamino)phenyl)-2-methylpropanenitrile;

35 2-(4-(4-(cyclopropylamino)furo[3,2-d]pyrimidin-2-ylamino)phenyl)acetonitrile;

2-(4-(4-(isobutylamino)furo[3,2-d]pyrimidin-2-ylamino)phenyl)-2-methylpropanenitrile;

2,2-dimethyl-6-(4-((3-methyloxetan-3-yl)methylamino)furo[3,2-d]pyrimidin-2-ylamino)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-one;

2,2-dimethyl-6-(4-(1-methylcyclopropylamino)furo[3,2-d]pyrimidin-2-ylamino)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-one;

5 2,2-dimethyl-6-(4-(2,2,2-trifluoroethylamino)furo[3,2-d]pyrimidin-2-ylamino)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-one;

2,2-dimethyl-6-(4-(3-((methylamino)methyl)pyrrolidin-1-yl)furo[3,2-d]pyrimidin-2-ylamino)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-one;

10 2,2-dimethyl-6-(4-(4-((2-(methylsulfonyl)ethylamino)methyl)piperidin-1-yl)furo[3,2-d]pyrimidin-2-ylamino)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-one;

2,2-dimethyl-6-(4-(4-((3,3,3-trifluoropropylamino)methyl)piperidin-1-yl)furo[3,2-d]pyrimidin-2-ylamino)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-one;

2,2-dimethyl-6-(4-(4-((methylamino)methyl)piperidin-1-yl)furo[3,2-d]pyrimidin-2-ylamino)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-one;

15 2,2-dimethyl-6-(4-(4-((methylamino)methyl)piperidin-1-yl)furo[3,2-d]pyrimidin-2-ylamino)-2H-benzo[b][1,4]thiazin-3(4H)-one;

2,2-dimethyl-6-(4-(methylamino)furo[3,2-d]pyrimidin-2-ylamino)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-one;

20 4-(3-(aminomethyl)pyrrolidin-1-yl)-N-(1H-indazol-6-yl)furo[3,2-d]pyrimidin-2-amine;

2,2-dimethyl-6-(4-(piperidin-3-ylmethylamino)furo[3,2-d]pyrimidin-2-ylamino)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-one;

2,2-dimethyl-6-(4-(piperidin-4-ylmethylamino)furo[3,2-d]pyrimidin-2-ylamino)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-one;

25 2,2-dimethyl-6-(4-(tetrahydro-1H-pyrrolo[3,4-c]pyridin-5(6H,7H,7aH)-yl)furo[3,2-d]pyrimidin-2-ylamino)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-one;

2-methyl-2-(4-(4-(4-((methylamino)methyl)piperidin-1-yl)furo[3,2-d]pyrimidin-2-ylamino)phenyl)propanenitrile;

30 2-methyl-2-(4-(4-(propylamino)furo[3,2-d]pyrimidin-2-ylamino)phenyl)propanenitrile;

3-((1-(2-(1H-indazol-6-ylamino)furo[3,2-d]pyrimidin-4-yl)piperidin-4-yl)methyl)oxazolidin-2-one;

3-(2-(2,2-dimethyl-3-oxo-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-ylamino)furo[3,2-d]pyrimidin-4-ylamino)propanamide;

35 3-(4-(cyclopropylamino)furo[3,2-d]pyrimidin-2-ylamino)benzenesulfonamide;

3,3-dimethyl-6-(4-(2-methylcyclopropylamino)furo[3,2-d]pyrimidin-2-ylamino)indolin-2-one;

3,3-dimethyl-6-(4-(4-((2-(methylsulfonyl)ethylamino)methyl)piperidin-1-yl)furo[3,2-d]pyrimidin-2-ylamino)indolin-2-one;

3,3-dimethyl-6-(4-(4-((3,3,3-trifluoropropylamino)methyl)piperidin-1-yl)furo[3,2-d]pyrimidin-2-ylamino)indolin-2-one;

5 3,3-dimethyl-6-(4-(4-((methylamino)methyl)piperidin-1-yl)furo[3,2-d]pyrimidin-2-ylamino)indolin-2-one;

3,3-dimethyl-6-(4-(propylamino)furo[3,2-d]pyrimidin-2-ylamino)indolin-2-one;

3,3-dimethyl-7-(4-(propylamino)furo[3,2-d]pyrimidin-2-ylamino)-3,4-dihydroquinolin-2(1H)-one;

10 4-(1-benzylpyrrolidin-3-yl)-N-(1H-indazol-6-yl)furo[3,2-d]pyrimidin-2-amine;

4-(2-(2-aminoethyl)morpholino)-N-(1H-indazol-6-yl)furo[3,2-d]pyrimidin-2-amine;

4-(2-(aminomethyl)azetidin-1-yl)-N-(1H-indazol-6-yl)furo[3,2-d]pyrimidin-2-amine;

15 4-(3-(2-aminoethyl)piperidin-1-yl)-N-(1H-indazol-6-yl)furo[3,2-d]pyrimidin-2-amine;

4-(3-(2-aminoethyl)azetidin-1-yl)-N-(1H-indazol-6-yl)furo[3,2-d]pyrimidin-2-amine;

4-(3-(aminomethyl)-5,6-dihydroimidazo[1,5-a]pyrazin-7(8H)-yl)-N-(1H-indazol-6-yl)furo[3,2-d]pyrimidin-2-amine;

20 4-(3-(aminomethyl)piperidin-1-yl)-N-(1H-indazol-6-yl)furo[3,2-d]pyrimidin-2-amine;

4-(3-(aminomethyl)pyrrolidin-1-yl)-N-(3-methyl-1H-indazol-6-yl)furo[3,2-d]pyrimidin-2-amine;

25 4-(3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)-N-(1H-indazol-6-yl)furo[3,2-d]pyrimidin-2-amine;

4-(4-((2,2-difluoroethylamino)methyl)piperidin-1-yl)-N-(1H-indazol-6-yl)furo[3,2-d]pyrimidin-2-amine;

4-(4-((2,2-difluoroethylamino)methyl)piperidin-1-yl)-N-(1-methyl-1H-indazol-5-yl)furo[3,2-d]pyrimidin-2-amine;

30 4-(4-((2,2-difluoroethylamino)methyl)piperidin-1-yl)-N-(3-fluoro-4-morpholinophenyl)furo[3,2-d]pyrimidin-2-amine;

4-(4-((2,2-difluoroethylamino)methyl)piperidin-1-yl)-N-(3-methyl-1H-indazol-6-yl)furo[3,2-d]pyrimidin-2-amine;

35 4-(4-((2-fluoroethylamino)methyl)piperidin-1-yl)-N-(1H-indazol-6-yl)furo[3,2-d]pyrimidin-2-amine;

4-(4-(2,2-difluoroethylamino)azepan-1-yl)-N-(3-methyl-1H-indazol-6-yl)furo[3,2-d]pyrimidin-2-amine;

4-(4-(2-aminoethyl)piperidin-1-yl)-N-(3-methyl-1H-indazol-6-yl)furo[3,2-d]pyrimidin-2-amine;

5 4-(4-(3-aminopyrrolidin-1-yl)furo[3,2-d]pyrimidin-2-ylamino)benzenesulfonamide;

4-(4-(4-((2,2-difluoroethylamino)methyl)piperidin-1-yl)furo[3,2-d]pyrimidin-2-ylamino)-N-(3-methoxypropyl)benzenesulfonamide;

10 4-(4-(4-(aminomethyl)piperidin-1-yl)furo[3,2-d]pyrimidin-2-ylamino)benzenesulfonamide;

4-(4-(4-(aminomethyl)piperidin-1-yl)furo[3,2-d]pyrimidin-2-ylamino)-N-(3-methoxypropyl)benzenesulfonamide;

4-(4-(4-(hydroxymethyl)piperidin-1-yl)furo[3,2-d]pyrimidin-2-ylamino)benzenesulfonamide;

15 4-(4-(4-(methylsulfonyl)piperazin-1-yl)furo[3,2-d]pyrimidin-2-ylamino)benzenesulfonamide;

4-(4-(4-acetyl)piperazin-1-yl)furo[3,2-d]pyrimidin-2-ylamino)benzenesulfonamide;

20 4-(4-(aminomethyl)-4-fluoropiperidin-1-yl)-N-(1H-indazol-6-yl)furo[3,2-d]pyrimidin-2-amine;

4-(4-(aminomethyl)-4-methylpiperidin-1-yl)-N-(1H-indazol-6-yl)furo[3,2-d]pyrimidin-2-amine;

4-(4-(aminomethyl)-4-methylpiperidin-1-yl)-N-(3-methyl-1H-indazol-6-yl)furo[3,2-d]pyrimidin-2-amine;

25 4-(4-(aminomethyl)piperidin-1-yl)-N-(1H-indazol-6-yl)furo[3,2-d]pyrimidin-2-amine;

4-(4-(aminomethyl)piperidin-1-yl)-N-(1-methyl-1H-indazol-5-yl)furo[3,2-d]pyrimidin-2-amine;

30 4-(4-(aminomethyl)piperidin-1-yl)-N-(3-chloro-4-morpholinophenyl)furo[3,2-d]pyrimidin-2-amine;

N-(1H-indazol-6-yl)-4-(3-((methylamino)methyl)pyrrolidin-1-yl)furo[3,2-d]pyrimidin-2-amine;

4-(4-(aminomethyl)piperidin-1-yl)-N-(3-methyl-1H-indazol-6-yl)furo[3,2-d]pyrimidin-2-amine;

35 4-(4-(aminomethyl)piperidin-1-yl)-N-(4-(4-isopropylpiperazin-1-yl)-2-methoxyphenyl)furo[3,2-d]pyrimidin-2-amine;

4-(4-(aminomethyl)piperidin-1-yl)-N-(4-(piperazin-1-yl)phenyl)furo[3,2-d]pyrimidin-2-amine;

4-(4-(cyclobutylamino)furo[3,2-d]pyrimidin-2-ylamino)benzenesulfonamide 2,2,2-trifluoroacetate;

4-(4-(cyclobutylamino)furo[3,2-d]pyrimidin-2-ylamino)benzenesulfonamide;

4-(4-(cyclopropylamino)furo[3,2-d]pyrimidin-2-ylamino)benzenesulfonamide;

4-(4-(cyclopropylamino)furo[3,2-d]pyrimidin-2-ylamino)benzenesulfonamide bis(2,2,2-trifluoroacetate);

4-(4-(cyclopropylamino)furo[3,2-d]pyrimidin-2-ylamino)benzonitrile;

4-(4-(cyclopropylamino)furo[3,2-d]pyrimidin-2-ylamino)-N-(3-methoxypropyl)benzamide;

4-(4-(cyclopropylamino)furo[3,2-d]pyrimidin-2-ylamino)-N-(3-methoxypropyl)benzenesulfonamide;

4-(4-(cyclopropylamino)furo[3,2-d]pyrimidin-2-ylamino)-N-(pyridin-2-yl)benzenesulfonamide;

N-(4-(4-(4-((2,2-difluoroethylamino)methyl)piperidin-1-yl)furo[3,2-d]pyrimidin-2-ylamino)phenyl)-N-methylacetamide;

4-(4-(cyclopropylamino)furo[3,2-d]pyrimidin-2-ylamino)-N-propylbenzamide;

4-(4-aminoazepan-1-yl)-N-(1H-indazol-6-yl)furo[3,2-d]pyrimidin-2-amine;

4-(4-aminoazepan-1-yl)-N-(3-methyl-1H-indazol-6-yl)furo[3,2-d]pyrimidin-2-amine;

4-(6,7-dihydro-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-5(4H)-yl)-N-(3-methyl-1H-indazol-6-yl)furo[3,2-d]pyrimidin-2-amine;

4-(aminomethyl)-1-(2-(3-methyl-1H-indazol-6-ylamino)furo[3,2-d]pyrimidin-4-yl)piperidin-4-ol;

4-(azetidin-1-yl)-N-(3-methyl-1H-indazol-6-yl)furo[3,2-d]pyrimidin-2-amine;

4-cyclobutoxy-N-(3-methyl-1H-indazol-6-yl)furo[3,2-d]pyrimidin-2-amine;

4-tert-butyl-N-(1-(2-(5-(morpholine-4-carbonyl)pyridin-2-ylamino)furo[3,2-d]pyrimidin-4-yl)piperidin-3-yl)benzamide bis(2,2,2-trifluoroacetate);

5-(4-(cyclopropylamino)furo[3,2-d]pyrimidin-2-ylamino)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-one;

5-(4-(cyclopropylamino)furo[3,2-d]pyrimidin-2-ylamino)-2,3-dihydro-1H-inden-1-one;

5-(4-(cyclopropylamino)furo[3,2-d]pyrimidin-2-ylamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-one;

6-(4-((3S,4S)-4-(aminomethyl)-3-hydroxypiperidin-1-yl)furo[3,2-d]pyrimidin-2-ylamino)-2,2-dimethyl-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-one;

6-(4-((3S,4S)-4-amino-3-hydroxyazepan-1-yl)furo[3,2-d]pyrimidin-2-ylamino)-  
2,2-dimethyl-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-one;

6-(4-(1-(hydroxymethyl)cyclopropylamino)furo[3,2-d]pyrimidin-2-ylamino)-2,2-  
dimethyl-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-one;

5 6-(4-(1,7-diazaspiro[3.5]nonan-7-yl)furo[3,2-d]pyrimidin-2-ylamino)-2,2-  
dimethyl-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-one;

6-(4-(2,2-difluoroethylamino)furo[3,2-d]pyrimidin-2-ylamino)-2,2-dimethyl-2H-  
benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-one;

10 6-(4-(2,2-difluoroethylamino)furo[3,2-d]pyrimidin-2-ylamino)-3,3-  
dimethylindolin-2-one;

6-(4-(2,7-diazaspiro[4.4]nonan-2-yl)furo[3,2-d]pyrimidin-2-ylamino)-2,2-  
dimethyl-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-one;

6-(4-(2,8-diazaspiro[4.5]decan-8-yl)furo[3,2-d]pyrimidin-2-ylamino)-2,2-  
dimethyl-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-one;

15 6-(4-(2,8-diazaspiro[4.5]decan-8-yl)furo[3,2-d]pyrimidin-2-ylamino)-3,3-  
dimethylindolin-2-one;

6-(4-(2,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-yl)furo[3,2-d]pyrimidin-2-ylamino)-2,2-  
dimethyl-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-one;

20 6-(4-(2,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-yl)furo[3,2-d]pyrimidin-2-ylamino)-3,3-  
dimethylindolin-2-one;

6-(4-(3-((2,2-difluoroethylamino)methyl)pyrrolidin-1-yl)furo[3,2-d]pyrimidin-2-  
ylamino)-3,3-dimethylindolin-2-one;

6-(4-(3-(aminomethyl)-3-methylpyrrolidin-1-yl)furo[3,2-d]pyrimidin-2-ylamino)-  
2,2-dimethyl-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-one;

25 6-(4-(3-(hydroxymethyl)pyrrolidin-1-yl)furo[3,2-d]pyrimidin-2-ylamino)-2,2-  
dimethyl-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-one;

6-(4-(3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)furo[3,2-d]pyrimidin-2-ylamino)-2,2-  
dimethyl-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-one;

30 6-(4-(3,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-yl)furo[3,2-d]pyrimidin-2-ylamino)-2,2-  
dimethyl-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-one;

6-(4-(3-hydroxypiperidin-1-yl)furo[3,2-d]pyrimidin-2-ylamino)-2,2-dimethyl-  
2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-one;

6-(4-(4-((2,2-difluoroethylamino)methyl)-4-methylpiperidin-1-yl)furo[3,2-  
d]pyrimidin-2-ylamino)-2,2-dimethyl-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-one;

35 6-(4-(4-((2,2-difluoroethylamino)methyl)piperidin-1-yl)furo[3,2-d]pyrimidin-2-  
ylamino)-2,2-dimethyl-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-one;

6-(4-(4-((2,2-difluoroethylamino)methyl)piperidin-1-yl)furo[3,2-d]pyrimidin-2-ylamino)-3,3-dimethylindolin-2-one;

6-(4-(4-((2,2-difluoroethylamino)methyl)piperidin-1-yl)furo[3,2-d]pyrimidin-2-ylamino)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-one;

5 6-(4-(4-((2,2-difluoroethylamino)methyl)piperidin-1-yl)furo[3,2-d]pyrimidin-2-ylamino)-2,2-difluoro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-one;

6-(4-(4-((2,2-difluoroethylamino)methyl)piperidin-1-yl)furo[3,2-d]pyrimidin-2-ylamino)-2,2-dimethyl-2H-benzo[b][1,4]thiazin-3(4H)-one;

10 6-(4-(4-((2-fluoroethylamino)methyl)piperidin-1-yl)furo[3,2-d]pyrimidin-2-ylamino)-2,2-dimethyl-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-one;

6-(4-(4-((2-fluoroethylamino)methyl)piperidin-1-yl)furo[3,2-d]pyrimidin-2-ylamino)-3,3-dimethylindolin-2-one;

6-(4-(4-(1-(2,2-difluoroethylamino)ethyl)piperidin-1-yl)furo[3,2-d]pyrimidin-2-ylamino)-2,2-dimethyl-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-one;

15 6-(4-(4-(1-(2,2-difluoroethylamino)ethyl)piperidin-1-yl)furo[3,2-d]pyrimidin-2-ylamino)-3,3-dimethylindolin-2-one;

6-(4-(4-(1-aminoethyl)piperidin-1-yl)furo[3,2-d]pyrimidin-2-ylamino)-2,2-dimethyl-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-one;

20 6-(4-(4-(2-hydroxyethyl)piperidin-1-yl)furo[3,2-d]pyrimidin-2-ylamino)-2,2-dimethyl-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-one;

6-(4-(4-(aminomethyl)-4-(2-hydroxyethyl)piperidin-1-yl)furo[3,2-d]pyrimidin-2-ylamino)-2,2-dimethyl-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-one;

6-(4-(4-(aminomethyl)-4-(cyclopropylmethyl)piperidin-1-yl)furo[3,2-d]pyrimidin-2-ylamino)-2,2-dimethyl-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-one;

25 6-(4-(4-(aminomethyl)-4-(hydroxymethyl)piperidin-1-yl)furo[3,2-d]pyrimidin-2-ylamino)-2,2-dimethyl-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-one;

6-(4-(4-(aminomethyl)-4-ethylpiperidin-1-yl)furo[3,2-d]pyrimidin-2-ylamino)-2,2-dimethyl-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-one;

30 6-(4-(4-(aminomethyl)-4-hydroxypiperidin-1-yl)furo[3,2-d]pyrimidin-2-ylamino)-2,2-dimethyl-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-one;

6-(4-(4-(aminomethyl)-4-hydroxypiperidin-1-yl)furo[3,2-d]pyrimidin-2-ylamino)-3,3-dimethylindolin-2-one;

6-(4-(4-(aminomethyl)-4-methoxypiperidin-1-yl)furo[3,2-d]pyrimidin-2-ylamino)-2,2-dimethyl-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-one;

35 6-(4-(4-(aminomethyl)-4-methylpiperidin-1-yl)furo[3,2-d]pyrimidin-2-ylamino)-3,3-dimethylindolin-2-one;



6-(4-(4-(aminomethyl)-4-methylpiperidin-1-yl)furo[3,2-d]pyrimidin-2-ylamino)-  
2,2-dimethyl-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-one;

6-(4-(4-(aminomethyl)piperidin-1-yl)furo[3,2-d]pyrimidin-2-ylamino)-3,4-  
dihydroquinolin-2(1H)-one;

5 6-(4-(4-(aminomethyl)piperidin-1-yl)furo[3,2-d]pyrimidin-2-ylamino)-2,2-  
dimethyl-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-one;

6-(4-(4,4-bis(aminomethyl)piperidin-1-yl)furo[3,2-d]pyrimidin-2-ylamino)-2,2-  
dimethyl-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-one;

10 6-(4-(4-aminoazepan-1-yl)furo[3,2-d]pyrimidin-2-ylamino)-2,2-dimethyl-2H-  
benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-one;

6-(4-(4-aminoazepan-1-yl)furo[3,2-d]pyrimidin-2-ylamino)-3,3-dimethylindolin-  
2-one;

6-(4-(4-hydroxy-4-(hydroxymethyl)piperidin-1-yl)furo[3,2-d]pyrimidin-2-  
ylamino)-2,2-dimethyl-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-one;

15 6-(4-(4-hydroxy-4-methylpiperidin-1-yl)furo[3,2-d]pyrimidin-2-ylamino)-2,2-  
dimethyl-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-one;

6-(4-(4-hydroxypiperidin-1-yl)furo[3,2-d]pyrimidin-2-ylamino)-2,2-dimethyl-  
2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-one;

20 6-(4-(cyclobutylamino)furo[3,2-d]pyrimidin-2-ylamino)-2,2-dimethyl-2H-  
benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-one;

6-(4-(cyclobutylamino)furo[3,2-d]pyrimidin-2-ylamino)-2H-  
benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-one;

6-(4-(cyclobutylamino)furo[3,2-d]pyrimidin-2-ylamino)-3,3-dimethylindolin-2-  
one;

25 6-(4-(cyclobutylamino)furo[3,2-d]pyrimidin-2-ylamino)-3,4-dihydroquinolin-  
2(1H)-one;

6-(4-(cyclopropylamino)furo[3,2-d]pyrimidin-2-ylamino)-1H-indazole-3-  
carbonitrile;

30 6-(4-(cyclopropylamino)furo[3,2-d]pyrimidin-2-ylamino)-2,2-difluoro-2H-  
benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-one;

6-(4-(cyclopropylamino)furo[3,2-d]pyrimidin-2-ylamino)-2,2-dimethyl-2H-  
benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-one;

6-(4-(cyclopropylamino)furo[3,2-d]pyrimidin-2-ylamino)-2,2-dimethyl-2H-  
benzo[b][1,4]thiazin-3(4H)-one;

35 6-(4-(cyclopropylamino)furo[3,2-d]pyrimidin-2-ylamino)-2H-  
benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-one;

6-(4-(cyclopropylamino)furo[3,2-d]pyrimidin-2-ylamino)-2H-benzo[b][1,4]thiazin-3(4H)-one;

6-(4-(cyclopropylamino)furo[3,2-d]pyrimidin-2-ylamino)-2H-pyrido[3,2-b][1,4]oxazin-3(4H)-one;

5 6-(4-(cyclopropylamino)furo[3,2-d]pyrimidin-2-ylamino)-3,3-dimethylindolin-2-one;

6-(4-(cyclopropylamino)furo[3,2-d]pyrimidin-2-ylamino)-3,4-dihydroquinolin-2(1H)-one;

6-(4-(cyclopropylamino)furo[3,2-d]pyrimidin-2-ylamino)-4-methyl-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-one;

10 6-(4-(cyclopropylamino)furo[3,2-d]pyrimidin-2-ylamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-one;

6-(4-(cyclopropylamino)furo[3,2-d]pyrimidin-2-ylamino)indolin-2-one;

6-(4-(cyclopropylamino)furo[3,2-d]pyrimidin-2-ylamino)-N-(2-hydroxyethyl)-1H-indazole-3-carboxamide;

15 6-(4-(cyclopropylamino)furo[3,2-d]pyrimidin-2-ylamino)-N,N-dimethyl-1H-indazole-3-carboxamide;

6-(4-(cyclopropylethynyl)furo[3,2-d]pyrimidin-2-ylamino)-3,3-dimethylindolin-2-one;

20 6-(4-(cyclopropylmethylamino)furo[3,2-d]pyrimidin-2-ylamino)-2,2-dimethyl-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-one;

6-(4-(diethylamino)furo[3,2-d]pyrimidin-2-ylamino)-2,2-dimethyl-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-one;

6-(4-(ethylamino)furo[3,2-d]pyrimidin-2-ylamino)-2,2-dimethyl-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-one;

25 6-(4-(isobutylamino)furo[3,2-d]pyrimidin-2-ylamino)-3,3-dimethylindolin-2-one;

6-(4-(isopropylamino)furo[3,2-d]pyrimidin-2-ylamino)-2,2-dimethyl-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-one;

6-(4-(piperidin-4-ylmethylamino)furo[3,2-d]pyrimidin-2-ylamino)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-one;

30 6-(4-(piperidin-4-ylmethylamino)furo[3,2-d]pyrimidin-2-ylamino)-3,4-dihydroquinolin-2(1H)-one;

6-(4-(tert-butylamino)furo[3,2-d]pyrimidin-2-ylamino)-2,2-dimethyl-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-one;

35 6-(4-cyclopropylamino-furo[3,2-d]pyrimidin-2-ylamino)-1,1-dioxo-1,2-dihydro-1 $\lambda$ 6\*-benzo[d]isothiazol-3-one;

6,6'-(furo[3,2-d]pyrimidine-2,4-diylbis(azanediyl))bis(2,2-dimethyl-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-one);

7-(4-(2,2-difluoroethylamino)furo[3,2-d]pyrimidin-2-ylamino)-3,4-dihydroquinolin-2(1H)-one;

5 7-(4-(4-((2,2-difluoroethylamino)methyl)piperidin-1-yl)furo[3,2-d]pyrimidin-2-ylamino)-3,4-dihydroquinolin-2(1H)-one;

7-(4-(4-((2,2-difluoroethylamino)methyl)piperidin-1-yl)furo[3,2-d]pyrimidin-2-ylamino)quinolin-2(1H)-one;

10 7-(4-(4-((2,2-difluoroethylamino)methyl)piperidin-1-yl)furo[3,2-d]pyrimidin-2-ylamino)-4-methylquinolin-2(1H)-one;

7-(4-(4-((2,2-difluoroethylamino)methyl)piperidin-1-yl)furo[3,2-d]pyrimidin-2-ylamino)-3,3-dimethyl-3,4-dihydroquinolin-2(1H)-one;

7-(4-(4-((2,2-difluoroethylamino)methyl)piperidin-1-yl)furo[3,2-d]pyrimidin-2-ylamino)-3-methylquinolin-2(1H)-one;

15 7-(4-(4-((2,2-difluoroethylamino)methyl)piperidin-1-yl)furo[3,2-d]pyrimidin-2-ylamino)-3-methyl-3,4-dihydroquinolin-2(1H)-one;

7-(4-(4-(aminomethyl)piperidin-1-yl)furo[3,2-d]pyrimidin-2-ylamino)-3,4-dihydroquinolin-2(1H)-one;

20 7-(4-(4-(aminomethyl)piperidin-1-yl)furo[3,2-d]pyrimidin-2-ylamino)quinolin-2(1H)-one;

7-(4-(4-(aminomethyl)piperidin-1-yl)furo[3,2-d]pyrimidin-2-ylamino)-4-methylquinolin-2(1H)-one;

7-(4-(cyclobutylamino)furo[3,2-d]pyrimidin-2-ylamino)-1H-benzo[d][1,3]oxazin-2(4H)-one;

25 7-(4-(cyclobutylamino)furo[3,2-d]pyrimidin-2-ylamino)-3,3-dimethyl-3,4-dihydroquinolin-2(1H)-one;

7-(4-(cyclobutylamino)furo[3,2-d]pyrimidin-2-ylamino)-3,4-dihydroquinolin-2(1H)-one;

30 7-(4-(cyclobutylamino)furo[3,2-d]pyrimidin-2-ylamino)-3-methyl-3,4-dihydroquinolin-2(1H)-one;

7-(4-(cyclopropylamino)furo[3,2-d]pyrimidin-2-ylamino)-2H-chromen-2-one;

7-(4-(cyclopropylamino)furo[3,2-d]pyrimidin-2-ylamino)-3-(hydroxymethyl)quinolin-2(1H)-one;

35 7-(4-(cyclopropylamino)furo[3,2-d]pyrimidin-2-ylamino)-3,3-dimethyl-3,4-dihydroquinolin-2(1H)-one;

7-(4-(cyclopropylamino)furo[3,2-d]pyrimidin-2-ylamino)-3,4-dihydroquinolin-2(1H)-one;

7-(4-(cyclopropylamino)furo[3,2-d]pyrimidin-2-ylamino)-3-methyl-3,4-dihydroquinolin-2(1H)-one;

7-(4-(cyclopropylamino)furo[3,2-d]pyrimidin-2-ylamino)-3-methylquinolin-2(1H)-one;

5 7-(4-(cyclopropylamino)furo[3,2-d]pyrimidin-2-ylamino)-4,5-dihydro-1H-benzo[b]azepin-2(3H)-one;

7-(4-(cyclopropylamino)furo[3,2-d]pyrimidin-2-ylamino)-4-methylquinolin-2(1H)-one;

7-(4-(cyclopropylamino)furo[3,2-d]pyrimidin-2-ylamino)quinolin-2(1H)-one;

10 7-(4-(isobutylamino)furo[3,2-d]pyrimidin-2-ylamino)-3,3-dimethyl-3,4-dihydroquinolin-2(1H)-one;

7-(4-(isobutylamino)furo[3,2-d]pyrimidin-2-ylamino)-3,4-dihydroquinolin-2(1H)-one;

7-(4-(propylamino)furo[3,2-d]pyrimidin-2-ylamino)-3,4-dihydroquinolin-2(1H)-one;

15 7-(4-cyclobutoxyfuro[3,2-d]pyrimidin-2-ylamino)-3,4-dihydroquinolin-2(1H)-one;

8-(4-(cyclopropylamino)furo[3,2-d]pyrimidin-2-ylamino)-4,5-dihydro-1H-benzo[b]azepin-2(3H)-one;

20 8-(4-(isobutylamino)furo[3,2-d]pyrimidin-2-ylamino)-4,5-dihydro-1H-benzo[b]azepin-2(3H)-one;

8-(4-cyclobutoxyfuro[3,2-d]pyrimidin-2-ylamino)-4,5-dihydro-1H-benzo[b]azepin-2(3H)-one;

ethyl 2-(1-(2-(1H-indazol-6-ylamino)furo[3,2-d]pyrimidin-4-yl)piperidin-4-yl)acetate;

25 6-(4-(4-(hydroxymethyl)-4-methylpiperidin-1-yl)furo[3,2-d]pyrimidin-2-ylamino)-2,2-dimethyl-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-one;

ethyl 2-(1-(2-(2,2-dimethyl-3-oxo-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-ylamino)furo[3,2-d]pyrimidin-4-yl)piperidin-4-yl)acetate;

30 ethyl 2-(1-(2-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-ylamino)furo[3,2-d]pyrimidin-4-yl)piperidin-4-yl)acetate;

ethyl 2-(1-(2-(3-chloro-4-morpholinophenylamino)furo[3,2-d]pyrimidin-4-yl)piperidin-4-yl)acetate;

ethyl 2-(1-(2-(3-oxo-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-ylamino)furo[3,2-d]pyrimidin-4-yl)piperidin-4-yl)acetate;

35 8-(4-(propylamino)furo[3,2-d]pyrimidin-2-ylamino)-4,5-dihydro-1H-benzo[b]azepin-2(3H)-one;

ethyl 2-(1-(2-(4-(4-acetyl)piperazin-1-yl)phenylamino)furo[3,2-d]pyrimidin-4-yl)piperidin-4-yl)acetate;

ethyl 2-(1-(2-(4-(N-methylacetamido)phenylamino)furo[3,2-d]pyrimidin-4-yl)piperidin-4-yl)acetate;

5 ethyl 2-(1-(2-(4-(piperazin-1-yl)phenylamino)furo[3,2-d]pyrimidin-4-yl)piperidin-4-yl)acetate;

ethyl 2-(1-(2-(4-butylamidophenylamino)furo[3,2-d]pyrimidin-4-yl)piperidin-4-yl)acetate;

N-((1-(2-(4-sulfamoyl)phenylamino)furo[3,2-d]pyrimidin-4-yl)piperidin-4-yl)methyl)acetamide;

10 N-(1H-indazol-6-yl)-4-(3-((methylamino)methyl)-5,6-dihydroimidazo[1,5-a]pyrazin-7(8H)-yl)furo[3,2-d]pyrimidin-2-amine;

N-(1H-indazol-6-yl)-4-(3-((methylamino)methyl)piperidin-1-yl)furo[3,2-d]pyrimidin-2-amine;

15 N-(1H-indazol-6-yl)-4-(4-(((3-methyloxetan-3-yl)methylamino)methyl)piperidin-1-yl)furo[3,2-d]pyrimidin-2-amine;

N-(1H-indazol-6-yl)-4-(4-((2-(methylsulfonyl)ethylamino)methyl)piperidin-1-yl)furo[3,2-d]pyrimidin-2-amine;

N-(1H-indazol-6-yl)-4-(4-((2,2-trifluoroethylamino)methyl)piperidin-1-yl)furo[3,2-d]pyrimidin-2-amine;

20 N-(1H-indazol-6-yl)-4-(4-((methylamino)methyl)piperidin-1-yl)furo[3,2-d]pyrimidin-2-amine;

N-(1H-indazol-6-yl)-4-(4-((oxetan-3-ylamino)methyl)piperidin-1-yl)furo[3,2-d]pyrimidin-2-amine;

25 N-(1H-indazol-6-yl)-4-(piperazin-1-yl)furo[3,2-d]pyrimidin-2-amine;

N-(1-methyl-1H-indazol-5-yl)-4-(2,8-diazaspiro[4.5]decan-8-yl)furo[3,2-d]pyrimidin-2-amine;

N-(1-methyl-1H-indazol-5-yl)-4-(2,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-yl)furo[3,2-d]pyrimidin-2-amine;

30 N-(1-methyl-1H-indazol-5-yl)-4-(4-((methylamino)methyl)piperidin-1-yl)furo[3,2-d]pyrimidin-2-amine;

N-(3-(4-(cyclopropylamino)furo[3,2-d]pyrimidin-2-ylamino)phenyl)acetamide;

N-(3-chloro-4-morpholinophenyl)-4-(2,8-diazaspiro[4.5]decan-8-yl)furo[3,2-d]pyrimidin-2-amine;

35 N-(3-chloro-4-morpholinophenyl)-4-(2,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-yl)furo[3,2-d]pyrimidin-2-amine;

N-(3-chloro-4-morpholinophenyl)-4-(4-((2,2-difluoroethylamino)methyl)piperidin-1-yl)furo[3,2-d]pyrimidin-2-amine;

N-(3-methoxy-4-morpholinophenyl)-4-(2,8-diazaspiro[4.5]decan-8-yl)furo[3,2-d]pyrimidin-2-amine;

5 N-(3-methoxy-4-morpholinophenyl)-4-(2,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-yl)furo[3,2-d]pyrimidin-2-amine;

N-(3-methoxypropyl)-4-(4-(4-((methylamino)methyl)piperidin-1-yl)furo[3,2-d]pyrimidin-2-ylamino)benzenesulfonamide;

10 N-(3-methyl-1H-indazol-6-yl)-4-(1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-yl)furo[3,2-d]pyrimidin-2-amine;

N-(3-methyl-1H-indazol-6-yl)-4-(2,8-diazaspiro[4.5]decan-8-yl)furo[3,2-d]pyrimidin-2-amine;

N-(3-methyl-1H-indazol-6-yl)-4-(2,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-yl)furo[3,2-d]pyrimidin-2-amine;

15 6-(4-(3-hydroxypyrrolidin-1-yl)furo[3,2-d]pyrimidin-2-ylamino)-2,2-dimethyl-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-one;

N-(3-methyl-1H-indazol-6-yl)-4-(4-((2-(methylsulfonyl)ethylamino)methyl)piperidin-1-yl)furo[3,2-d]pyrimidin-2-amine;

20 N-(3-methyl-1H-indazol-6-yl)-4-(4-((3,3,3-trifluoropropylamino)methyl)piperidin-1-yl)furo[3,2-d]pyrimidin-2-amine;

N-(3-methyl-1H-indazol-6-yl)-4-(4-((methylamino)methyl)piperidin-1-yl)furo[3,2-d]pyrimidin-2-amine;

N-(3-methyl-1H-indazol-6-yl)-4-(4-((tetrahydro-2H-pyran-4-ylamino)methyl)piperidin-1-yl)furo[3,2-d]pyrimidin-2-amine;

25 N-(3-methyl-4-morpholinophenyl)-4-(2,8-diazaspiro[4.5]decan-8-yl)furo[3,2-d]pyrimidin-2-amine;

N-(3-methyl-4-morpholinophenyl)-4-(2,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-yl)furo[3,2-d]pyrimidin-2-amine;

30 N-(4-(4-(1H-indazol-6-ylamino)furo[3,2-d]pyrimidin-2-ylamino)phenyl)butyramide;

N-(4-(4-(3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)furo[3,2-d]pyrimidin-2-ylamino)phenyl)-N-methylacetamide;

N-(4-(4-(4-(aminomethyl)piperidin-1-yl)furo[3,2-d]pyrimidin-2-ylamino)phenyl)butyramide;

35 N-(4-(4-(4-(aminomethyl)piperidin-1-yl)furo[3,2-d]pyrimidin-2-ylamino)phenyl)-N-methylacetamide;

N-(4-(4-(cyclobutylamino)furo[3,2-d]pyrimidin-2-ylamino)phenyl)butyramide;

N-(4-(4-(cyclobutylamino)furo[3,2-d]pyrimidin-2-ylamino)phenyl)-N-methylacetamide;

N-(4-(4-(cyclopropylamino)furo[3,2-d]pyrimidin-2-ylamino)-2-methoxyphenyl)-2-morpholinoacetamide;

5 N-(4-(4-(cyclopropylamino)furo[3,2-d]pyrimidin-2-ylamino)phenyl)-N-methylacetamide;

N-(4-(4-(piperidin-4-ylmethylamino)furo[3,2-d]pyrimidin-2-ylamino)phenyl)butyramide;

10 N<sup>4</sup>-cyclopropyl-N<sup>2</sup>-(1,1-dioxo-2,3-dihydro-1H-1λ<sup>6</sup>-benzo[d]isothiazol-6-yl)-uro[3,2-d]pyrimidine-2,4-diamine;

N<sup>4</sup>-cyclopropyl-N<sup>2</sup>-(2,2-dioxo-2,3-dihydro-1H-2λ<sup>6</sup>-benzo[c]thiophen-5-yl)-furo[3,2-d]pyrimidine-2,4-diamine;

N<sup>2</sup>-(1H-benzo[d]imidazol-6-yl)-N<sup>4</sup>-cyclopropylfuro[3,2-d]pyrimidine-2,4-diamine;

15 N<sup>2</sup>-(1H-indazol-6-yl)-N<sup>4</sup>-(2,2,2-trifluoroethyl)furo[3,2-d]pyrimidine-2,4-diamine;

N<sup>2</sup>-(1H-indazol-6-yl)-N<sup>4</sup>-(piperidin-4-ylmethyl)furo[3,2-d]pyrimidine-2,4-diamine;

20 N<sup>2</sup>-(3-chloro-4-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl)-N<sup>4</sup>-cyclopropylfuro[3,2-d]pyrimidine-2,4-diamine;

N<sup>2</sup>-(3-chloro-4-isopropoxyphenyl)-N<sup>4</sup>-cyclopropylfuro[3,2-d]pyrimidine-2,4-diamine;

N<sup>2</sup>-(3-chloro-4-morpholinophenyl)-N<sup>4</sup>-(2,2,2-trifluoroethyl)furo[3,2-d]pyrimidine-2,4-diamine;

25 N<sup>2</sup>-(3-chloro-4-morpholinophenyl)-N<sup>4</sup>-(piperidin-4-ylmethyl)furo[3,2-d]pyrimidine-2,4-diamine;

N<sup>2</sup>-(3-chloro-4-morpholinophenyl)-N<sup>4</sup>-cyclobutylfuro[3,2-d]pyrimidine-2,4-diamine;

30 N<sup>2</sup>-(3-chloro-4-morpholinophenyl)-N<sup>4</sup>-cyclopropylfuro[3,2-d]pyrimidine-2,4-diamine;

N<sup>2</sup>-(3-methyl-1H-indazol-6-yl)-N<sup>4</sup>-(4,5,6,7-tetrahydro-1H-indazol-6-yl)furo[3,2-d]pyrimidine-2,4-diamine;

N<sup>2</sup>-(3-methyl-1H-indazol-6-yl)-N<sup>4</sup>-(oxetan-3-yl)furo[3,2-d]pyrimidine-2,4-diamine;

35 N<sup>2</sup>-(3-methyl-1H-indazol-6-yl)-N<sup>4</sup>-(pyridin-3-ylmethyl)furo[3,2-d]pyrimidine-2,4-diamine;

N<sup>2</sup>-(3-methyl-1H-indazol-6-yl)-N<sup>4</sup>-propylfuro[3,2-d]pyrimidine-2,4-diamine;

N2-(4-(1H-imidazol-1-yl)phenyl)-N4-cyclopropylfuro[3,2-d]pyrimidine-2,4-diamine;

N2-(4-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)-N4-cyclopropylfuro[3,2-d]pyrimidine-2,4-diamine;

5 N2-(benzo[d]isoxazol-6-yl)-N4-cyclopropylfuro[3,2-d]pyrimidine-2,4-diamine;

1-(2-(2,2-dimethyl-3-oxo-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-ylamino)furo[3,2-d]pyrimidin-4-yl)pyrrolidine-3-carboxamide;

N2-(benzo[d]oxazol-6-yl)-N4-cyclopropylfuro[3,2-d]pyrimidine-2,4-diamine;

N4-((1R,3S)-3-aminocyclopentyl)-N2-(3-methyl-1H-indazol-6-yl)furo[3,2-

10 d]pyrimidine-2,4-diamine;

N4-((1R,4R)-4-aminocyclohexyl)-N2-(3-methyl-1H-indazol-6-yl)furo[3,2-d]pyrimidine-2,4-diamine;

N4-((1S,3R)-3-aminocyclopentyl)-N2-(3-methyl-1H-indazol-6-yl)furo[3,2-d]pyrimidine-2,4-diamine;

15 N4-(2,2-difluoroethyl)-N2-(3-methyl-1H-indazol-6-yl)furo[3,2-d]pyrimidine-2,4-diamine;

6-(4-(cyclopropylamino)furo[3,2-d]pyrimidin-2-ylamino)-2,2-dimethyl-2H-pyrido[3,2-b][1,4]oxazin-3(4H)-one;

N4-(3,3-difluorocyclobutyl)-N2-(3-methyl-1H-indazol-6-yl)furo[3,2-

20 d]pyrimidine-2,4-diamine;

N4-(3-amino-2,2-dimethylpropyl)-N2-(1H-indazol-6-yl)furo[3,2-d]pyrimidine-2,4-diamine;

N4-(3-aminopropyl)-N2-(1H-indazol-6-yl)furo[3,2-d]pyrimidine-2,4-diamine;

N4-(4-aminobutyl)-N2-(1H-indazol-6-yl)furo[3,2-d]pyrimidine-2,4-diamine;

25 N4-allyl-N2-(4-(methylsulfonyl)phenyl)furo[3,2-d]pyrimidine-2,4-diamine;

N4-allyl-N2-(quinolin-4-yl)furo[3,2-d]pyrimidine-2,4-diamine;

N4-allyl-N4-methyl-N2-(3-methyl-1H-indazol-6-yl)furo[3,2-d]pyrimidine-2,4-diamine;

N4-cyclobutyl-N2-(1H-indazol-6-yl)furo[3,2-d]pyrimidine-2,4-diamine;

30 N4-cyclobutyl-N2-(3-methyl-1H-indazol-6-yl)furo[3,2-d]pyrimidine-2,4-diamine;

N4-cyclobutyl-N2-(4-(piperazin-1-yl)phenyl)furo[3,2-d]pyrimidine-2,4-diamine;

N4-cyclopropyl-N2-(1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)furo[3,2-d]pyrimidine-2,4-diamine;

35 N4-cyclopropyl-N2-(1H-indazol-5-yl)furo[3,2-d]pyrimidine-2,4-diamine;

N4-cyclopropyl-N2-(1H-indazol-6-yl)furo[3,2-d]pyrimidine-2,4-diamine 2,2,2-trifluoroacetate;



N4-cyclopropyl-N2-(1H-indol-6-yl)furo[3,2-d]pyrimidine-2,4-diamine;  
N4-cyclopropyl-N2-(1-isopropyl-1H-indazol-5-yl)furo[3,2-d]pyrimidine-2,4-  
diamine;  
N4-cyclopropyl-N2-(1-methyl-1H-indazol-3-yl)furo[3,2-d]pyrimidine-2,4-  
5 diamine;  
N4-cyclopropyl-N2-(1-methyl-1H-indazol-5-yl)furo[3,2-d]pyrimidine-2,4-  
diamine;  
N4-cyclopropyl-N2-(1-methyl-1H-indazol-6-yl)furo[3,2-d]pyrimidine-2,4-  
diamine;  
10 N4-cyclopropyl-N2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)furo[3,2-d]pyrimidine-2,4-  
diamine;  
N4-cyclopropyl-N2-(2,2-dimethylchroman-6-yl)furo[3,2-d]pyrimidine-2,4-  
diamine;  
N4-cyclopropyl-N2-(2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-6-yl)furo[3,2-d]pyrimidine-  
15 2,4-diamine;  
N4-cyclopropyl-N2-(2-methyl-2H-indazol-6-yl)furo[3,2-d]pyrimidine-2,4-  
diamine;  
N4-cyclopropyl-N2-(2-methylbenzo[d]thiazol-6-yl)furo[3,2-d]pyrimidine-2,4-  
diamine;  
20 N4-cyclopropyl-N2-(2-methylquinolin-6-yl)furo[3,2-d]pyrimidine-2,4-diamine;  
N4-cyclopropyl-N2-(3-(pyridin-4-yl)-1H-indazol-6-yl)furo[3,2-d]pyrimidine-2,4-  
diamine;  
N4-cyclopropyl-N2-(3-(pyridin-4-yl)phenyl)furo[3,2-d]pyrimidine-2,4-diamine;  
N4-cyclopropyl-N2-(3-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylamino)-1H-indazol-6-  
25 yl)furo[3,2-d]pyrimidine-2,4-diamine;  
N4-cyclopropyl-N2-(3-fluoro-4-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl)furo[3,2-  
d]pyrimidine-2,4-diamine;  
N4-cyclopropyl-N2-(3-fluoro-4-isopropoxyphenyl)furo[3,2-d]pyrimidine-2,4-  
diamine;  
30 N4-cyclopropyl-N2-(3-methyl-1H-indazol-5-yl)furo[3,2-d]pyrimidine-2,4-  
diamine;  
N4-cyclopropyl-N2-(3-methyl-1H-indazol-6-yl)furo[3,2-d]pyrimidine-2,4-  
diamine;  
N4-cyclopropyl-N2-(3-morpholinophenyl)furo[3,2-d]pyrimidine-2,4-diamine;  
35 N4-cyclopropyl-N2-(4-(4-(methylsulfonyl)piperazin-1-yl)phenyl)furo[3,2-  
d]pyrimidine-2,4-diamine;

- N4-cyclopropyl-N2-(4-(morpholinomethyl)phenyl)furo[3,2-d]pyrimidine-2,4-diamine;
- N4-cyclopropyl-N2-(4-(piperazin-1-yl)phenyl)furo[3,2-d]pyrimidine-2,4-diamine;
- 5 N4-cyclopropyl-N2-(4-(pyridin-4-yl)phenyl)furo[3,2-d]pyrimidine-2,4-diamine;
- N4-cyclopropyl-N2-(4-(thiomorpholine 1,1 dioxide)phenyl)furo[3,2-d]pyrimidine-2,4-diamine;
- N4-cyclopropyl-N2-(4-fluoro-3-methyl-1H-indazol-6-yl)furo[3,2-d]pyrimidine-2,4-diamine;
- 10 N4-cyclopropyl-N2-(4-isopropoxy-3-methylphenyl)furo[3,2-d]pyrimidine-2,4-diamine;
- N4-cyclopropyl-N2-(4-isopropoxyphenyl)furo[3,2-d]pyrimidine-2,4-diamine;
- N4-cyclopropyl-N2-(4-methoxyphenyl)furo[3,2-d]pyrimidine-2,4-diamine;
- N4-cyclopropyl-N2-(4-methyl-1H-indazol-6-yl)furo[3,2-d]pyrimidine-2,4-diamine;
- 15 N4-cyclopropyl-N2-(4-morpholinophenyl)furo[3,2-d]pyrimidine-2,4-diamine;
- N4-cyclopropyl-N2-(5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naphthyridin-3-yl)furo[3,2-d]pyrimidine-2,4-diamine;
- N4-cyclopropyl-N2-(6-morpholinopyridin-3-yl)furo[3,2-d]pyrimidine-2,4-diamine;
- 20 N4-cyclopropyl-N2-(imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)furo[3,2-d]pyrimidine-2,4-diamine;
- N4-cyclopropyl-N2-(isoquinolin-1-yl)furo[3,2-d]pyrimidine-2,4-diamine;
- N4-cyclopropyl-N2-(isoquinolin-4-yl)furo[3,2-d]pyrimidine-2,4-diamine;
- 25 N4-cyclopropyl-N2-(quinolin-4-yl)furo[3,2-d]pyrimidine-2,4-diamine;
- N4-cyclopropyl-N4-methyl-N2-(3-methyl-1H-indazol-6-yl)furo[3,2-d]pyrimidine-2,4-diamine;
- N-cyclopropyl-6-(4-(cyclopropylamino)furo[3,2-d]pyrimidin-2-ylamino)-1H-indazole-3-carboxamide;
- 30 N-methyl-N-(4-(4-(piperidin-4-ylmethylamino)furo[3,2-d]pyrimidin-2-ylamino)phenyl)acetamide; or
- N-propyl-4-(4-(2,2,2-trifluoroethylamino)furo[3,2-d]pyrimidin-2-ylamino)benzamide;
- or a pharmaceutically acceptable salt thereof.
- 35
38. A pharmaceutical composition comprising any one of a compound of claim 37, and a pharmaceutically acceptable carrier or excipient.

# PCT

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

|                                                    |                                                                                               |                                                                                    |
|----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|
| Applicant's or agent's file reference<br>10695WOO1 | <b>FOR FURTHER ACTION</b> see Form PCT/ISA/220<br>as well as, where applicable, item 5 below. |                                                                                    |
| International application No.<br>PCT/US 11/55366   | International filing date ( <i>day/month/year</i> )<br>07 October 2011 (07.10.2011)           | (Earliest) Priority Date ( <i>day/month/year</i> )<br>08 October 2010 (08.10.2010) |
| Applicant<br>ABBOTT LABORATORIES                   |                                                                                               |                                                                                    |

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 2 sheets.

☒ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

### 1. Basis of the report

a. With regard to the **language**, the international search was carried out on the basis of:

☒ the international application in the language in which it was filed.

☐ a translation of the international application into \_\_\_\_\_ which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b)).

b. ☐ This international search report has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43.6bis(a)).

c. ☐ With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, see Box No. I.

2. ☐ **Certain claims were found unsearchable** (see Box No. II).

3. ☐ **Unity of invention is lacking** (see Box No. III).

4. With regard to the **title**,

☒ the text is approved as submitted by the applicant.

☐ the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the **abstract**,

☒ the text is approved as submitted by the applicant.

☐ the text has been established, according to Rule 38.2, by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority.

6. With regard to the **drawings**,

a. the figure of the **drawings** to be published with the abstract is Figure No. \_\_\_\_\_

☐ as suggested by the applicant.

☐ as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure.

☐ as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention.

b. ☐ none of the figures is to be published with the abstract.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 11/55366

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC(8) - A01N 43/54; C07D 239/42, 471/04 (2012.01)

USPC - 514/256; 514/257

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

USPC - 514/256; 514/257

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched  
USPC - 514/258.1; 514/385; 514/387; 514/394; 514/461; 514/464 (see search terms below)

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

USPTO-WEST - PGPB,USPT,USOC,EPAB,JPAB keywords: furopyrimidine, kinase inhibitors, FLK-1, KDR, VEGFR-2, PDGFR, protein kinase-mediated condition, treating, cancer, solid tumors, atherosclerosis, rheumatoid arthritis, macular edema, diabetic retinopathy, furopyridine, crystal structure, molecular modelling, amino acid residues, bind

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Relevant to claim No. |
|-----------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| Y         | WO 03/080064 A1 (HIRST et al.) 02 October 2003 (02.10.2003) pg 8, ln 1 - pg 14, ln 15; pg 18, ln 11-16, 24, 28, 30, 34-35; pg 19, ln 19-20; pg 36, ln 8-11; pg 37, ln 17-24; pg 68, ln 28-30, Ex 17                                                                                                                                                                                                                    | 1-36                  |
| Y         | WO 2005/010009 A1 (BETSCHMANN et al.) 03 February 2005 (03.02.2005) pg 2, ln 4 - pg 3, ln 31; pg 24, ln 9-15; pg 25, ln 30 - pg 26, ln 14; pg 28, ln 23 - pg 29, ln 14<br>This document can be viewed by entering the doc number at the following url:<br><a href="http://worldwide.espacenet.com/numberSearch?locale=en_EP">http://worldwide.espacenet.com/numberSearch?locale=en_EP</a>                              | 1-36                  |
| Y         | GANGJEE et al. Antiangiogenic and Antitumor Agents: Design, Synthesis, and Evaluation of Novel 2-Amino-4-(3-bromoanilino)-6-benzylsubstituted Pyrrolo[2,3-d]pyrimidines as Inhibitors of Receptor Tyrosine Kinases. Bioorganic & Medicinal Chemistry, 2003, Vol 11, pp 5155-5170; pg 5157 - pg 5158<br><a href="http://144.206.159.178/FT/115/201967/5118178.pdf">http://144.206.159.178/FT/115/201967/5118178.pdf</a> | 1-36                  |
| Y         | LAZAROVICI et al. Cross talk between the cardiovascular and nervous systems: neurotrophic effects of vascular endothelial growth factor (VEGF) and angiogenic effects of nerve growth factor (NGF)-implications in drug development. Curr Pharm Des, 2006, Vol 12(21), pp 2609-2622; Abstract only.<br><a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16842161">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16842161</a>           | 32                    |

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

## \* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&amp;" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

04 February 2012 (04.02.2012)

Date of mailing of the international search report

20 MAR 2012

Name and mailing address of the ISA/US

Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents

P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450

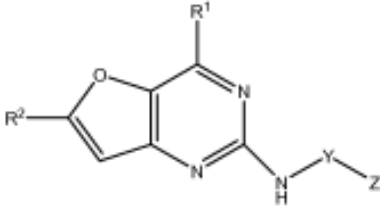
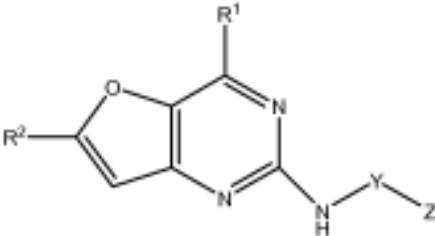
Facsimile No. 571-273-3201

Authorized officer:

Lee W. Young

PCT Helpdesk: 571-272-4300

PCT OSP: 571-272-7774

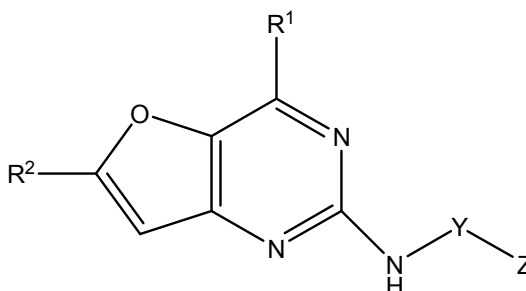
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |  |                                                                                                                        |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <div><div></div><div><div>SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO</div><div>DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES</div><div>TARJETA ARCHIVO TEMÁTICO</div></div></div> <div>PATENTE DE INVENCION ____ PCT <u>X</u> MODELO DE UTILIDAD ____ DISEÑO INDUSTRIAL ____</div>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |  |                                                                                                                        |
| <div>(21) No. de solicitud: (22) Fecha de solicitud: 08-05-13</div> <div>(51) Clasificación Internacional: A01N 43/54</div> <div>(71) Solicitante(s): <b>ABBVIE, INC.</b></div> <div>(72)Inventor(es):CALDERWOOD, David, J.; WILSON, Noel, S.; COX, Philip; HOEMANN, Michael, Z.; CLAPHAM, Bruce; MULLEN, Kelly, D.; VASUDEVAN, Anil; VILLAMIL, Clara I; LI, Bin y SOMAL, Gagandeep.</div> <div>(74) Apoderado: <b>ALICIA LLOREDA RICAURTE</b></div> <div><div><div>(30) Prioridad</div><div>(31) <b>No. Prioridad</b></div><div>(32) <b>Fecha</b></div><div>(33) <b>País</b></div></div><div><div>61/391,157</div><div>08-10-10</div><div>US</div></div><div><div>61/503,368</div><div>30-06-11</div><div>US</div></div></div> <div><div>(85) Fecha límite inicio fase nacional: 08-05-13</div><div>(86) Datos relativos a la presentación de la solíc. PCT</div><div>Fecha de presentación de la solicitud: 07-10-11</div><div>No. de solicitud: <b>PCT/US2011/055366</b></div></div> <div><div>(87) Publicación internacional:</div><div>Fecha: <b>12-04-12</b></div><div>No. Publicación: <b>WO 2012/048222 A1</b></div></div>                                                |  | <div></div> <div>Fórmula (I),</div> |
| <div>(54) Título: <b>COMPUESTOS DE FURO[3,2-d]PIRIMIDINA.</b></div> <div>(57) Resumen - Reivindicación(es):</div> <div><div><b>Resumen.-</b></div><div>Compuestos novedosos de fórmula (I)</div><div></div><div>Fórmula (I),</div><div>Sales, metabolitos con actividad biológica, prodrogas, racematos, enantiómeros, diastereómeros, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables de éstos, donde las variables son como se las define en la presente. Los compuestos de fórmula (I) son útiles como inhibidores de quinasas, por lo que han de resultar de utilidad para tratar determinadas afecciones y enfermedades, especialmente afecciones y enfermedades inflamatorias y afecciones y trastornos proliferativos, por ejemplo, cánceres.</div><div><b>Sector:</b> Industria farmacéutica, y en particular compuestos derivados de furo[3,2-d]pirimidina, y composiciones farmacéuticas de los mismos, que tienen actividad como inhibidores de quinasas y son útiles para el tratar afecciones y enfermedades inflamatorias y afecciones y trastornos proliferativos.</div></div> |  |                                                                                                                        |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |  |  |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|--|
| <div><div></div><div><div>SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO</div><div>DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES</div><div>TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS</div></div></div> <div>PATENTE DE INVENCION ____ PCT <u>X</u> MODELO DE UTILIDAD ____ DISEÑO INDUSTRIAL ____</div>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |  |  |
| <div>(21) No. de solicitud: (22) Fecha de solicitud: 08-05-13</div> <div>(51) Clasificación Internacional: A01N 43/54</div> <div>(71) Solicitante(s): <b>ABBVIE, INC.</b></div> <div>(72) Inventor (es): CALDERWOOD, David, J.; WILSON, Noel, S.; COX, Philip; HOEMANN, Michael, Z.; CLAPHAM, Bruce; MULLEN, Kelly, D.; VASUDEVAN, Anil; VILLAMIL, Clara I; LI, Bin y SOMAL, Gagandeep.</div> <div>(74) Apoderado: <b>ALICIA LLOREDA RICAURTE</b></div> <div><div><div>(30) Prioridad</div><div>(31) <b>No. Prioridad</b></div><div>(32) <b>Fecha</b></div><div>(33) <b>País</b></div></div><div><div>61/391,157</div><div>08-10-10</div><div>US</div></div><div><div>61/503,368</div><div>30-06-11</div><div>US</div></div></div> <div><div>(85) Fecha límite inicio fase nacional: 08-05-13</div><div>(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT</div><div>Fecha de presentación de la solicitud: 07-10-11</div><div>No. de solicitud: <b>PCT/US2011/055366</b></div></div> <div><div>(87) Publicación internacional</div><div>Fecha:<b>12-04-12</b></div><div>No. publicación: <b>WO 2012/048222 A1</b></div></div> |  |  |
| <div>(54) Título: <b>COMPUESTOS DE FURO[3,2-d]PIRIMIDINA.</b></div>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |  |  |

**TRADUCCIÓN CAPÍTULO  
REIVINDICATORIO COMO FUE  
ORIGINALMENTE PRESENTADO EN FASE  
INTERNACIONAL**

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto CARACTERIZADO PORQUE es de Fórmula (I)



Formula (I)

sales farmacéuticamente aceptables, metabolitos biológicamente activos, prodrogas, racematos, enantiómeros, diasterómeros, solvatos e hidratos del mismo donde

$R^1$  es  $N(R^a)(R^b)$ ,  $-CH(R^a)(R^b)$ ,  $-C(R^a)=CH(R^b)$ ,  $-C\equiv C(R^b)$ ,  $-OR^b$ ,  $-C(O)R^b$ ,  $-C(O)N(R^a)-R^b$ ,  $-N(R^a)C(O)-R^b$ , o  $-SR^b$ ; donde

$R^a$  es H,  $(C_1-C_6)$ alquilo opcionalmente sustituido,  $(C_2-C_6)$ alquenilo opcionalmente sustituido, o  $(C_2-C_6)$ alquinilo opcionalmente sustituido; y

$R^b$  es  $(C_1-C_6)$ alquilo opcionalmente sustituido,  $(C_2-C_6)$ alquenilo opcionalmente sustituido,  $(C_3-C_6)$ cicloalquilo opcionalmente sustituido,  $(C_1-C_6)$ alquileo opcionalmente sustituido- $(C_3-C_6)$ cicloalquilo opcionalmente sustituido,  $(C_5-C_{12})$ cicloalquilo saturado o parcialmente insaturado en puente opcionalmente sustituido,  $(C_6-C_{10})$ arilo opcionalmente sustituido,  $(C_2-C_{10})$ heterociclilo saturado o parcialmente insaturado en puente opcionalmente sustituido,  $(C_1-C_{10})$ heterociclilo saturado o parcialmente insaturado opcionalmente sustituido,  $(C_1-C_6)$ alquileo opcionalmente sustituido- $(C_1-C_{10})$ heterociclilo saturado o parcialmente insaturado opcionalmente sustituido,  $(C_1-C_{10})$ heteroarilo opcionalmente sustituido,  $(C_1-C_6)$ alquileo opcionalmente sustituido- $(C_1-C_{10})$ heteroarilo opcionalmente sustituido; o

$R^a$  y  $R^b$  juntos forman un anillo ( $C_3$ - $C_{12}$ )carbocíclico saturado o parcialmente insaturado opcionalmente sustituido, un anillo ( $C_2$ - $C_{10}$ )heterocíclico saturado o parcialmente insaturado opcionalmente sustituido, un anillo ( $C_1$ - $C_{10}$ )heteroarilo opcionalmente sustituido, un anillo ( $C_5$ - $C_{12}$ )espirocarbocíclico saturado o parcialmente insaturado opcionalmente sustituido, un anillo ( $C_5$ - $C_{10}$ )espiroheterocíclico saturado o parcialmente insaturado opcionalmente sustituido, un anillo ( $C_5$ - $C_{12}$ )carbocíclico saturado o parcialmente insaturado en puente opcionalmente sustituido o un anillo en puente heterocíclico ( $C_2$ - $C_{10}$ ) saturado o parcialmente insaturado opcionalmente sustituido;

$R^2$  es H, deuterio,  $-N(R^a)(R^b)$ , halo,  $-OR^a$ ,  $-SR^a$ ,  $-S(O)R^a$ ,  $-S(O)_2R^a$ ,  $-NO_2$ ,  $-C(O)OR^a$ ,  $-CN$ ,  $-C(O)N(R^a)(R^b)$ ,  $-N(R^a)C(O)(R^b)$ ,  $-C(O)R^a$ ,  $-N(R^a)S(O)_2$ ,  $-S(O)_2N(R^a)$ ,  $-CF_3$ ,  $-OCF_3$ , ( $C_1$ - $C_6$ )alquilo opcionalmente sustituido, ( $C_2$ - $C_6$ )alquenilo opcionalmente sustituido, o ( $C_2$ - $C_6$ )alquinilo opcionalmente sustituido;

Y es ( $C_6$ - $C_{10}$ )arileno opcionalmente sustituido, ( $C_1$ - $C_6$ )heterocicileno opcionalmente sustituido, o ( $C_1$ - $C_{10}$ )heteroarileno opcionalmente sustituido; y

Z es H, halógeno,  $-CN$ ,  $-C(O)N(R^c)(R^d)$ ,  $-C(O)R^d$ ,  $-N(R^c)(R^d)$ ,  $-N(R^c)C(O)(R^d)$ ,  $-OR^c$ ,  $-S(O)_2R^c$ ,  $-S(O)_2N(R^c)(R^d)$ , ( $C_1$ - $C_3$ )alquilo opcionalmente sustituido, ( $C_1$ - $C_3$ )alquileno opcionalmente sustituido-heterociclo opcionalmente sustituido, ( $C_3$ - $C_6$ )cicloalquilo opcionalmente sustituido, ( $C_6$ - $C_{10}$ )arilo opcionalmente sustituido, ( $C_1$ - $C_{10}$ )heteroarilo, heterociclo opcionalmente sustituido o ( $C_1$ - $C_3$ )alquilo opcionalmente sustituido-heterocililo opcionalmente sustituido;

donde  $R^c$  y  $R^d$  son en forma independiente H, ( $C_1$ - $C_6$ )alquilo opcionalmente sustituido, ( $C_3$ - $C_6$ )cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterociclo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido; o

$R^c$  y  $R^d$ , junto con el átomo al cual están unidos, pueden formar un anillo



cicloalquilo saturado opcionalmente sustituido o heterociclilo saturado opcionalmente sustituido.

2. El compuesto de la reivindicación 1 CARACTERIZADO PORQUE Y es benzo[*b*]azepinilo opcionalmente sustituido, benzo[*b*][1,4]oxazinilo opcionalmente sustituido, benzo[*b*][1,4]tiazinilo opcionalmente sustituido, benzo[*c*]tiofenilo opcionalmente sustituido, benzo[*d*]imidazolilo opcionalmente sustituido, benzo[*d*]isotiazolilo opcionalmente sustituido, benzo[*d*]isoxazolilo opcionalmente sustituido, benzo[*d*]oxazolilo opcionalmente sustituido, benzo[*d*]tiazolilo opcionalmente sustituido, cromanilo opcionalmente sustituido, cromenilo opcionalmente sustituido, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)cicloalquileo opcionalmente sustituido, dihidrobenzo[*b*]azepinilo opcionalmente sustituido, dihidrobenzo[*b*][1,4]dioxinilo opcionalmente sustituido, dihidroindenilo opcionalmente sustituido, dihidroisoquinolinilo opcionalmente sustituido, dihidroquinolinilo opcionalmente sustituido, imidazo[1,2-*a*]piridinilo opcionalmente sustituido, indazolilo opcionalmente sustituido, indolinilo opcionalmente sustituido, indolilo opcionalmente sustituido, isoindolinilo opcionalmente sustituido, isoquinolinilo opcionalmente sustituido, isotiazolilo opcionalmente sustituido, morfolina opcionalmente sustituida, naftaleno opcionalmente sustituido oxoindolinilo opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido, piperazinilo opcionalmente sustituido, piperidinilo opcionalmente sustituido, pirrolidinilo opcionalmente sustituido, pirazolilo opcionalmente sustituido, piridinilo opcionalmente sustituido, pirido[3,2-*b*][1,4]oxazinilo opcionalmente sustituido, pirido[3,2-*d*][1,4]oxazinilo opcionalmente sustituido, quinolinilo opcionalmente sustituido, tetrahidrofurano opcionalmente sustituido, tetrahidroindol opcionalmente sustituido, tetrahidroisoquinolinilo opcionalmente sustituido, tetrahidro-1,6-naftiridinilo opcionalmente sustituido, tetrahidroquinolinilo opcionalmente sustituido, tiomorfolinilo opcionalmente sustituido,

tetrahidropiranilo opcionalmente sustituido, tiazolilo opcionalmente sustituido, tiomorfolinilo opcionalmente sustituido o tropanilo opcionalmente sustituido.

3. El compuesto de la reivindicación 2 CARACTERIZADO PORQUE Y es benzo[*b*]azepinilo opcionalmente sustituido, benzo[*d*]imidazolilo opcionalmente sustituido, benzo[*b*][1,4]oxazinilo opcionalmente sustituido, benzo[*d*]isotiazolilo opcionalmente sustituido, benzo[*d*]oxazolilo opcionalmente sustituido, benzo[*b*][1,4]tiazinilo opcionalmente sustituido, benzo[*d*]tiazolilo opcionalmente sustituido, benzo[*c*]tiofenilo opcionalmente sustituido, cromanilo opcionalmente sustituido, cromenilo opcionalmente sustituido, dihidrobenzo[*b*]azepinilo opcionalmente sustituido, dihidrobenzo[*b*][1,4]dioxinilo opcionalmente sustituido, dihidroisoquinolinilo opcionalmente sustituido, dihidroquinolinilo opcionalmente sustituido, imidazo[1,2-*a*]piridinilo opcionalmente sustituido, indazolilo opcionalmente sustituido, indolinilo opcionalmente sustituido, isoquinolinilo opcionalmente sustituido, oxoindolinilo opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido, pirazolilo opcionalmente sustituido, piridinilo opcionalmente sustituido, pirido[3,2-*b*][1,4]oxazinilo opcionalmente sustituido, quinolinilo opcionalmente sustituido, tetrahidroisoquinolinilo opcionalmente sustituido, o tetrahidro-1,6-naftiridinilo opcionalmente sustituido.

4. El compuesto de la reivindicación 3 CARACTERIZADO PORQUE Z es H, -CN, -N(R<sup>c</sup>)(R<sup>d</sup>), -C(O)N(H)-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alquileo opcionalmente sustituido, -C(O)N(H)(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)ciloalquilo, -C(O)N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alquilo opcionalmente sustituido, -C(O)-morfolinilo, -N(H)morfolinilo, -N(H)C(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alquilo opcionalmente sustituido, -N(H)C(O)CH<sub>2</sub>-morfolinilo, -N(CH<sub>3</sub>)C(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alquilo opcionalmente sustituido, -O-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alquilo opcionalmente sustituido, -S(O)<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alquilo opcionalmente sustituido, -S(O)<sub>2</sub>-N(H)(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alquilo opcionalmente sustituido, -S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>2</sub>N(H)-piridinilo, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alquilo opcionalmente sustituido, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)ciloalquilo opcionalmente sustituido,

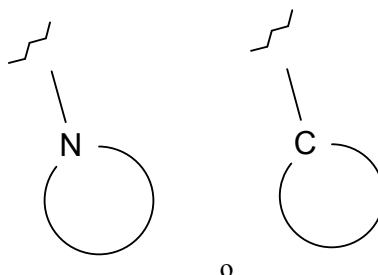
imidazolilo opcionalmente sustituido, morfolinilo opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido, piperazinilo opcionalmente sustituido, piridinilo opcionalmente sustituido, triazolilo opcionalmente sustituido, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alquileno opcionalmente sustituido-azetidinilo opcionalmente sustituido, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alquileno opcionalmente sustituido-indolinilo opcionalmente sustituido, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alquileno opcionalmente sustituido-isoindolinilo opcionalmente sustituido, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alquileno opcionalmente sustituido-morfolinilo opcionalmente sustituido, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alquileno opcionalmente sustituido-piperazinilo opcionalmente sustituido, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alquileno opcionalmente sustituido-piperidinilo opcionalmente sustituido, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alquileno opcionalmente sustituido-pirrolidinilo opcionalmente sustituido, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alquileno opcionalmente sustituido-tiomorfolinilo opcionalmente sustituido, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alquileno opcionalmente sustituido-tetrahidropiranilo opcionalmente sustituido, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alquileno opcionalmente sustituido-tetrahidrofuranilo opcionalmente sustituido, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alquileno opcionalmente sustituido-tetrahidroindolilo opcionalmente sustituido, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alquileno opcionalmente sustituido-tiomorfolinilo opcionalmente sustituido, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alquileno opcionalmente sustituido-tropanilo opcionalmente sustituido, azaindolilo opcionalmente sustituido, benzo(b)tienilo opcionalmente sustituido, benzo[b][1,4]oxazinilo opcionalmente sustituido, bencimidazolilo opcionalmente sustituido, benzofuranilo opcionalmente sustituido, benzoxazolilo opcionalmente sustituido, benzotiazolilo opcionalmente sustituido, benzotiadiazolilo opcionalmente sustituido, benzoxadiazolilo opcionalmente sustituido, furanilo opcionalmente sustituido, imidazolilo opcionalmente sustituido, imidazopiridinilo opcionalmente sustituido, indolilo opcionalmente sustituido, indazolilo opcionalmente sustituido, isoxazolilo opcionalmente sustituido, isotiazolilo opcionalmente sustituido, oxadiazolilo opcionalmente sustituido, oxazolilo opcionalmente sustituido, purinilo opcionalmente sustituido, piranilo opcionalmente

sustituido, pirazinilo opcionalmente sustituido, pirazolilo opcionalmente sustituido, piridazinilo opcionalmente sustituido, piridinilo opcionalmente sustituido, pirimidinilo opcionalmente sustituido, pirrolilo opcionalmente sustituido, pirrolo[2,3-*d*]pirimidinilo opcionalmente sustituido, pirazolo[3,4-*d*]pirimidinilo opcionalmente sustituido, quinolinilo opcionalmente sustituido, quinazolinilo opcionalmente sustituido, tetrahydroquinolinilo opcionalmente sustituido, triazolilo opcionalmente sustituido, tiazolilo opcionalmente sustituido, tetrazolilo opcionalmente sustituido, tiadiazolilo opcionalmente sustituido, o tienilo opcionalmente sustituido.

5. El compuesto de la reivindicación 4 CARACTERIZADO PORQUE Z es H, -CN, -N(R<sup>c</sup>)(R<sup>d</sup>), -C(O)N(H)-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alquileo opcionalmente sustituido, -C(O)N(H)-(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)cicloalquileo opcionalmente sustituido, -C(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alquilo opcionalmente sustituido, -C(O)-morfolinilo, -N(H)C(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alquilo opcionalmente sustituido, -N(CH<sub>3</sub>)C(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alquilo opcionalmente sustituido, -OR<sup>c</sup>, -S(O)<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alquilo opcionalmente sustituido, -S(O)<sub>2</sub>-N(H)(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alquilo opcionalmente sustituido, -S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>2</sub>N(H)-piridinilo, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alquilo opcionalmente sustituido, morfolinilo opcionalmente sustituido, piperazinilo opcionalmente sustituido, piridinilo opcionalmente sustituido, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alquileo opcionalmente sustituido-morfolinilo opcionalmente sustituido, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alquileo opcionalmente sustituido-piperazinilo opcionalmente sustituido, imidazolilo opcionalmente sustituido, o piridinilo sustituido opcionalmente.

6. El compuesto de la reivindicación 5 CARACTERIZADO PORQUE Z puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados en forma independiente entre CN, halógeno, N(R<sup>c</sup>)(R<sup>d</sup>), -OR<sup>c</sup>, -C(O)R<sup>c</sup>, -C(O)OR<sup>c</sup>, -C(O)N(R<sup>c</sup>)(R<sup>d</sup>), -N(R<sup>c</sup>)C(O)(R<sup>d</sup>), -CF<sub>3</sub>, -OC(O)R<sup>c</sup>, -N(R<sup>c</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>d</sup>, -OCF<sub>3</sub>, oxo, S(R<sup>c</sup>), -S(O)(R<sup>c</sup>), -S(O)<sub>2</sub>(R<sup>c</sup>), -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>c</sup>)(R<sup>d</sup>), y -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquilo opcionalmente sustituido.

7. El compuesto de la reivindicación 4 CARACTERIZADO PORQUE  $R^a$  y  $R^b$  juntos forman



formando un anillo saturado, insaturado o parcialmente insaturado monocíclico, bicíclico o espirocíclico de entre 4 y 10 miembros opcionalmente sustituido que contiene entre 0 y 4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S.

8. El compuesto de la reivindicación 7 CARACTERIZADO PORQUE  $R^1$  es azepinilo opcionalmente sustituido, azetidinilo opcionalmente sustituido, diazaespiro[3,5]nonanilo opcionalmente sustituido, diazaespiro[4,5]decanilo opcionalmente sustituido, diazaespiro[5,5]undecanilo opcionalmente sustituido, dihidroimidazo[1,5-*a*]pirazinilo opcionalmente sustituido, dihidroimidazo[4,5-*c*]piridinilo opcionalmente sustituido, dihidroisoquinolinilo opcionalmente sustituido, morfolinilo opcionalmente sustituido, piperazinilo opcionalmente sustituido, piperidinilo opcionalmente sustituido, pirrolidinilo opcionalmente sustituido, o tetrahidropirrolo[3,4-*c*]piridinilo.

9. El compuesto de la reivindicación 8 CARACTERIZADO PORQUE  $R^1$  está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, -CN,  $-C(NH_2)(=NOH)$ ,  $-C(O)N(R^c)(R^d)$ ,  $-N(R^c)(R^d)$ ,  $-OR^c$ ,  $-S(O)_2R^c$ ,  $(C_1-C_4)$ alquilo opcionalmente sustituido,  $-CH_2-NH$ -heterociclo opcionalmente sustituido, o heteroarilo opcionalmente sustituido.

10. El compuesto de la reivindicación 9 CARACTERIZADO PORQUE Y es benzo[*b*][1,4]oxazinilo opcionalmente sustituido, benzo[*b*][1,4]tiazinilo opcionalmente

sustituido, dihidroisoquinolinilo opcionalmente sustituido, dihidroquinolinilo opcionalmente sustituido, indazolilo opcionalmente sustituido, indolinilo opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido, quinolinilo opcionalmente sustituido, o tetrahydroquinolinilo opcionalmente sustituido.

11. El compuesto de la reivindicación 10 CARACTERIZADO PORQUE Z es H, F, -N(H)C(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alquilo opcionalmente sustituido, -N(CH<sub>3</sub>)C(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alquilo opcionalmente sustituido, -S(O)<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alquilo opcionalmente sustituido, -S(O)<sub>2</sub>-N(H)(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alquilo opcionalmente sustituido, -S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alquilo opcionalmente sustituido, morfolinilo opcionalmente sustituido, o piperazinilo opcionalmente sustituido.

12. El compuesto de la reivindicación 11 CARACTERIZADO PORQUE el compuesto es

4-(4-((2,2-difluoroetilamino)metil)piperidin-1-il)-N-(3-metil-1*H*-indazol-6-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-amina;

4-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-N-(1*H*-indazol-6-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-amina;

4-(4-(aminometil)-4-metilpiperidin-1-il)-N-(1*H*-indazol-6-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-amina;

N-(4-(4-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)fenil)-N-metilacetamida;

2,2-dimetil-6-(4-(4-((2-(metilsulfonil)etilamino)metil)piperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona;

3,3-dimetil-6-(4-(4-((2-(metilsulfonil)etilamino)metil)piperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)indolin-2-ona;

N-(3-metoxipropil)-4-(4-(4-((metilamino)metil)piperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)bencensulfonamida;

2-metil-2-(4-(4-(4-((metilamino)metil)piperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)fenil)propanonitrilo;

6-(4-(2,7-diazaespiro[4,4]nonan-2-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-2,2-dimetil-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona;

6-(4-(2,8-diazaespiro[4,5]decan-8-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-2,2-dimetil-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona;

6-(4-(2,7-diazaespiro[4,5]decan-2-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-2,2-dimetil-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona;

6-(4-(1,7-diazaespiro[3,5]nonan-7-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-2,2-dimetil-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona

6-(4-(2,9-diazaespiro[5,5]undecan-9-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-2,2-dimetil-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona;

6-(4-(4,4-bis(aminometil)piperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-2,2-dimetil-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona;

*N*-(3-metil-1*H*-indazol-6-il)-4-(1-oxa-4,9-diazaespiro[5,5]undecan-9-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-amina;

*N*-(3-metil-1*H*-indazol-6-il)-4-(4-((2-(metilsulfonil)etilamino)metil)piperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-amina;

7-(4-(4-(aminometil)piperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-3,4-dihidroquinolin-2(1*H*)-ona;

6-(4-(4-(1-aminoetil)piperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-2,2-dimetil-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona;

7-(4-(4-(aminometil)piperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)quinolin-2(1*H*)-ona;

6-(4-(3-(aminometil)-3-metilpirrolidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-2,2-dimetil-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona;

6-(4-(4-(aminometil)-4-etilpiperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-2,2-dimetil-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona;

6-(4-(4-(aminometil)-4-(ciclopropilmetil)piperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-2,2-dimetil-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona;

(4-{4-[(4-aminotetrahidro-2*H*-tiopirano 1,1-dióxido)-metil]-piperidin-1-il}-furo[3,2-*d*]pirimidin-2-il)-(3-metil-1*H*-indazol-6-il)-amina;

*N*-(3-metil-1*H*-indazol-6-il)-4-(4-((tetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)metil)piperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-amina;

6-(4-(3-(aminometil)-4-metilpirrolidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-2,2-dimetil-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona;

6-(4-(4,4-bis(aminometil)piperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-2,2-dimetil-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona;

*N*-(3-metil-1*H*-indazol-6-il)-4-(1-oxa-4,9-diazaespiro[5,5]undecan-9-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-amina;

6-(4-(4-(aminometil)-4-(hidroximetil)piperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-2,2-dimetil-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona;

*N*-(3-metil-1*H*-indazol-6-il)-4-(4-((metilamino)metil)piperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-amina;

*N*-(1-metil-1*H*-indazol-5-il)-4-(4-((metilamino)metil)piperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-amina;

(*R*)-1-(2-(4-sulfamoilfenilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-4-il)pirrolidin-2-carboxamida;

1-(2-(4-sulfamoilfenilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-4-il)piperidin-4-carboxamida;

(*S*)-1-(2-(4-sulfamoilfenilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-4-il)pirrolidin-2-carboxamida;

1-(2-(4-sulfamoilfenilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-4-il)piperidin-3-carboxamida;

4-(4-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)bencensulfonamida;

4-(4-(4-(aminometil)piperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)bencensulfonamida;

1-(4-(2-(4-(metilsulfonil)fenilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)etanona;



4-(4-(4-acetilpiperazin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)bencensulfonamida;  
*N*-((1-(2-(4-sulfamoilfenilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-4-il)piperidin-4-il)metil)acetamida;  
 4-(4-(4-(hidroximetil)piperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)bencensulfonamida;  
 4-(4-(3-aminopirrolidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)bencensulfonamida;  
 4-(3-(aminometil)pirrolidin-1-il)-*N*-(3-metil-1*H*-indazol-6-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-amina;  
 4-(4-aminoazepan-1-il)-*N*-(3-metil-1*H*-indazol-6-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-amina;  
 6-(4-(4-aminoazepan-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-2,2-dimetil-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona;  
 4-(4-(aminometil)-4-metilpiperidin-1-il)-*N*-(3-metil-1*H*-indazol-6-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-amina;  
 6-(4-(4-(aminometil)-4-metilpiperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-3,3-dimetilindolin-2-ona;  
 6-(4-(4-(aminometil)-4-metilpiperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-2,2-dimetil-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona;  
 6-(4-(4-aminoazepan-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-3,3-dimetilindolin-2-ona;  
 (R)-6-(4-(2,7-diazaespiro[4,5]decan-2-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-2,2-dimetil-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona;  
 2,2-dimetil-6-(4-(tetrahidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-5(6*H*,7*H*,7*aH*)-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona;  
 6-(4-(2,9-diazaespiro[5,5]undecan-9-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-3,3-dimetilindolin-2-ona;  
 6-(4-(2,8-diazaespiro[4,5]decan-8-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-3,3-dimetilindolin-2-ona;  
*N*-(3-metoksi-4-morfolinofenil)-4-(2,9-diazaespiro[5,5]undecan-9-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-amina;

*N*-(1-metil-1*H*-indazol-5-il)-4-(2,8-diazaespiro[4,5]decan-8-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-  
 amina;  
*N*-(3-cloro-4-morfolinofenil)-4-(2,9-diazaespiro[5,5]undecan-9-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-  
 amina;  
*N*-(3-metil-4-morfolinofenil)-4-(2,9-diazaespiro[5,5]undecan-9-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-  
 amina;  
*N*-(1-metil-1*H*-indazol-5-il)-4-(2,9-diazaespiro[5,5]undecan-9-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-  
 amina;  
*N*-(3-cloro-4-morfolinofenil)-4-(2,8-diazaespiro[4,5]decan-8-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-  
 amina;  
*N*-(3-metoxi-4-morfolinofenil)-4-(2,8-diazaespiro[4,5]decan-8-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-  
 amina;  
*N*-(3-metil-1*H*-indazol-6-il)-4-(2,9-diazaespiro[5,5]undecan-9-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-  
 amina;  
*N*-(3-metil-4-morfolinofenil)-4-(2,8-diazaespiro[4,5]decan-8-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-  
 amina;  
*N*-(3-metil-1*H*-indazol-6-il)-4-(2,8-diazaespiro[4,5]decan-8-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-  
 amina;  
 4-(azetidin-1-il)-*N*-(3-metil-1*H*-indazol-6-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-amina;  
 (Z)-*N*'-hidroxi-1-(2-(3-metil-1*H*-indazol-6-ilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-4-il)piperidin-4-  
 carboximidamida;  
 4-(6,7-dihidro-3*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-5(4*H*)-il)-*N*-(3-metil-1*H*-indazol-6-il)furo[3,2-  
*d*]pirimidin-2-amina;  
 1-(4-(4-(4-(4-((metilamino)metil)piperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-  
 ilamino)fenil)piperazin-1-il)etanona;

1-(4-(4-(4-(4-(aminometil)piperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)fenil)piperazin-1-il)etanona;

6-(4-(4-(aminometil)piperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-3,4-dihidroquinolin-2(1*H*)-ona;

6-(4-(4-(aminometil)piperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-2,2-dimetil-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona;

*N*-(4-(4-(4-(aminometil)piperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)fenil)butiramida;

4-(4-(aminometil)piperidin-1-il)-*N*-(1*H*-indazol-6-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-amina;

*N*2-(3-cloro-4-morfolinofenil)-*N*4-(piperidin-4-ilmetil)furo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diamina;

4-(4-(aminometil)piperidin-1-il)-*N*-(3-cloro-4-morfolinofenil)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-amina;

*N*-(1*H*-indazol-6-il)-4-(3-((metilamino)metil)pirrolidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-amina;

4-(3-(aminometil)pirrolidin-1-il)-*N*-(1*H*-indazol-6-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-amina;

4-(3-(aminometil)-5,6-dihidroimidazo[1,5-*a*]pirazin-7(8*H*)-il)-*N*-(1*H*-indazol-6-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-amina;

4-(4-((2,2-difluoroetilamino)metil)piperidin-1-il)-*N*-(1*H*-indazol-6-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-amina;

4-(4-((2-fluoroetilamino)metil)piperidin-1-il)-*N*-(1*H*-indazol-6-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-amina;

*N*-(1*H*-indazol-6-il)-4-(4-((oxetan-3-ilamino)metil)piperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-amina;

*N*-(4-(4-(4-((2,2-difluoroetilamino)metil)piperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)fenil)-*N*-metilacetamida;

4-(4-(4-(aminometil)piperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-*N*-(3-metoxipropil)bencensulfonamida;

4-(4-(aminometil)piperidin-1-il)-*N*-(1-metil-1*H*-indazol-5-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-amina;

*N*-(1*H*-indazol-6-il)-4-(3-((metilamino)metil)-5,6-dihidroimidazo[1,5-*a*]pirazin-7(8*H*)-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-amina;  
 6-(4-(4-((2,2-difluoroetilamino)metil)piperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-2,2-dimetil-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona;  
*N*-(1*H*-indazol-6-il)-4-(4-((2-(metilsulfonyl)etilamino)metil)piperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-amina;  
 4-(4-(aminometil)piperidin-1-il)-*N*-(3-metil-1*H*-indazol-6-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-amina;  
 6-(4-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-2,2-dimetil-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona;  
 4-(4-aminoazepan-1-il)-*N*-(1*H*-indazol-6-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-amina;  
 2,2-dimetil-6-(4-(4-((metilamino)metil)piperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona;  
*N*-(1*H*-indazol-6-il)-4-(4-((metilamino)metil)piperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-amina;  
 6-(4-(4-((2,2-difluoroetilamino)metil)piperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-3,3-dimetilindolin-2-ona;  
 3,3-dimetil-6-(4-(4-((metilamino)metil)piperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)indolin-2-ona;  
 2,2-dimetil-6-(4-(3-((metilamino)metil)pirrolidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona;  
 4-(4-(aminometil)-4-fluoropiperidin-1-il)-*N*-(1*H*-indazol-6-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-amina;  
 4-(4-(4-((2,2-difluoroetilamino)metil)piperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-*N*-(3-metoxipropil)bencensulfonamida;  
 4-(4-((2,2-difluoroetilamino)metil)piperidin-1-il)-*N*-(1-metil-1*H*-indazol-5-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-amina;  
 6-(4-(4-((2-fluoroetilamino)metil)piperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-2,2-dimetil-

2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona;

6-(4-(4-((2-fluoroetilamino)metil)piperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-3,3-dimetilindolin-2-ona;

1-(2-(2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-6-ilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-4-il)piperidin-3-carboxamida;

7-(4-(4-(aminometil)piperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-4-metilquinolin-2(1*H*)-ona;

7-(4-(4-((2,2-difluoroetilamino)metil)piperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-3,4-dihidroquinolin-2(1*H*)-ona;

7-(4-(4-((2,2-difluoroetilamino)metil)piperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)quinolin-2(1*H*)-ona;

7-(4-(4-((2,2-difluoroetilamino)metil)piperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-4-metilquinolin-2(1*H*)-ona;

6-(4-(4-((2,2-difluoroetilamino)metil)piperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona;

*N*-(3-cloro-4-morfolinofenil)-4-(4-((2,2-difluoroetilamino)metil)piperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-amina;

7-(4-(4-((2,2-difluoroetilamino)metil)piperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-3,3-dimetil-3,4-dihidroquinolin-2(1*H*)-ona;

7-(4-(4-((2,2-difluoroetilamino)metil)piperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-3-metilquinolin-2(1*H*)-ona;

6-(4-(4-((2,2-difluoroetilamino)metil)piperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-2,2-difluoro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona;

6-(4-(4-(1-(2,2-difluoroetilamino)etil)piperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-2,2-dimetil-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona;

6-(4-(4-(1-(2,2-difluoroetilamino)etil)piperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-3,3-dimetilindolin-2-ona;

4-(4-((2,2-difluoroetilamino)metil)piperidin-1-il)-*N*-(3-fluoro-4-morfolinofenil)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-amina;

7-(4-(4-((2,2-difluoroetilamino)metil)piperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-3-metil-3,4-dihidroquinolin-2(1*H*)-ona;

6-(4-(4-((2,2-difluoroetilamino)metil)-4-metilpiperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-2,2-dimetil-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona;

1-(2-(2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-6-ilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-4-il)pirrolidin-3-carboxamida;

6-(4-(4-(hidroximetil)-4-metilpiperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-2,2-dimetil-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona;

6-(4-(4-hidroxi-4-metilpiperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-2,2-dimetil-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona;

6-(4-(4-hidroxi-4-metilpiperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-2,2-dimetil-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona;

6-(4-(4-hidroxi-4-(hidroximetil)piperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-2,2-dimetil-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona;

6-(4-(3-hidroxipiperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-2,2-dimetil-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona;

6-(4-(4-(aminometil)-4-hidroxipiperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-2,2-dimetil-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona;

6-(4-(4-((2,2-difluoroetilamino)metil)piperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-2,2-dimetil-2*H*-benzo[*b*][1,4]tiazin-3(4*H*)-ona;

4-(aminometil)-1-(2-(3-metil-1*H*-indazol-6-ilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-4-il)piperidin-4-ol;

6-(4-((3S,4S)-4-(aminometil)-3-hidroxipiperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-2,2-dimetil-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona;

6-(4-(4-(aminometil)-4-hidroxipiperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-3,3-dimetilindolin-2-ona;

2,2-dimetil-6-(4-(4-((metilamino)metil)piperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-2*H*-benzo[*b*][1,4]tiazin-3(4*H*)-ona;

6-(4-(3,9-diazaespiro[5,5]undecan-3-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-2,2-dimetil-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona;

4-(4-(2-aminoetil)piperidin-1-il)-*N*-(3-metil-1*H*-indazol-6-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-amina;

4-(4-(2,2-difluoroetilamino)azepan-1-il)-*N*-(3-metil-1*H*-indazol-6-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-amina;

1-(2-(2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-6-ilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-4-il)-4-(2-hidroxietil)piperidin-4-carbonitrilo;

2,2-dimetil-6-(4-(4-((3,3,3-trifluoropropilamino)metil)piperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona;

6-(4-(4-(aminometil)-4-metoxipiperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-2,2-dimetil-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona;

6-(4-((3S,4S)-4-amino-3-hidroiazepan-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-2,2-dimetil-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona;

6-(4-(3-((2,2-difluoroetilamino)metil)pirrolidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-3,3-dimetilindolin-2-ona;

6-(4-(3-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-2,2-dimetil-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona;

3,3-dimetil-6-(4-(4-((3,3,3-trifluoropropilamino)metil)piperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)indolin-2-ona;

*N*-(3-metil-1*H*-indazol-6-il)-4-(4-((3,3,3-trifluoropropilamino)metil)piperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-amina;  
 6-(4-(4-(aminometil)-4-(2-hidroxietil)piperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-2,2-dimetil-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona;  
 (3*S*,4*S*)-4-(aminometil)-1-(2-(3-metil-1*H*-indazol-6-ilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-4-il)piperidin-3-ol;  
 6-(4-(3-hidroxipirrolidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-2,2-dimetil-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona;  
 6-(4-(4-hidroxipiperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-2,2-dimetil-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona;  
 1-(4-(4-(4-(4-((dimetilamino)metil)piperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)fenil)piperazin-1-il)etanona;  
 4-(4-(aminometil)piperidin-1-il)-*N*-(4-(piperazin-1-il)fenil)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-amina;  
 1-(4-(4-(4-(4-((dimetilamino)metil)-4-metilpiperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)fenil)piperazin-1-il)etanona;  
 1-(4-(4-(4-(3-(hidroximetil)-5,6-dihidroimidazo[1,5-*a*]pirazin-7(8*H*)-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)fenil)piperazin-1-il)etanona;  
 1-(4-(4-(4-(5,6-dihidroimidazo[1,5-*a*]pirazin-7(8*H*)-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)fenil)piperazin-1-il)etanona;  
 1-(4-(4-(4-(3-((dimetilamino)metil)-5,6-dihidroimidazo[1,5-*a*]pirazin-7(8*H*)-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)fenil)piperazin-1-il)etanona;  
 1-(4-(4-(4-(3-metil-5,6-dihidroimidazo[1,5-*a*]pirazin-7(8*H*)-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)fenil)piperazin-1-il)etanona;  
 2-(1-(2-(4-(piperazin-1-il)fenilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-4-il)piperidin-4-il)acetato de etilo;



2-(1-(2-(4-(4-acetilpiperazin-1-il)fenilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-4-il)piperidin-4-il)acetato de etilo;

2-(1-(2-(4-(*N*-metilacetamido)fenilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-4-il)piperidin-4-il)acetato de etilo;

2-(1-(2-(4-butiramidofenilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-4-il)piperidin-4-il)acetato de etilo;

1-(4-(4-(4-(4-hidroxi-4-(pirrolidin-1-ilmetil)piperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)fenil)piperazin-1-il)etanona;

1-(4-(4-(4-(3-((dimetilamino)metil)pirrolidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)fenil)piperazin-1-il)etanona;

(*S*)-1-(4-(4-(4-(3-aminopiperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)fenil)piperazin-1-il)etanona;

2-(1-(2-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-ilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-4-il)piperidin-4-il)acetato de etilo;

2-(1-(2-(2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-6-ilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-4-il)piperidin-4-il)acetato de etilo;

2-(1-(2-(3-cloro-4-morfolinofenilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-4-il)piperidin-4-il)acetato de etilo;

2-(1-(2-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-6-ilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-4-il)piperidin-4-il)acetato de etilo;

1-(4-(4-(4-(4-(piridin-3-il)piperazin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)fenil)piperazin-1-il)etanona;

2-(1-(2-(1*H*-indazol-6-ilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-4-il)piperidin-4-il)acetato de etilo;

1-(6-(4-(4-(aminometil)piperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-5-metoxiindolin-1-il)-2-(dimetilamino)etanona;

4-(4-(aminometil)piperidin-1-il)-*N*-(4-(4-isopropilpiperazin-1-il)-2-metoxifenil)furo[3,2-

$d$ ]pirimidin-2-amina;  
 4-(1-bencilpirrolidin-3-il)-*N*-(1*H*-indazol-6-il)furo[3,2- $d$ ]pirimidin-2-amina;  
*N*-(1*H*-indazol-6-il)-4-(piperazin-1-il)furo[3,2- $d$ ]pirimidin-2-amina;  
 3-((1-(2-(1*H*-indazol-6-ilamino)furo[3,2- $d$ ]pirimidin-4-il)piperidin-4-il)metil)oxazolidin-2-ona;  
*N*-(1*H*-indazol-6-il)-4-(4-((2,2,2-trifluoroetilamino)metil)piperidin-1-il)furo[3,2- $d$ ]pirimidin-2-amina;  
 4-(3-(2-aminoetil)azetidin-1-il)-*N*-(1*H*-indazol-6-il)furo[3,2- $d$ ]pirimidin-2-amina;  
*N*-(1*H*-indazol-6-il)-4-(3-((metilamino)metil)piperidin-1-il)furo[3,2- $d$ ]pirimidin-2-amina;  
 4-(3-(aminometil)piperidin-1-il)-*N*-(1*H*-indazol-6-il)furo[3,2- $d$ ]pirimidin-2-amina;  
 4-(3-(2-aminoetil)piperidin-1-il)-*N*-(1*H*-indazol-6-il)furo[3,2- $d$ ]pirimidin-2-amina;  
 4-(2-(2-aminoetil)morfolino)-*N*-(1*H*-indazol-6-il)furo[3,2- $d$ ]pirimidin-2-amina;  
 4-(2-(aminometil)azetidin-1-il)-*N*-(1*H*-indazol-6-il)furo[3,2- $d$ ]pirimidin-2-amina;  
*N*-(1*H*-indazol-6-il)-4-(4-(((3-metiloxetan-3-il)metilamino)metil)piperidin-1-il)furo[3,2- $d$ ]pirimidin-2-amina;  
 1-(4-(4-(4-(4-(2-hidroxi-2-metilpropil)piperazin-1-il)furo[3,2- $d$ ]pirimidin-2-ilamino)fenil)piperazin-1-il)etanona;  
 (R)-1-(2-(4-sulfamoilfenilamino)furo[3,2- $d$ ]pirimidin-4-il)pirrolidin-2-carboxamida;  
 1-(2-(4-sulfamoilfenilamino)furo[3,2- $d$ ]pirimidin-4-il)piperidin-4-carboxamida;  
 (S)-1-(2-(4-sulfamoilfenilamino)furo[3,2- $d$ ]pirimidin-4-il)pirrolidin-2-carboxamida;  
 1-(2-(4-sulfamoilfenilamino)furo[3,2- $d$ ]pirimidin-4-il)piperidin-3-carboxamida;  
 4-(4-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)furo[3,2- $d$ ]pirimidin-2-ilamino)bencensulfonamida;  
 4-(4-(4-(aminometil)piperidin-1-il)furo[3,2- $d$ ]pirimidin-2-ilamino)bencensulfonamida;  
 1-(4-(2-(4-(metilsulfonil)fenilamino)furo[3,2- $d$ ]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)etanona;  
 4-(4-(4-acetilpiperazin-1-il)furo[3,2- $d$ ]pirimidin-2-ilamino)bencensulfonamida;

*N*-((1-(2-(4-sulfamiloilfenilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-4-il)piperidin-4-il)metil)acetamida;  
 4-(4-(4-(hidroximetil)piperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)bencensulfonamida;  
 4-(4-(3-aminopirrolidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)bencensulfonamida;  
 1-(4-(4-(4-(4-((metilamino)metil)piperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)fenil)piperazin-1-il)etanona;  
 1-(4-(4-(4-(4-((dimetilamino)metil)piperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)fenil)piperazin-1-il)etanona;  
 1-(4-(4-(4-(4-(aminometil)piperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)fenil)piperazin-1-il)etanona;  
 4-(4-(aminometil)piperidin-1-il)-*N*-(4-(piperazin-1-il)fenil)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-amina;  
 6-(4-(4-(aminometil)piperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-3,4-dihidroquinolin-2(1*H*)-ona;  
 6-(4-(4-(aminometil)piperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-2,2-dimetil-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona;  
*N*-(4-(4-(4-(aminometil)piperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)fenil)-*N*-metilacetamida;  
 1-(4-(4-(4-(4-((dimetilamino)metil)-4-metilpiperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)fenil)piperazin-1-il)etanona;  
 1-(4-(4-(4-(3-(hidroximetil)-5,6-dihidroimidazo[1,5-*a*]pirazin-7(8*H*)-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)fenil)piperazin-1-il)etanona;  
 1-(4-(4-(4-(5,6-dihidroimidazo[1,5-*a*]pirazin-7(8*H*)-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)fenil)piperazin-1-il)etanona;  
 1-(4-(4-(4-(3-((dimetilamino)metil)-5,6-dihidroimidazo[1,5-*a*]pirazin-7(8*H*)-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)fenil)piperazin-1-il)etanona;  
*N*-(4-(4-(4-(aminometil)piperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)fenil)butiramida;

4-(4-(aminometil)piperidin-1-il)-*N*-(1*H*-indazol-6-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-amina;

1-(4-(4-(4-(4-(2-hidroxi-2-metilpropil)piperazin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)fenil)piperazin-1-il)etanona;

1-(4-(4-(4-(3-metil-5,6-dihidroimidazo[1,5-*a*]pirazin-7(8*H*)-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)fenil)piperazin-1-il)etanona;

2-(1-(2-(4-(piperazin-1-il)fenilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-4-il)piperidin-4-il)acetato de etilo;

2-(1-(2-(4-(4-acetilpiperazin-1-il)fenilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-4-il)piperidin-4-il)acetato de etilo;

2-(1-(2-(4-(*N*-metilacetamido)fenilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-4-il)piperidin-4-il)acetato de etilo;

2-(1-(2-(4-butiramidofenilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-4-il)piperidin-4-il)acetato de etilo;

1-(4-(4-(4-(4-hidroxi-4-(pirrolidin-1-ilmetil)piperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)fenil)piperazin-1-il)etanona;

1-(4-(4-(4-(3-((dimetilamino)metil)pirrolidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)fenil)piperazin-1-il)etanona;

(*S*)-1-(4-(4-(4-(3-aminopiperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)fenil)piperazin-1-il)etanona;

4-(4-(aminometil)piperidin-1-il)-*N*-(3-cloro-4-morfolinofenil)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-amina;

2-(1-(2-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-ilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-4-il)piperidin-4-il)acetato de etilo;

2-(1-(2-(2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-6-ilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-4-il)piperidin-4-il)acetato de etilo;

2-(1-(2-(3-cloro-4-morfolinofenilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-4-il)piperidin-4-il)acetato de etilo;

2-(1-(2-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-6-ilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-4-il)piperidin-4-il)acetato de etilo;

1-(4-(4-(4-(4-(piridin-3-il)piperazin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)fenil)piperazin-1-il)etanona;

bis(2,2,2-trifluoroacetato) de 4-*tert*-butil-*N*-(1-(2-(5-(morfolina-4-carbonil)piridin-2-ilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-4-il)piperidin-3-il)benzamida; o

2-(1-(2-(1*H*-indazol-6-ilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-4-il)piperidin-4-il)acetato de etilo;

y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

13. El compuesto de la reivindicación 7 CARACTERIZADO PORQUE R<sup>1</sup> es azepinilo opcionalmente sustituido, diazaespiro[4,5]decanilo opcionalmente sustituido, diazaespiro[5,5]undecanilo opcionalmente sustituido, 1-oxa-4,9-diazaespiro[5,5]undecanilo opcionalmente sustituido, piperidinilo opcionalmente sustituido, o pirrolidinilo opcionalmente sustituido.

14. El compuesto de la reivindicación 13 CARACTERIZADO PORQUE Y es benzo[*b*][1,4]oxazinilo opcionalmente sustituido, benzo[*b*][1,4]tiazinilo opcionalmente sustituido, dihidroquinolinilo opcionalmente sustituido, indazolilo opcionalmente sustituido, indolinilo opcionalmente sustituido, indolilo opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido, o quinolinilo opcionalmente sustituido

15. El compuesto de la reivindicación 14 CARACTERIZADO PORQUE Z es H, -C(O)N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -N(H)C(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alquilo, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alquilo, -S(O)<sub>2</sub>N(H)(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alquilo opcionalmente sustituido, morfolinilo opcionalmente sustituido, o piperazinilo opcionalmente sustituido.

16. El compuesto de la reivindicación 15 CARACTERIZADO PORQUE el compuesto es

4-(4-((2,2-difluoroetilamino)metil)piperidin-1-il)-*N*-(3-metil-1*H*-indazol-6-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-amina;

4-(4-(aminometil)-4-metilpiperidin-1-il)-*N*-(1*H*-indazol-6-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-amina;

2,2-dimetil-6-(4-(4-((2-(metilsulfonil)etilamino)metil)piperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona;

3,3-dimetil-6-(4-(4-((2-(metilsulfonil)etilamino)metil)piperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)indolin-2-ona;

*N*-(3-metoxipropil)-4-(4-(4-((metilamino)metil)piperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)bencensulfonamida;

2-metil-2-(4-(4-(4-((metilamino)metil)piperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)fenil)propanonitrilo;

6-(4-(2,8-diazaespiro[4,5]decan-8-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-2,2-dimetil-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona;

6-(4-(2,9-diazaespiro[5,5]undecan-9-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-2,2-dimetil-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona;

*N*-(3-metil-1*H*-indazol-6-il)-4-(4-((2-(metilsulfonil)etilamino)metil)piperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-amina;

7-(4-(4-(aminometil)piperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-3,4-dihidroquinolin-2(1*H*)-ona;

6-(4-(4-(1-aminoetil)piperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-2,2-dimetil-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona;

7-(4-(4-(aminometil)piperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)quinolin-2(1*H*)-ona;

6-(4-(4-(aminometil)-4-etilpiperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-2,2-dimetil-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona;

6-(4-(4-(aminometil)-4-(ciclopropilmetil)piperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-2,2-

dimetil-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona;  
 (4-{4-[(4-aminotetrahidro-2*H*-tiopirano 1,1-dióxido)-metil]-piperidin-1-il}-furo[3,2-*d*]pirimidin-2-il)-(3-metil-1*H*-indazol-6-il)-amina;  
*N*-(3-metil-1*H*-indazol-6-il)-4-(1-oxa-4,9-diazaespiro[5,5]undecan-9-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-amina;  
*N*-(3-metil-1*H*-indazol-6-il)-4-(4-((metilamino)metil)piperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-amina;  
*N*-(1-metil-1*H*-indazol-5-il)-4-(4-((metilamino)metil)piperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-amina;  
 4-(4-aminoazepan-1-il)-*N*-(3-metil-1*H*-indazol-6-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-amina;  
 4-(4-(aminometil)-4-metilpiperidin-1-il)-*N*-(3-metil-1*H*-indazol-6-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-amina;  
 6-(4-(4-(aminometil)-4-metilpiperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-3,3-dimetilindolin-2-ona;  
 6-(4-(4-(aminometil)-4-metilpiperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-2,2-dimetil-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona;  
 (R)-6-(4-(2,7-diazaespiro[4,5]decan-2-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-2,2-dimetil-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona;  
 6-(4-(2,9-diazaespiro[5,5]undecan-9-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-3,3-dimetilindolin-2-ona;  
 6-(4-(2,8-diazaespiro[4,5]decan-8-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-3,3-dimetilindolin-2-ona;  
*N*-(3-metoxi-4-morfolinofenil)-4-(2,9-diazaespiro[5,5]undecan-9-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-amina;  
*N*-(1-metil-1*H*-indazol-5-il)-4-(2,8-diazaespiro[4,5]decan-8-il)furo[3,2-

*d*]pirimidin-2-amina;

*N*-(3-cloro-4-morfolinofenil)-4-(2,9-diazaespiro[5,5]undecan-9-il)furo[3,2-

*d*]pirimidin-2-amina;

*N*-(1-metil-1*H*-indazol-5-il)-4-(2,9-diazaespiro[5,5]undecan-9-il)furo[3,2-

*d*]pirimidin-2-amina;

*N*-(3-cloro-4-morfolinofenil)-4-(2,8-diazaespiro[4,5]decan-8-il)furo[3,2-

*d*]pirimidin-2-amina;

*N*-(3-metil-1*H*-indazol-6-il)-4-(2,9-diazaespiro[5,5]undecan-9-il)furo[3,2-

*d*]pirimidin-2-amina;

*N*-(3-metil-4-morfolinofenil)-4-(2,8-diazaespiro[4,5]decan-8-il)furo[3,2-

*d*]pirimidin-2-amina;

*N*-(3-metil-1*H*-indazol-6-il)-4-(2,8-diazaespiro[4,5]decan-8-il)furo[3,2-

*d*]pirimidin-2-amina;

(*Z*)-*N'*-hidroxi-1-(2-(3-metil-1*H*-indazol-6-ilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-4-il)piperidin-4-carboximidamida;

1-(4-(4-(4-(4-((metilamino)metil)piperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)fenil)piperazin-1-il)etanona;

1-(4-(4-(4-(4-(aminometil)piperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)fenil)piperazin-1-il)etanona;

6-(4-(4-(aminometil)piperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-3,4-dihidroquinolin-2(1*H*)-ona;

*N*-(4-(4-(4-(aminometil)piperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)fenil)butiramida;

4-(4-(aminometil)piperidin-1-il)-*N*-(1*H*-indazol-6-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-amina;



4-(3-(aminometil)pirrolidin-1-il)-*N*-(1*H*-indazol-6-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-amina;

4-(4-((2,2-difluoroetilamino)metil)piperidin-1-il)-*N*-(1*H*-indazol-6-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-amina;

4-(4-((2-fluoroetilamino)metil)piperidin-1-il)-*N*-(1*H*-indazol-6-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-amina;

*N*-(1*H*-indazol-6-il)-4-(4-((oxetan-3-ilamino)metil)piperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-amina;

4-(4-(4-(aminometil)piperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-*N*-(3-metoxipropil)bencensulfonamida;

4-(4-(aminometil)piperidin-1-il)-*N*-(1-metil-1*H*-indazol-5-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-amina;

6-(4-(4-((2,2-difluoroetilamino)metil)piperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-2,2-dimetil-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona;

*N*-(1*H*-indazol-6-il)-4-(4-((2-(metilsulfonil)etilamino)metil)piperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-amina;

*N*-(1*H*-indazol-6-il)-4-(4-((metilamino)metil)piperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-amina;

6-(4-(4-((2,2-difluoroetilamino)metil)piperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-3,3-dimetilindolin-2-ona;

(diexo)-3-(2-(3,3-dimetil-2-oxoindolin-6-ilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-4-ilamino)biciclo[2.2.1]hept-5-en-2-carboxamida;

3,3-dimetil-6-(4-(4-((metilamino)metil)piperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)indolin-2-ona;

6-(4-(4-((2-fluoroetilamino)metil)piperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-

ilamino)-2,2-dimetil-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona;

6-(4-(4-((2-fluoroetilamino)metil)piperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-3,3-dimetilindolin-2-ona;

7-(4-(4-((2,2-difluoroetilamino)metil)piperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-3,4-dihidroquinolin-2(1*H*)-ona;

7-(4-(4-((2,2-difluoroetilamino)metil)piperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-4-metilquinolin-2(1*H*)-ona;

6-(4-(4-((2,2-difluoroetilamino)metil)piperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona;

*N*-(3-cloro-4-morfolinofenil)-4-(4-((2,2-difluoroetilamino)metil)piperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-amina;

6-(4-(4-(2-idroxietyl)piperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-2,2-dimetil-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona;

4-(aminometil)-1-(2-(3-metil-1*H*-indazol-6-ilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-4-il)piperidin-4-ol;

6-(4-((3*S*,4*S*)-4-(aminometil)-3-idroxiipiperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-2,2-dimetil-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona;

6-(4-(4-(aminometil)-4-idroxiipiperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-3,3-dimetilindolin-2-ona;

2,2-dimetil-6-(4-(4-((metilamino)metil)piperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-2*H*-benzo[*b*][1,4]tiazin-3(4*H*)-ona;

1-(2-(2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-6-ilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-4-il)-4-(2-idroxietyl)piperidin-4-carbonitrilo;

6-(4-(4-(aminometil)-4-metoxipiperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-2,2-dimetil-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona;

3,3-dimetil-6-(4-(4-((3,3,3-trifluoropropilamino)metil)piperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)indolin-2-ona;

6-(4-(4-(aminometil)-4-(2-hidroxietyl)piperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-2,2-dimetil-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona;

(3*S*,4*S*)-4-(aminometil)-1-(2-(3-metil-1*H*-indazol-6-ilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-4-il)piperidin-3-ol;

6-(4-(ciclopropilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-*N,N*-dimetil-1*H*-indazol-3-carboxamida;

6-(4-(4-hidroxipiperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-2,2-dimetil-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona;

*N*-propil-4-(4-(2,2,2-trifluoroetilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)benzamida;

*N*2-(3-cloro-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-*N*4-ciclopropilfuro[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diamina;

*N*4-alil-*N*2-(4-(metilsulfonyl)fenil)furo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diamina;

*N*2-(3-cloro-4-morfolinofenil)-*N*4-ciclopropilfuro[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diamina;

4-(4-(ciclopropilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)bencensulfonamida;

bis(2,2,2-trifluoroacetato) de 4-(4-(ciclopropilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)bencensulfonamida;

4-(4-(ciclopropilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-*N*-propilbenzamida;

*N*\*4\*-ciclopropil-*N*\*2\*-(2,2-dioxo-2,3-dihidro-1*H*-2λ\*6\*-benzo[*c*]tiofen-5-il)-furo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diamina;

*N*4-ciclopropil-*N*2-(4-(morfolinometil)fenil)furo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diamina;

1-(4-(4-(4-(ciclopropilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)fenil)piperazin-1-il)etanona;

*N*\*4\*-ciclopropil-*N*\*2\*-(1,1-dioxo-2,3-dihidro-1*H*-1lambda\*6\*-benzo[*d*]isotiazol-6-il)-uro[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diamina 2;

6-(4-ciclopropilamino-furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-1,1-dioxo-1,2-dihidro-1lambda\*6\*-benzo[*d*]isotiazol-3-ona;

*N*4-ciclopropil-*N*2-(1*H*-indazol-6-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diamina;

2,2,2-trifluoroacetato de 4-(4-(ciclobutilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)bencensulfonamida;

*N*4-ciclopropil-*N*2-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diamina;

(1*R*,2*S*)-2-(2-(4-sulfamoilfenilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-4-ilamino)ciclopentancarboxamida;

6-(4-(ciclopropilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-3,4-dihidroquinolin-2(1*H*)-ona;

(1*R*,2*R*,3*S*,4*S*)-3-(2-(4-sulfamoilfenilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-4-ilamino)biciclo[2.2.1]hept-5-en-2-carboxamida;

*N*-(4-(4-(ciclobutilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)fenil)-*N*-metilacetamida;

*N*-(4-(4-(ciclobutilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)fenil)butiramida;

*N*2-(3-cloro-4-morfolinofenil)-*N*4-ciclobutilfuro[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diamina;

*N*4-ciclobutil-*N*2-(1*H*-indazol-6-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diamina;

6-(4-(ciclopropilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-2,2-dimetil-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona;

*N*-(4-(4-(ciclopropilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)fenil)-*N*-metilacetamida;

*N*4-alil-*N*2-(quinolin-4-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diamina;

*N*2-(3-cloro-4-morfolinofenil)-*N*4-(piperidin-4-ilmetil)furo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diamina;

6-(4-(piperidin-4-ilmetilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona;

*N*-(4-(4-(piperidin-4-ilmetilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)fenil)butiramida;

*N*4-ciclopropil-*N*2-(isoquinolin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diamina;

6-(4-(ciclobutilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-3,4-dihidroquinolin-2(1*H*)-ona;

*N*4-ciclopropil-*N*2-(4-(piperazin-1-il)fenil)furo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diamina;

*N*2-(1*H*-indazol-6-il)-*N*4-(piperidin-4-ilmetil)furo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diamina;

*N*4-ciclobutil-*N*2-(4-(piperazin-1-il)fenil)furo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diamina;

6-(4-(ciclobutilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-2,2-dimetil-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona;

6-(4-(ciclopropilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona;

7-(4-(ciclobutilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-1*H*-benzo[*d*][1,3]oxazin-2(4*H*)-ona;

*N*4-ciclopropil-*N*2-(1-metil-1*H*-indazol-5-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diamina;

*N*4-ciclopropil-*N*2-(1-metil-1*H*-indazol-3-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-

diamina;

4-(4-(ciclopropilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-*N*-(3-metoxipropil)benzamida;

4-(4-(ciclopropilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-*N*-(3-metoxipropil)bencensulfonamida;

*N*4-ciclopropil-*N*2-(imidazo[1,2-*a*]piridin-3-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diamina;

*N*2-(1*H*-indazol-6-il)-*N*4-(2,2,2-trifluoroetil)furo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diamina;

2,2-dimetil-6-(4-(2,2,2-trifluoroetilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona;

6-(4-(piperidin-4-ilmetilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-3,4-dihidroquinolin-2(1*H*)-ona;

2,2-dimetil-6-(4-(piperidin-4-ilmetilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona;

*N*-metil-*N*-(4-(4-(piperidin-4-ilmetilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)fenil)acetamida;

*N*4-ciclopropil-*N*2-(isoquinolin-4-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diamina;

*N*4-ciclopropil-*N*2-(quinolin-4-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diamina;

*N*4-ciclopropil-*N*2-(1-metil-1*H*-indazol-6-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diamina; o

*N*2-(3-cloro-4-morfolinofenil)-*N*4-(2,2,2-trifluoroetil)furo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diamina.

17. El compuesto de la reivindicación 4 CARACTERIZADO PORQUE  $R^1$  es  $N(R^a)(R^b)$ ,  $-C(R^a)=CH(R^b)$ , o  $-OR^b$ ; donde

$R^a$  es H o  $(C_1-C_6)$ alquilo opcionalmente sustituido; y

$R^b$  es  $(C_1-C_6)$ alquilo opcionalmente sustituido,  $(C_2-C_6)$ alquenilo opcionalmente sustituido,  $(C_3-C_6)$ cicloalquilo opcionalmente sustituido,  $(C_5-C_{12})$ cicloalquilo saturado o parcialmente insaturado en puente opcionalmente sustituido, o  $(C_1-C_{10})$ heteroarilo opcionalmente sustituido.

18. El compuesto de la reivindicación 17 CARACTERIZADO PORQUE  $R^b$  es  $(C_1-C_6)$ alquilo opcionalmente sustituido,  $(C_2-C_6)$ alquenilo opcionalmente sustituido, ciclopropilo opcionalmente sustituido, ciclobutilo opcionalmente sustituido, ciclopentilo opcionalmente sustituido, ciclohexilo opcionalmente sustituido, benzo[*b*][1,4]oxazinilo opcionalmente sustituido, biciclo[2.2.1]heptanilo opcionalmente sustituido, biciclo[2.2.1]heptenilo opcionalmente sustituido, indazolilo opcionalmente sustituido, oxetanilo opcionalmente sustituido, piperidinilo opcionalmente sustituido,  $-CH_2-$ azetidínilo opcionalmente sustituido,  $-CH_2-$ imidazolilo opcionalmente sustituido,  $-CH_2-$ piperidinilo opcionalmente sustituido,  $-CH_2-$ piridinilo opcionalmente sustituido,

19. El compuesto de la reivindicación 18 CARACTERIZADO PORQUE Y es benzo[*b*]azepínilo opcionalmente sustituido, benzo[*d*]imidazolilo opcionalmente sustituido, benzo[*b*][1,4]oxazinilo opcionalmente sustituido, benzo[*d*]isotiazolilo opcionalmente sustituido, benzo[*d*]oxazolilo opcionalmente sustituido, benzo[*b*][1,4]tiazínilo opcionalmente sustituido, benzo[*d*]tiazolilo opcionalmente sustituido, benzo[*c*]tiofenilo opcionalmente sustituido, cromanilo opcionalmente sustituido, cromenilo opcionalmente sustituido, dihidrobenzo[*b*]azepínilo opcionalmente sustituido, dihidroquinolinilo opcionalmente sustituido, imidazo[1,2-*a*]piridinilo opcionalmente sustituido, indazolilo opcionalmente sustituido, indolinilo opcionalmente sustituido, isoquinolinilo opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido, pirazolilo opcionalmente sustituido, quinolinilo opcionalmente sustituido,

tetrahidroisoquinolinilo opcionalmente sustituido, o tetrahydro-1,6-naftiridinilo opcionalmente sustituido.

20. El compuesto de la reivindicación 19 CARACTERIZADO PORQUE Z es H, -CN, -N(H)-tetrahidropiraniilo, -C(O)N(H)-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alquileo opcionalmente sustituido, -C(O)N(H)-(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)cicloalquileo opcionalmente sustituido, -C(O)-morfolinilo, -N(H)C(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alquilo opcionalmente sustituido, -N(CH<sub>3</sub>)C(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alquilo opcionalmente sustituido, -O-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alquilo opcionalmente sustituido, -S(O)<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alquilo opcionalmente sustituido, -S(O)<sub>2</sub>-N(H)(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alquilo opcionalmente sustituido, -S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>2</sub>N(H)-piridinilo, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alquilo opcionalmente sustituido, morfolinilo opcionalmente sustituido, piperazinilo opcionalmente sustituido, piridinilo opcionalmente sustituido, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alquileo opcionalmente sustituido-morfolinilo opcionalmente sustituido, o piridinilo sustituido opcionalmente.

21. El compuesto de la reivindicación 20 CARACTERIZADO PORQUE el compuesto es

*N*4-ciclopropil-*N*2-(3-metil-1*H*-indazol-6-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diamina;

2,2-dimetil-6-(4-((3-metiloxetan-3-il)metilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona;

*N*4-ciclopropil-*N*2-(3-(piridin-4-il)-1*H*-indazol-6-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diamina;

6-(4-(ciclopropilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-1*H*-indazol-3-carbonitrilo;

*N*-ciclopropil-6-(4-(ciclopropilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-1*H*-indazol-3-carboxamida;

*N*4-alil-*N*4-metil-*N*2-(3-metil-1*H*-indazol-6-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diamina;

7-(4-(2,2-difluoroetilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-3,4-dihidroquinolin-2(1*H*)-ona;

3-(2-(2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-6-ilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-4-ilamino)propanamida;



6-(4-(2,2-difluoroetilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-2,2-dimetil-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona;

*N*4-ciclopropil-*N*2-(4-metil-1*H*-indazol-6-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diamina;

*N*2-(1*H*-indazol-6-il)-*N*4-(2,2,2-trifluoroetil)furo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diamina;

*N*4-ciclopropil-*N*2-(3-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)-1*H*-indazol-6-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diamina;

(*S*)-7-(4-(ciclopropilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-3-metil-3,4-dihidroquinolin-2(1*H*)-ona;

(*R*)-7-(4-(ciclopropilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-3-metil-3,4-dihidroquinolin-2(1*H*)-ona;

2,2,2-trifluoroacetato de *N*4-ciclopropil-*N*2-(1*H*-indazol-6-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diamina;

*N*-propil-4-(4-(2,2,2-trifluoroetilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)benzamida;

*N*2-(3-cloro-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-*N*4-ciclopropilfuro[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diamina;

*N*4-alil-*N*2-(4-(metilsulfonyl)fenil)furo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diamina;

*N*2-(3-cloro-4-morfolinofenil)-*N*4-ciclopropilfuro[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diamina;

4-(4-(ciclopropilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)bencensulfonamida;

bis(2,2,2-trifluoroacetato) de 4-(4-(ciclopropilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)bencensulfonamida;

4-(4-(ciclopropilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-*N*-propilbenzamida;

*N*\*4\*-ciclopropil-*N*\*2\*-(2,2-dioxo-2,3-dihidro-1*H*-2λ<sup>6</sup>-benzo[*c*]tiofen-5-il)-furo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diamina;

*N*4-ciclopropil-*N*2-(4-(morfolinometil)fenil)furo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diamina;

1-(4-(4-(4-(ciclopropilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)fenil)piperazin-1-il)etanona;

*N*\*4\*-ciclopropil-*N*\*2\*-(1,1-dioxo-2,3-dihidro-1*H*-1λ<sup>6</sup>-benzo[*d*]isotiazol-6-il)-

uro[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diamina;

6-(4-ciclopropilamino-furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-1,1-dioxo-1,2-dihidro-1 $\lambda$ 6\*-benzo[*d*]isotiazol-3-ona;

4-(4-(ciclobutilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)bencensulfonamida;

*N*4-ciclopropil-*N*2-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diamina;

(1*R*,2*S*)-2-(2-(4-sulfamoilfenilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-4-ilamino)ciclopentancarboxamida;

6-(4-(ciclopropilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-3,4-dihidroquinolin-2(1*H*)-ona;

(1*R*,2*R*,3*S*,4*S*)-3-(2-(4-sulfamoilfenilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-4-ilamino)biciclo[2.2.1]hept-5-en-2-carboxamida;

*N*4-((1*R*,3*S*)-3-aminociclopentil)-*N*2-(3-metil-1*H*-indazol-6-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diamina;

*N*4-((1*S*,3*R*)-3-aminociclopentil)-*N*2-(3-metil-1*H*-indazol-6-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diamina;

2,2-dimetil-6-(4-(metilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona;

6-(4-(isopropilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-2,2-dimetil-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona;

7-(4-(ciclopropilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-3,4-dihidroquinolin-2(1*H*)-ona;

7-(4-(ciclopropilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-3-metil-3,4-dihidroquinolin-2(1*H*)-ona;

*N*2-(3-metil-1*H*-indazol-6-il)-*N*4-(4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indazol-6-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diamina;

*N*4-(3,3-difluorociclobutil)-*N*2-(3-metil-1*H*-indazol-6-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diamina;

*N*4-(3,3-difluorociclobutil)-*N*2-(3-metil-1*H*-indazol-6-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diamina;

*N*4-ciclobutil-*N*2-(3-metil-1*H*-indazol-6-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diamina;  
 7-(4-(ciclobutilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-3,4-dihidroquinolin-2(1*H*)-ona;  
 6-(4-(ciclobutilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-3,3-dimetilindolin-2-ona;  
 7-(4-(ciclobutilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-3,3-dimetil-3,4-dihidroquinolin-2(1*H*)-ona;  
 7-(4-(ciclobutilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-3-metil-3,4-dihidroquinolin-2(1*H*)-ona;  
 7-(4-(isobutilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-3,4-dihidroquinolin-2(1*H*)-ona;  
*N*2-(3-metil-1*H*-indazol-6-il)-*N*4-propilfuro[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diamina;  
 7-(4-(propilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-3,4-dihidroquinolin-2(1*H*)-ona;  
 3,3-dimetil-7-(4-(propilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-3,4-dihidroquinolin-2(1*H*)-ona;  
 8-(4-(propilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-4,5-dihidro-1*H*-benzo[*b*]azepin-2(3*H*)-ona;  
 2-metil-2-(4-(4-(propilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)fenil)propanonitrilo;  
 7-(4-(isobutilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-3,3-dimetil-3,4-dihidroquinolin-2(1*H*)-ona;  
 8-(4-(isobutilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-4,5-dihidro-1*H*-benzo[*b*]azepin-2(3*H*)-ona;  
 2-(4-(4-(isobutilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)fenil)-2-metilpropanonitrilo;  
*N*-(4-(4-(ciclobutilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)fenil)-*N*-metilacetamida;  
*N*-(4-(4-(ciclobutilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)fenil)butiramida;  
*N*2-(3-cloro-4-morfolinofenil)-*N*4-ciclobutilfuro[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diamina;  
*N*4-ciclobutil-*N*2-(1*H*-indazol-6-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diamina;  
*N*-(4-(4-(ciclopropilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)fenil)-*N*-metilacetamida;

6-(4-(ciclobutilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-3,4-dihidroquinolin-2(1*H*)-ona;  
*N*4-ciclopropil-*N*2-(4-(piperazin-1-il)fenil)furo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diamina;  
*N*4-ciclobutil-*N*2-(4-(piperazin-1-il)fenil)furo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diamina;  
 6-(4-(ciclobutilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-2,2-dimetil-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona;  
 6-(4-(ciclopropilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona;  
*N*4-ciclopropil-*N*2-(1-metil-1*H*-indazol-5-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diamina;  
 4-(4-(ciclopropilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-*N*-(3-metoxipropil)benzamida;  
 4-(4-(ciclopropilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-*N*-(3-metoxipropil)bencensulfonamida;  
 2,2-dimetil-6-(4-(2,2,2-trifluoroetilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona;  
*N*4-ciclopropil-*N*2-(1-metil-1*H*-indazol-6-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diamina;  
*N*2-(3-cloro-4-morfolinofenil)-*N*4-(2,2,2-trifluoroetil)furo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diamina;  
*N*-(4-(4-(1*H*-indazol-6-ilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)fenil)butiramida;  
*N*4-ciclopropil-*N*2-(1*H*-indol-6-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diamina;  
*N*4-(3-aminopropil)-*N*2-(1*H*-indazol-6-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diamina;  
*N*4-(4-aminobutil)-*N*2-(1*H*-indazol-6-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diamina;  
*N*4-ciclopropil-*N*2-(1*H*-indazol-5-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diamina;  
*N*4-ciclopropil-*N*2-(1-isopropil-1*H*-indazol-5-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diamina;  
 6-(4-(ciclopropilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-2*H*-benzo[*b*][1,4]tiazin-3(4*H*)-ona;  
*N*4-ciclopropil-*N*2-(4-morfolinofenil)furo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diamina;  
 6-(4-(ciclopropilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)benzo[*d*]oxazol-2(3*H*)-ona;  
 5-(4-(ciclopropilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2(3*H*)-ona;

5-(4-(ciclopropilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ona;  
*N*-(3-(4-(ciclopropilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)fenil)acetamida;  
 3-(4-(ciclopropilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)bencensulfonamida;  
 5-(4-(ciclopropilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)benzo[*d*]oxazol-2(3*H*)-ona;  
 6-(4-(ciclopropilmetilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-2,2-dimetil-2*H*-  
 benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona;  
 6-(4-(ciclopropilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-2,2-dimetil-2*H*-pirido[3,2-  
*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona;  
 6-(4-(ciclopropilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)indolin-2-ona;  
 (3-(4-(ciclopropilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)fenil)metanol;  
*N*4-ciclopropil-*N*2-(6-morfolinopiridin-3-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diamina;  
 6-(4-(ciclopropilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-2,2-dimetil-2*H*-benzo[*b*][1,4]tiazin-  
 3(4*H*)-ona;  
*N*4-ciclopropil-*N*2-(4-(tiomorfolina 1,1 dióxido)fenil)furo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diamina;  
*N*2-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-il)-*N*4-ciclopropilfuro[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diamina;  
*N*4-ciclopropil-*N*2-(3-fluoro-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)furo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diamina;  
 7-(4-(ciclopropilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-4-metilquinolin-2(1*H*)-ona;  
 7-(4-(ciclopropilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)quinolin-2(1*H*)-ona;  
 2,2-dimetil-6-(4-(1-metilciclopropilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-2*H*-  
 benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona;  
 6-(4-(1-(hidroximetil)ciclopropilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-2,2-dimetil-2*H*-  
 benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona;  
 6-(4-(etilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-2,2-dimetil-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-  
 ona;  
 6-(4-(ciclopropilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-2,2-difluoro-2*H*-

benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona;

7-(4-(ciclopropilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-3,3-dimetil-3,4-dihidroquinolin-2(1*H*)-ona;

2-(4-(4-(ciclopropilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)fenil)-2-metilpropanonitrilo;

*N*4-ciclopropil-*N*2-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diamina;

*N*4-ciclopropil-*N*2-(4-isopropoxifenil)furo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diamina;

*N*4-ciclopropil-*N*2-(2-metilbenzo[*d*]tiazol-6-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diamina;

*N*4-ciclopropil-*N*2-(2-metilquinolin-6-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diamina;

*N*4-ciclopropil-*N*2-(4-isopropoxi-3-metilfenil)furo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diamina;

*N*2-(3-cloro-4-isopropoxifenil)-*N*4-ciclopropilfuro[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diamina;

*N*4-ciclopropil-*N*2-(3-fluoro-4-isopropoxifenil)furo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diamina;

7-(4-(ciclopropilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-3-(hidroximetil)quinolin-2(1*H*)-ona;

*N*4-ciclopropil-*N*2-(2,2-dimetilcroman-6-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diamina;

7-(4-(ciclopropilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-2*H*-cromen-2-ona;

*N*4-ciclopropil-*N*2-(2,3-dihidrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diamina;

*N*2-(benzo[*d*]oxazol-6-il)-*N*4-ciclopropilfuro[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diamina;

*N*2-(4-(2*H*-1,2,3-triazol-2-il)fenil)-*N*4-ciclopropilfuro[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diamina;

7-(4-(ciclopropilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-4,5-dihidro-1*H*-benzo[*b*]azepin-2(3*H*)-ona;

1-(7-(4-(ciclopropilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-4,5-dihidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-3(2*H*)-il)etanona;

*N*4-ciclopropil-*N*4-metil-*N*2-(3-metil-1*H*-indazol-6-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diamina;

(diexo)-3-(2-(2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-6-ilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-4-ilamino)biciclo[2.2.1]hept-5-en-2-carboxamida;

(diexo)-3-(2-(3,3-dimetil-2-oxoindolin-6-ilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-4-

ilamino)biciclo[2.2.1]hept-5-en-2-carboxamida;  
 (diexo)-3-(2-(3-metil-1*H*-indazol-6-ilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-4-ilamino)biciclo[2.2.1]hept-5-en-2-carboxamida;  
 6,6'-(furo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diilbis(azanediil))bis(2,2-dimetil-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona);  
 (diexo)-3-(2-(2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-6-ilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-4-ilamino)biciclo[2.2.1]heptan-2-carboxamida;  
 6-(4-(tert-butilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-2,2-dimetil-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona;  
 6-(4-(dietilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-2,2-dimetil-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona;  
 6-(4-(isobutilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-3,3-dimetilindolin-2-ona;  
 3,3-dimetil-6-(4-(propilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)indolin-2-ona;  
 8-(4-(ciclopropilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-4,5-dihidro-1*H*-benzo[*b*]azepin-2(3*H*)-ona;  
*N*4-ciclopropil-*N*2-(4-fluoro-3-metil-1*H*-indazol-6-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diamina;  
*N*4-ciclopropil-*N*2-(4-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)fenil)furo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diamina;  
*N*2-(4-(1*H*-imidazol-1-il)fenil)-*N*4-ciclopropilfuro[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diamina;  
 6-(4-(ciclopropiletinil)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-3,3-dimetilindolin-2-ona;  
*N*2-(benzo[*d*]isoxazol-6-il)-*N*4-ciclopropilfuro[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diamina;  
 7-(4-(ciclopropilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-3-metilquinolin-2(1*H*)-ona;  
 6-(4-(ciclopropilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-2,2-dimetil-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona;  
 6-(4-(ciclobutilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona;

6-(4-(ciclopropilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-3,3-dimetilindolin-2-ona;  
 3,3-dimetil-6-(4-(2-metilciclopropilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)indolin-2-ona;  
*N*2-(3-metil-1*H*-indazol-6-il)-*N*4-(piridin-3-ilmetil)furo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diamina;  
 6-(4-(2,2-difluoroetilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-3,3-dimetilindolin-2-ona;  
*N*4-(2,2-difluoroetil)-*N*2-(3-metil-1*H*-indazol-6-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diamina;  
 6-(4-(ciclopropilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-*N,N*-dimetil-1*H*-indazol-3-carboxamida;  
 4-(4-(ciclopropilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)benzonitrilo;  
*N*4-ciclopropil-*N*2-(4-metoxifenil)furo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diamina;  
 (6-(4-(ciclopropilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-1*H*-indazol-3-il)(morfolino)metanona;  
 6-(4-(ciclopropilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-*N*-(2-idroxiutil)-1*H*-indazol-3-carboxamida;  
 2-(4-(4-(ciclopropilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)fenil)acetoniitrilo;  
 4-(4-(ciclopropilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-*N*-(piridin-2-il)bencensulfonamida;  
*N*4-ciclopropil-*N*2-(4-(piridin-4-il)fenil)furo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diamina;  
 8-(4-ciclobutoxifuro[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-4,5-diidro-1*H*-benzo[*b*]azepin-2(3*H*)-ona;  
 4-ciclobutoxi-*N*-(3-metil-1*H*-indazol-6-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-amina;  
 7-(4-ciclobutoxifuro[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-3,4-diidroquinolin-2(1*H*)-ona;  
*N*4-alil-*N*2-(quinolin-4-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diamina;  
 6-(4-(piperidin-4-ilmetilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona;  
*N*-(4-(4-(piperidin-4-ilmetilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)fenil)butiramida;  
*N*4-ciclopropil-*N*2-(isoquinolin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diamina;



*N*2-(1*H*-indazol-6-il)-*N*4-(piperidin-4-ilmetil)furo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diamina;  
*N*4-ciclopropil-*N*2-(1-metil-1*H*-indazol-3-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diamina;  
*N*4-ciclopropil-*N*2-(imidazo[1,2-*a*]piridin-3-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diamina;  
 6-(4-(piperidin-4-ilmetilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-3,4-dihidroquinolin-2(1*H*)-  
 ona;  
 2,2-dimetil-6-(4-(piperidin-4-ilmetilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-2*H*-  
 benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona;  
*N*-metil-*N*-(4-(4-(piperidin-4-ilmetilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)fenil)acetamida;  
*N*4-ciclopropil-*N*2-(isoquinolin-4-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diamina;  
*N*4-ciclopropil-*N*2-(quinolin-4-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diamina;  
 1-(4-(4-(4-((1*H*-imidazol-2-il)metilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)fenil)piperazin-1-  
 il)etanona;  
*N*4-ciclopropil-*N*2-(2-metil-2*H*-indazol-6-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diamina;  
*N*4-ciclopropil-*N*2-(3-metil-1*H*-indazol-5-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diamina;  
*N*4-(3-amino-2,2-dimetilpropil)-*N*2-(1*H*-indazol-6-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diamina;  
*N*4-((1*r*,4*r*)-4-aminociclohexil)-*N*2-(3-metil-1*H*-indazol-6-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-  
 diamina;  
 (R)-*N*2-(3-metil-1*H*-indazol-6-il)-*N*4-(piperidin-3-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diamina;  
*N*2-(3-metil-1*H*-indazol-6-il)-*N*4-(oxetan-3-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diamina;  
 6-(4-(ciclopropilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-4-metil-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-  
 3(4*H*)-ona;  
*N*4-ciclopropil-*N*2-(3-(piridin-4-il)fenil)furo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diamina;  
 2,2-dimetil-6-(4-(piperidin-3-ilmetilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-2*H*-  
 benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona;  
*N*4-ciclopropil-*N*2-(3-morfolinofenil)furo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diamina;

(S)-N2-(3-metil-1*H*-indazol-6-il)-N4-(piperidin-3-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diamina;  
 N4-ciclopropil-N2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diamina;  
 N-(4-(4-(ciclopropilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-2-metoxifenil)-2-morfolinoacetamida; o  
 6-(4-(ciclopropilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona.

22. El compuesto de la reivindicación 17 CARACTERIZADO PORQUE R<sup>1</sup> es N(R<sup>a</sup>)(R<sup>b</sup>), o -OR<sup>b</sup>; donde

R<sup>a</sup> es H o (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquilo opcionalmente sustituido; y

R<sup>b</sup> es (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquilo opcionalmente sustituido, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)cicloalquilo opcionalmente sustituido, (C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub>)cicloalquilo saturado o parcialmente insaturado en puente opcionalmente sustituido, o (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)heteroarilo opcionalmente sustituido.

23. El compuesto de la reivindicación 22 CARACTERIZADO PORQUE

R<sup>a</sup> es H; y

R<sup>b</sup> es (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquilo opcionalmente sustituido, ciclopropilo opcionalmente sustituido, ciclobutilo opcionalmente sustituido, biciclo[2.2.1]heptenilo opcionalmente sustituido, biciclo[2.2.1]heptanilo opcionalmente sustituido, o indazolilo opcionalmente sustituido.

24. El compuesto de la reivindicación 23 CARACTERIZADO PORQUE Y es benzo[*b*]azepinilo opcionalmente sustituido, benzo[*b*][1,4]oxazinilo opcionalmente sustituido, benzo[*b*][1,4]tiazinilo opcionalmente sustituido, benzo[*c*]tiofenilo opcionalmente sustituido, dihidroquinolinilo opcionalmente sustituido, indazolilo opcionalmente sustituido, indolinilo opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido, quinolinilo opcionalmente sustituido, o tetrahidroisoquinolinilo opcionalmente sustituido.

25. El compuesto de la reivindicación 24 CARACTERIZADO PORQUE Z es H, -CN, -C(O)N(H)-ciclopropilo opcionalmente sustituido, -C(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alquilo opcionalmente sustituido, -N(H)C(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alquilo opcionalmente sustituido, -S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alquilo opcionalmente sustituido, morfolinilo opcionalmente sustituido, piperazinilo opcionalmente sustituido, -CH<sub>2</sub>-morfolinilo opcionalmente sustituido, o piridinilo sustituido opcionalmente.

26. El compuesto de la reivindicación 25 CARACTERIZADO PORQUE el compuesto es

*N*4-ciclopropil-*N*2-(3-metil-1*H*-indazol-6-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diamina;

*N*4-ciclopropil-*N*2-(3-(piridin-4-il)-1*H*-indazol-6-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diamina;

6-(4-(ciclopropilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-1*H*-indazol-3-carbonitrilo;

*N*-ciclopropil-6-(4-(ciclopropilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-1*H*-indazol-3-carboxamida;

*N*4-ciclopropil-*N*2-(4-metil-1*H*-indazol-6-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diamina;

*N*2-(1*H*-indazol-6-il)-*N*4-(2,2,2-trifluoroetil)furo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diamina;

(*S*)-7-(4-(ciclopropilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-3-metil-3,4-dihidroquinolin-2(1*H*)-ona;

(*R*)-7-(4-(ciclopropilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-3-metil-3,4-dihidroquinolin-2(1*H*)-ona;

2,2,2-trifluoroacetato de *N*4-ciclopropil-*N*2-(1*H*-indazol-6-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diamina;

*N*2-(3-cloro-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-*N*4-ciclopropilfuro[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diamina;

*N*2-(3-cloro-4-morfolinofenil)-*N*4-ciclopropilfuro[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diamina;

4-(4-(ciclopropilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)bencensulfonamida;

bis(2,2,2-trifluoroacetato) de 4-(4-(ciclopropilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)bencensulfonamida;

*N*\*4\*-ciclopropil-*N*\*2\*-(2,2-dioxo-2,3-dihidro-1*H*-2lambda\*6\*-benzo[*c*]tiofen-5-il)-furo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diamina;

2,2,2-trifluoroacetato de *N*4-ciclopropil-*N*2-(1*H*-indazol-6-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diamina;

(1*R*,2*R*,3*S*,4*S*)-3-(2-(4-sulfamoilfenilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-4-ilamino)biciclo[2.2.1]hept-5-en-2-carboxamida;

7-(4-(ciclopropilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-3,4-dihidroquinolin-2(1*H*)-ona;

7-(4-(ciclopropilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-3-metil-3,4-dihidroquinolin-2(1*H*)-ona;

*N*4-ciclobutil-*N*2-(3-metil-1*H*-indazol-6-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diamina;

7-(4-(ciclobutilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-3,4-dihidroquinolin-2(1*H*)-ona;

6-(4-(ciclobutilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-3,3-dimetilindolin-2-ona;

7-(4-(ciclobutilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-3-metil-3,4-dihidroquinolin-2(1*H*)-ona;

*N*2-(3-metil-1*H*-indazol-6-il)-*N*4-propilfuro[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diamina;

7-(4-(propilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-3,4-dihidroquinolin-2(1*H*)-ona;

2-metil-2-(4-(4-(propilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)fenil)propanonitrilo;

*N*2-(3-cloro-4-morfolinofenil)-*N*4-ciclobutilfuro[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diamina;

*N*4-ciclobutil-*N*2-(1*H*-indazol-6-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diamina;

*N*-(4-(4-(4-(aminometil)piperidin-1-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)fenil)-*N*-metilacetamida;

6-(4-(ciclobutilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-2,2-dimetil-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona;

6-(4-(ciclopropilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona;

*N*4-ciclopropil-*N*2-(1-metil-1*H*-indazol-5-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diamina;

*N*2-(3-cloro-4-morfolinofenil)-*N*4-(2,2,2-trifluoroetil)furo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diamina;

*N*-(4-(4-(1*H*-indazol-6-ilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)fenil)butiramida;

*N*4-(4-aminobutil)-*N*2-(1*H*-indazol-6-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diamina;

6-(4-(ciclopropilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-2*H*-benzo[*b*][1,4]tiazin-3(4*H*)-ona;

7-(4-(ciclopropilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-4-metilquinolin-2(1*H*)-ona;

7-(4-(ciclopropilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)quinolin-2(1*H*)-ona;

6-(4-(etilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-2,2-dimetil-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona;

6-(4-(ciclopropilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-2,2-difluoro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona;

7-(4-(ciclopropilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-3,3-dimetil-3,4-dihidroquinolin-2(1*H*)-ona;

2-(4-(4-(ciclopropilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)fenil)-2-metilpropanonitrilo;

2-(4-(4-(ciclopropilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)fenil)-2-metilpropanonitrilo;

7-(4-(ciclopropilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-3-(hidroximetil)quinolin-2(1*H*)-ona;

7-(4-(ciclopropilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-2*H*-cromen-2-ona;

7-(4-(ciclopropilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-4,5-dihidro-1*H*-benzo[*b*]azepin-2(3*H*)-ona;

1-(7-(4-(ciclopropilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-4,5-dihidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-3(2*H*)-il)etanona;

(diexo)-3-(2-(3,3-dimetil-2-oxoindolin-6-ilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-4-ilamino)biciclo[2.2.1]hept-5-en-2-carboxamida;

(diexo)-3-(2-(3-metil-1*H*-indazol-6-ilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-4-ilamino)biciclo[2.2.1]hept-5-en-2-carboxamida;

6,6'-(furo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diilbis(azanediil))bis(2,2-dimetil-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona);

acetato de (diexo)-3-(2-(2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-6-ilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-4-ilamino)biciclo[2.2.1]heptan-2-carboxamida;

6-(4-(isobutilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-3,3-dimetilindolin-2-ona;

3,3-dimetil-6-(4-(propilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)indolin-2-ona;

8-(4-(ciclopropilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-4,5-dihidro-1*H*-benzo[*b*]azepin-2(3*H*)-ona;

*N*4-ciclopropil-*N*2-(4-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)fenil)furo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diamina;

*N*2-(benzo[*d*]isoxazol-6-il)-*N*4-ciclopropilfuro[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diamina;

7-(4-(ciclopropilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-3-metilquinolin-2(1*H*)-ona;

6-(4-(ciclopropilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-2,2-dimetil-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona;

6-(4-(ciclopropilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-3,3-dimetilindolin-2-ona;

3,3-dimetil-6-(4-(2-metilciclopropilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)indolin-2-ona;

6-(4-(2,2-difluoroetilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-3,3-dimetilindolin-2-ona;

*N*4-(2,2-difluoroetil)-*N*2-(3-metil-1*H*-indazol-6-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diamina;

6-(4-(ciclopropilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-*N,N*-dimetil-1*H*-indazol-3-carboxamida;

(6-(4-(ciclopropilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-1*H*-indazol-3-il)(morfolino)metanona;

2-(4-(4-(ciclopropilamino)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)fenil)acetoniitrilo;

8-(4-ciclobutoxifuro[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-4,5-dihidro-1*H*-benzo[*b*]azepin-2(3*H*)-ona;

4-ciclobutoxi-*N*-(3-metil-1*H*-indazol-6-il)furo[3,2-*d*]pirimidin-2-amina; o

7-(4-ciclobutoxifuro[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-3,4-dihidroquinolin-2(1*H*)-ona.

27. Un método para tratar un paciente que padece una afección que está mediada por la actividad de una proteína quinasa, CARACTERIZADO PORQUE comprende el paso de administrarle al paciente una cantidad eficaz para el uso terapéutico de un compuesto de fórmula (I), tal como se lo define en la reivindicación 1, o de una sal, una prodroga o un metabolito con actividad biológica farmacéuticamente aceptable de éste.

28. El método de la reivindicación 27, CARACTERIZADO PORQUE la proteína quinasa se selecciona del grupo que consiste en las quinasas Jak1, Jak2, Jak3, Tyk2, KDR, Flt-3, CDK2, CDK4, TANK, Trk, FAK, Abl, Bcr-Abl, cMet, b-RAF, FGFR3, c-kit, PDGF-R, Syk, PKC y Aurora.

29. El método de la reivindicación 27, CARACTERIZADO PORQUE la afección se selecciona entre el cáncer, los trastornos cardiovasculares, los trastornos que afectan el sistema nervioso central, los trastornos inmunes, las afecciones oculares, la artritis reumática, las reacciones de hipersensibilidad, los trastornos caracterizados por movimientos hiperquinéticos, la neumonitis con hipersensibilidad, la hipertensión, los trastornos caracterizados por movimientos hipoquinéticos, los aneurismas aórticos o periféricos, los trastornos en el eje del hipotálamo, la pituitaria y las glándulas adrenales, las disecciones aórticas, la hipertensión arterial, la arteriosclerosis, las fístulas arteriovenosas, la ataxia, las degeneraciones espinocerebelares, la miositis provocada por estreptococos, las lesiones estructurales en el cerebelo, la panencefalitis esclerosante subaguda, los síncope, la sífilis en el sistema

cardiovascular, la anafilaxis sistémica, el síndrome inflamatorio sistémico, la artritis reumática sistémica de inicio juvenil, la ALL asociada a las células T o a FAB, la telangiectasia, la tromboangitis obliterante, el rechazo de transplantes, el trauma/las hemorragias, las reacciones de hipersensibilidad del tipo III, la hipersensibilidad del tipo IV, la angina inestable, la uremia, la urosepsis, la urticaria, las venas varicosas, la vasculitis, las enfermedades de las venas, la trombosis venosa, la fibrilación ventricular, las infecciones virales y fúngicas, la encefalitis viral/la meningitis aséptica, el síndrome asociado a la encefalitis viral, el síndrome de Wernicke-Korsakoff, la enfermedad de Wilson, el rechazo de xenoinjertos de cualquier órgano o tejido, el rechazo de transplantes de corazón, la hemacromatosis, los trastornos asociados a la hemodiálisis, el síndrome urémico hemolítico/la púrpura trombocitopénica trombótica, las hemorragias, la fibrosis pulmonar idiopática, la citotoxicidad mediada por anticuerpos, la astenia, la atrofia muscular espinal infantil, la inflamación de la aorta, la influenza A, los trastornos provocados por la exposición a radiación ionizante, la iridociclitis/la uveítis/la neuritis óptica, las afecciones relacionadas con la diabetes, la anemia con células en hoz, la inflamación crónica, la glomerulonefritis, el rechazo de injertos, la enfermedad de Lyme, la enfermedad de von Hippel Lindau, la enfermedad de Paget, la fibrosis, la sarcoidosis, la cirrosis, la tiroiditis, el síndrome de hiperviscosidad, la enfermedad de Osler-Weber-Rendu, la enfermedad pulmonar oclusiva crónica, el edema posterior a una quemadura, el trauma, los trastornos provocados por la radiación, la hipoxia, la isquemia, el síndrome de hiperestimulación ovárica, el síndrome posterior a la perfusión, el síndrome posterior al bombeo, el síndrome de cardiotomía posterior a un infarto de miocardio, la endometriosis, la hipertensión pulmonar, el hemangioma infantil, las infecciones de herpes simple, el herpes zoster, los trastornos provocados por el virus de la inmunodeficiencia humana,



los trastornos provocados por parapoxvirus o por protozoos, la toxoplasmosis, la parálisis supranuclear progresiva, la hipertensión pulmonar primaria, los trastornos provocados por las terapias con radiación, el fenómeno de Raynaud, la enfermedad de Raynaud, la enfermedad de Refsum, la corea senil, la demencia senil del tipo de los cuerpos de Lewy, el shock, el rechazo de aloinjertos de piel, el síndrome de los cambios en la piel, la vitritis, la restenosis, los accidentes cerebrovasculares isquémicos, las enfermedades alérgicas, la dermatitis, el escleroderma, la enfermedad del injerto contra el huésped, el rechazo de transplantes de órganos (que incluye, sin limitaciones, el rechazo de transplantes de médula ósea o de órganos sólidos), las enfermedades inmunes agudas o crónicas asociadas al trasplante de órganos, la sarcoidosis, la coagulación intravascular diseminada, la enfermedad de Kawasaki, el síndrome nefrótico, el síndrome de fatiga crónica, la granulomatosis de Wegener, la púrpura de Henoch-Schoenlein, la vasculitis microscópica de los riñones, la hepatitis activa crónica, el choque séptico, el síndrome de choque tóxico, el síndrome de sepsis, la caquexia, las enfermedades infecciosas, las enfermedades provocadas por parásitos, el síndrome de inmunodeficiencia adquirida, la mielitis transversal aguda, la corea de Huntington, los accidentes cerebrovasculares, la cirrosis biliar primaria, la anemia hemolítica, la enfermedad de Addison, la enfermedad de Addison idiopática, la deficiencia poliglandular esporádica del tipo I y la deficiencia poliglandular del tipo II, el síndrome de Schmidt, el síndrome de dificultad respiratoria en adultos (agudo), la alopecia, la alopecia areata, la artropatía seronegativa, la artropatía, la enfermedad de Reiter, la artropatía psoriática, la artropatía asociada a la colitis ulcerosa, la sinovitis enteropática, la artropatía asociada a *Chlamydia*, a *Yersinia* o a *Salmonella*, las enfermedades ateromatosas/la arteriosclerosis, la alergia atópica, la enfermedad bulbosa autoinmune, el pénfigo vulgar, el pénfigo foliáceo, el penfigoide, la

enfermedad lineal provocada por la IgA, la anemia hemolítica autoinmune, la anemia hemolítica positiva de Coombs, la anemia perniciosa adquirida, la anemia perniciosa juvenil, los trastornos vasculares periféricos, la peritonitis, la anemia perniciosa, la encefalitis miálgica/la enfermedad de Royal Free, la candidiasis mucocutánea crónica, la arteritis de las células gigantes, la hepatitis esclerosante primaria, la hepatitis autoinmune criptogénica, las enfermedades relacionadas con la inmunodeficiencia adquirida, la hepatitis A, la hepatitis B, la hepatitis C, las arritmias en el haz de His, las infecciones del VIH/la neuropatía asociada al VIH, la inmunodeficiencia variada común (la hipogammaglobulinemia variable común), la cardiomiopatía dilatada, la infertilidad femenina, la insuficiencia ovárica, la insuficiencia ovárica prematura, la enfermedad pulmonar fibrótica, la curación crónica de heridas, la alveolitis fibrosante criptogénica, la enfermedad pulmonar intersticial posterior a una inflamación, la neumonitis intersticial, la neumocistis, la neumonía, las enfermedades del tejido conectivo asociadas a las enfermedades pulmonares intersticiales, las enfermedades mixtas del tejido conectivo, las enfermedades asociadas a los pulmones, la esclerosis sistémica asociada a las enfermedades pulmonares intersticiales, la artritis reumática asociada a las enfermedades pulmonares intersticiales, el lupus eritematoso sistémico asociado a las enfermedades pulmonares, la dermatomiositis/polimiositis asociada a las enfermedades pulmonares, la enfermedad de Sjögren asociada a las enfermedades pulmonares, la espondilitis anquilosante asociada a las enfermedades pulmonares, la enfermedad pulmonar vasculítica difusa, la hemosiderosis asociada a las enfermedades pulmonares, las enfermedades pulmonares intersticiales asociadas a las drogas, la fibrosis provocada por radiación, la bronquiolitis obliterante, la neumonía eosinofílica crónica, las enfermedades pulmonares caracterizadas por la infiltración de linfocitos, las enfermedades pulmonares intersticiales posteriores a las infecciones, la

artritis gotosa, la hepatitis autoinmune, la hepatitis autoinmune del tipo 1 (la hepatitis autoinmune clásica o lupoide), la hepatitis autoinmune del tipo 2 (la hepatitis con anticuerpos anti-LKM), la hipoglucemia debida a una reacción autoinmune, la resistencia a la insulina del tipo B con acanthosis nigricans, el hipoparatiroidismo, las enfermedades inmunes agudas asociadas al transplante de órganos, las enfermedades inmunes crónicas asociadas al transplante de órganos, la colangitis esclerosante primaria, la psoriasis del tipo 1, la psoriasis del tipo 2, la leucopenia idiopática, la neutropenia autoinmune, las enfermedades renales asociadas a la NOS, la glomerulonefritis, la vasculitis microscópica de los riñones, el lupus eritematoso discoide, la infertilidad masculina idiopática o NOS, la autoinmunidad en el espermatozoides, la esclerosis múltiple (de cualquier subtipo), la oftalmia simpática, la hipertensión pulmonar secundaria de una enfermedad del tejido conectivo, el dolor agudo y crónico (las diversas formas del dolor), el síndrome de Goodpasture, las manifestaciones pulmonares de la poliarteritis nodosa, la fiebre reumática aguda, la espondilitis reumática, la enfermedad de Still, la esclerosis sistémica, el síndrome de Sjögren, la enfermedad de Takayasu/la arteritis, la trombocitopenia autoinmune, la toxicidad, el rechazo de trasplantes, las enfermedades relacionadas con una vascularización inapropiada, por ejemplo, la retinopatía de la premadurez, la neovascularización coroidal debida a la degeneración macular relacionada con la edad, los hemangiomas infantiles en el ser humano, el edema cerebral, las lesiones pulmonares agudas, el síndrome de dificultad respiratoria en adultos (ARDS), los trastornos proliferativos, tales como la restenosis, los trastornos fibróticos, tales como la cirrosis hepática y la aterosclerosis, los trastornos asociados a la proliferación de las células mesangiales, tales como la nefropatía diabética, la nefrosclerosis maligna, los síndromes de microangiopatía trombótica, las glomerulopatías, la angiogénesis colateral en el

miocardio, en la arteria coronaria o en el cerebro, la angiogénesis en los miembros isquémicos, la lesión por isquemia/reperfusión, las enfermedades relacionadas con las úlceras pépticas provocadas por *Helicobacter*, los trastornos de angiogénesis inducidos por virus, la preeclampsia, la menometrorragia, la fiebre del rasguño de gato, la rubeosis, el glaucoma neovascular, las retinopatías, tales como las que están asociadas a la retinopatía diabética, la retinopatía de la premadurez o la degeneración macular relacionada con la edad; adicionalmente, los compuestos mencionados pueden usarse como agentes activos contra trastornos hiperproliferativos, tales como la hiperplasia de la tiroides (especialmente la enfermedad de Grave) y los quistes, tales como la hipervascularidad del estroma del ovario característica del síndrome de los ovarios poliquísticos, es decir, el síndrome de Stein-Leventhal, y las enfermedades poliquísticas de los riñones, ya que en estas enfermedades tiene lugar la proliferación de células de los vasos sanguíneos para posibilitar el crecimiento y/o las metástasis.

30. El método de la reivindicación 29, CARACTERIZADO PORQUE el cáncer es un tumor sólido, un sarcoma, un fibrosarcoma, un osteoma, un melanoma, un retinoblastoma, un rabdomiosarcoma, un glioblastoma, un neuroblastoma, un teratocarcinoma, un tumor malingo hematopoyético, un ascite maligno, el sarcoma de Kaposi, la enfermedad de Hodgkin, un linfoma, un mieloma, una leucemia, un cáncer hematopoyético o un tumor maligno.

31. El método de la reivindicación 29, CARACTERIZADO PORQUE el trastorno cardiovascular es el infarto de miocardio agudo, el síndrome coronario agudo, la insuficiencia cardíaca crónica, el infarto de miocardio, la aterosclerosis, la miocarditis viral, el rechazo de aloinjertos cardíacos, una enfermedad en una válvula cardíaca, la oclusión vascular, la enfermedad obstructiva de la carótida, la taquicardia caracterizada por un QRS regular angosto, la hipertensión renovascular, la

cardiomiopatía restrictiva o la disfunción cardíaca asociada a la sepsis.

32. El método de la reivindicación 29, CARACTERIZADO PORQUE el trastorno que afecta el sistema nervioso central es la meningitis provocada por meningococos, la enfermedad de Alzheimer o la enfermedad de Parkinson.

33. El método de la reivindicación 29, CARACTERIZADO PORQUE el trastorno inmune es la artritis reumática, el asma, el asma alérgico, la osteoartritis, la artritis juvenil, la artritis reumática juvenil, la espondilitis anquilosante, la psoriasis, la artritis psoriática, la enfermedad de Crohn, la colitis ulcerosa o la enfermedad intestinal inflamatoria.

34. El método de la reivindicación 29, CARACTERIZADO PORQUE la afección ocular es el edema ocular o macular, la enfermedad neovascular ocular, la escleritis, la queratotomía radial, la uveítis, la miopía, las cavidades ópticas, el desprendimiento crónico de la retina, las complicaciones posteriores a los tratamientos con láser, la conjuntivitis, la enfermedad de Stargardt, la enfermedad de Eale, la retinopatía o la degeneración macular.

35. El método de la reivindicación 29, CARACTERIZADO PORQUE la afección relacionada con la diabetes es la diabetes mellitus no insulino dependiente, el glaucoma, la retinopatía diabética, la diabetes, la diabetes mellitus, la diabetes mellitus insulino dependiente o la microangiopatía.

36. Una composición farmacéutica CARACTERIZADA PORQUE comprende un compuesto de fórmula (I) y un vehículo o un excipiente farmacéuticamente aceptable.

TRADUCCION OFICIAL No. 2013-05-08-254  
DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLES

---

Sello  
OFICINA DE PATENTES Y MARCAS DE LOS ESTADOS UNIDOS

---

SUBSECRETARIO DE COMERCIO PARA PROPIEDAD INTELECTUAL Y  
DIRECTOR DE LA OFICINA DE PATENTES Y MARCAS DE LOS ESTADOS UNIDOS

27 DE ENERO DE 2012

PTAS

501798806

GAYLE B. O'BRIEN  
100 RESEARCH DRIVE  
WORCESTER, MA 01605

OFICINA DE MARCAS Y PATENTES DE LOS ESTADOS UNIDOS  
NOTIFICACION DE REGISTRO DE UN DOCUMENTO DE TRASPASO

EL DOCUMENTO ADJUNTO HA SIDO REGISTRADO POR LA DIVISION DE TRASPASOS DE LA OFICINA DE PATENTES Y MARCAS DE LOS ESTADOS UNIDOS. UNA COPIA MICROFILMADA COMPLETA ESTA DISPONIBLE EN LA OFICINA DE BUSQUEDA DE TRASPASOS BAJO LOS NUMEROS DE ROLLO Y MICROFICHA CUYAS REFERENCIAS SE INDICAN A CONTINUACION.

POR FAVOR REVISE TODA LA INFORMACION CONTENIDA EN ESTA NOTIFICACION. LA INFORMACION QUE ESTA NOTIFICACION DE REGISTRO CONTIENE REFLEJA LOS DATOS QUE FIGURAN EN EL SISTEMA DE TRASPASOS DE PATENTES Y MARCAS. SI USTED ENCUENTRA ERRORES O TIENE ALGUNA PREGUNTA RELACIONADA CON ESTA NOTIFICACION, PUEDE COMUNICARSE CON EL EMPLEADO CUYO NOMBRE FIGURA EN ESTA NOTIFICACION EN EL TELEFONO 571-272-3350. POR FAVOR ENVIE SU SOLICITUD DE CORRECCION A: U.S. PATENT AND TRADEMARK OFFICE, MAIL STOP: ASSIGNMENT DIVISION SERVICES, P.O. BOX 1450, ALEXANDRIA, VA 22313.

FECHA DE REGISTRO: 01 / 26 / 2012

ROLLO /MICROFICHA: 027597 / 0983

NUMERO DE PAGINAS: 12

RESUMEN: TRASPASO DE LOS INTERESES DEL CEDENTE(S) (VER DOCUMENTO PARA DETALLES).  
NUMERO DE EXPEDIENTE: 10695.US.O1

CEDENTE:

CALDERWOOD, DAVID J

FECHA DEL DOCUMENTO: 12 / 01 / 2011

CEDENTE:

WILSON, NOEL S

FECHA DEL DOCUMENTO: 12 / 08 /2011

CEDENTE:

COX, PHILIP

FECHA DEL DOCUMENTO: 12 / 08 /2011

CEDENTE:

HOEMANN, MICHAEL Z

FECHA DEL DOCUMENTO: 12 / 01 /2011

CEDENTE:

CLAPHAM, BRUCE

FECHA DEL DOCUMENTO: 12 / 08 /2011

CEDENTE:

VASUDEVAN, ANIL

FECHA DEL DOCUMENTO: 12 / 08 /2011

CEDENTE:

VILLAMIL, CLARA I

FECHA DEL DOCUMENTO: 12 / 08 /2011

CEDENTE:

LI, BIN

FECHA DEL DOCUMENTO: 12 / 01 /2011

CEDENTE:

SOMAL, GAGANDEEP

FECHA DEL DOCUMENTO: 12 / 01 /2011

CEDENTE:

MULLEN, KELLY D

FECHA DEL DOCUMENTO: 12 / 01 /2011

CESIONARIO:

ABBOTT LABORATORIES

100 ABBOTT PARK ROAD

ABBOTT PARK, ILLINOIS 60064

NUMERO DE SOLICITUD: 13268387

FECHA DE PRESENTACIÓN: 10 / 07 / 2011

NUMERO DE PATENTE:

FECHA DE EXPEDICIÓN:

TITULO: COMPUESTOS DE FURO [3,2-D] PIRIMIDINA

SUCURSAL DE SERVICIOS DE TRASPASOS

DIVISION DE REGISTROS PUBLICOS

## TRASPASO

Yo/Nosotros,

- (1) David J. Calderwood,
- (2) Noel S. Wilson,
- (3) Philip Cox,
- (4) Michael Z. Hoemann,
- (5) Bruce Clapham,
- (6) Anil Vasudevan,
- (7) Clara J. Villamil,
- (8) Bin Li,
- (9) Gagandeep Somal,
- (10) Kelly D. Mullen,

Residentes, respectivamente, en

- (1) 4 McCarthy Circle, Framingham, MA 01702 (EE.UU.),
- (2) 6934 97th Avenue, Kenosha, WI 53142 (EE.UU.),
- (3) 285 N. Cambridge Court, Grayslake, IL 60030 (EE.UU.),
- (4) 41 Lilac Circle, Malborough, MA 01752 (EE.UU.),
- (5) 2813 Fallingwaters Drive, Lindenhurst, IL 60046 (EE.UU.),
- (6) 105 13th Avenue, Union Grove, WI 53182 (EE.UU.),
- (7) 813 Long Road, Glenview, IL 60025 (EE.UU.),
- (8) 11 Hunter Lane, Ashland, MA 01721 (EE.UU.),
- (9) 57 Auburn Street Ext., Apt 5, Framingham, MA 01701 (EE.UU.),
- (10) 64 Cranberry Meadow Road, Charlton, MA 01507 (EE.UU.),

por una contraprestación buena y valiosa, el recibo de lo cual se reconoce por el presente, hemos traspasado, vendido y transferido a y por el presente traspasamos, vendemos y transferimos a Abbott Laboratories, una sociedad constituida y existente bajo las leyes del Estado de Illinois y que tiene una oficina y lugar de negocios en 100 Abbott Park Road, Abbott Park, IL 60064, sus sucesores y cesionarios:

1) todo el derecho, título e interés en los Estados Unidos y en todos los países en todo el mundo en y de cualquiera y todas mis/nuestras invenciones y descubrimientos revelados en la Solicitud de los Estados Unidos No. Serial 13/268,387, presentada el 7 de octubre de 2011 {Expediente No. 10695USO1} y Solicitud Internacional No. Serial PCT/US2011/055366, presentada el 7 de octubre de 2011 {Expediente No. 10695WOO1} y designando a AP, EA, EP, OA, AE, AG,



AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BE, BF, BG, BJ, BR, BY, BZ, CA, CF, CG, CH, y LI, CI, CL, CM, CN, CO, CR, CU, CY, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, FR, GA, GB, GD, GE, GH, GM, GN, GQ, GR, GW, HR, HN, HU, ID, IE, IL, IN, IS, IT, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MC, MY, MD, MG, MK, ML, MN, MR, MW, MX, MZ, NE, NI, NL, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SI, SK, SL, SN, SY, SZ, TD, TG, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, VC, ZA, ZM y ZW; llamada: "COMPUESTOS DE FURO [3,2-D] PIRIMIDINA", incluyendo cualquier renovación, recuperación, reemisión, reexamen, extensión, continuación y división de los mismos, y cualquier solicitud sustituta, por lo tanto;

2) el derecho pleno y completo para registrar solicitudes de patente en nombre de Abbott Laboratories, su persona nombrada, o en mi nombre a elección de Abbott Laboratories o su persona nombrada, sobre las invenciones, descubrimientos y solicitudes anteriormente nombrados en todos los países del mundo;

3) todo el derecho, título e interés en y de cualquier Patente de Invención que pueda expedirse sobre ello en los Estados Unidos o en cualquier otro país del mundo y cualquier renovación, recuperación, reemisión reexamen y extensión de los mismos; y

4) todo el derecho, título e interés en todas las Convenciones y Derechos de Tratados de toda clase sobre ello, incluyendo sin limitación todos los derechos de prioridad en cualquier país del mundo, en y de las invenciones, descubrimientos y solicitudes anteriores.

Por el presente autorizamos y le solicitamos a las autoridades competentes que otorguen y expidan cualquiera y todas las Patentes de Invención en los Estados Unidos y en todo el mundo a Abbott Laboratories como el cesionario de todo derecho, título e interés en el presente, tan completa y enteramente como si el mismo hubiese sido tenido y disfrutado por nosotros si este traspaso, venta y transferencia no se hubiese hecho.

Además acordamos, en cualquier momento, a solicitud de Abbott Laboratories, ejecutar y entregar a Abbott Laboratories cualquier solicitud adicional para patente para dichas invenciones y descubrimientos, o cualquier parte o partes de los mismos, y cualquier solicitud para patente de confirmación, registro e importación con base en cualquier Patente de Invención que se expida sobre dichas invenciones, descubrimientos o solicitudes, y divisiones, continuaciones, renovaciones, recuperaciones, reemisiones, reexámenes y extensiones de los mismos.

Además acordamos en cualquier momento ejecutar y entregar a solicitud de Abbott Laboratories dichos documentos adicionales, si hubiese, según sean necesarios o deseables para asegurar la protección de patente sobre dichas invenciones, descubrimientos y solicitudes en todos los países del mundo, y de lo contrario hacer lo que sea necesario para darle pleno efecto a y perfeccionar los derechos de Abbott Laboratories bajo este Traspaso, incluyendo la ejecución,

entrega y procura de cualquiera y todos los documentos adicionales que evidencien este traspaso, transferencia y venta según sea necesario o deseable.

CEDENTES:

- (1) (firma: ilegible)  
David J. CALDERWOOD

RECONOCIMIENTO:

En este día 1 de diciembre de 2011, David J. CALDERWOOD compareció personalmente ante mí, ejecutó el Traspaso anterior, y reconoció debidamente ante mí que dicho Traspaso fue ejecutado como su acto y acción libre para los fines ahí expresados.

(firma: ilegible)  
Firma del testigo  
(Ilegible)  
Nombre del testigo

- (2) (firma: ilegible)  
Noel S. WILSON<sup>1</sup>

RECONOCIMIENTO:

En este día 8 de diciembre de 2011, Noel S. WILSON compareció personalmente ante mí, ejecutó el Traspaso anterior, y reconoció debidamente ante mí que dicho Traspaso fue ejecutado como su acto y acción libre para los fines ahí expresados.

(firma: ilegible)  
Firma del testigo  
Kim Gleason  
Nombre del testigo

- (3) (firma: ilegible)  
Philip COX

---

<sup>1</sup> Nota del Traductor: Se incluyen todas las firmas en una sola página

RECONOCIMIENTO:

En este día 8 de diciembre de 2011, Philip COX compareció personalmente ante mí, ejecutó el Traspaso anterior, y reconoció debidamente ante mí que dicho Traspaso fue ejecutado como su acto y acción libre para los fines ahí expresados.

(firma: ilegible)

Firma del testigo

Kim Gleason

Nombre del testigo

(4) (firma: ilegible)

Michael Z. HOEMANN

RECONOCIMIENTO:

En este día 1 de diciembre de 2011, Michael Z. HOEMANN compareció personalmente ante mí, ejecutó el Traspaso anterior, y reconoció debidamente ante mí que dicho Traspaso fue ejecutado como su acto y acción libre para los fines ahí expresados.

(firma: ilegible)

Firma del testigo

(Ilegible)

Nombre del testigo

(5) (firma: ilegible)

Bruce CLAPHAM

RECONOCIMIENTO:

En este día 8 de diciembre de 2011, Bruce CLAPHAM compareció personalmente ante mí, ejecutó el Traspaso anterior, y reconoció debidamente ante mí que dicho Traspaso fue ejecutado como su acto y acción libre para los fines ahí expresados.

(firma: ilegible)

Firma del testigo

Kim Gleason

Nombre del testigo

(6) (firma: ilegible)

Anil VASUDEVAN

RECONOCIMIENTO:

En este día 8 de diciembre de 2011, Anil VASUDEVAN compareció personalmente ante mí, ejecutó el Traspaso anterior, y reconoció debidamente ante mí que dicho Traspaso fue ejecutado como su acto y acción libre para los fines ahí expresados.

(firma: ilegible)

Firma del testigo

Kim Gleason

Nombre del testigo

(7) (firma: ilegible)

Clara I. VILLAMIL

RECONOCIMIENTO:

En este día 8 de diciembre de 2011, Clara I. VILLAMIL compareció personalmente ante mí, ejecutó el Traspaso anterior, y reconoció debidamente ante mí que dicho Traspaso fue ejecutado como su acto y acción libre para los fines ahí expresados.

(firma: ilegible)

Firma del testigo

Kim Gleason

Nombre del testigo

(8) (firma: ilegible)

Bin Li

RECONOCIMIENTO:

En este día 1 de diciembre de 2011, Bin Li compareció personalmente ante mí, ejecutó el Traspaso anterior, y reconoció debidamente ante mí que dicho Traspaso fue ejecutado como su acto y acción libre para los fines ahí expresados.

(firma: ilegible)

Firma del testigo

(Ilegible)

Nombre del testigo

(9) (firma: ilegible)

Gagandeep SOMAL

RECONOCIMIENTO:

En este día 1 de diciembre de 2011, Gagandeep SOMAL compareció personalmente ante mí, ejecutó el Traspaso anterior, y reconoció debidamente ante mí que dicho Traspaso fue ejecutado como su acto y acción libre para los fines ahí expresados.

(firma: ilegible)

Firma del testigo

(Ilegible)

Nombre del testigo

(10) (firma: ilegible)

Kelly D. MULLEN

RECONOCIMIENTO:

En este día 1 de diciembre de 2011, Kelly D. MULLEN compareció personalmente ante mí, ejecutó el Traspaso anterior, y reconoció debidamente ante mí que dicho Traspaso fue ejecutado como su acto y acción libre para los fines ahí expresados.

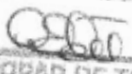
(firma: ilegible)

Firma del testigo

(Ilegible)

Nombre del testigo

Traducido según mi mejor saber y entender, este día 8 de mayo de 2013, en la ciudad de Bogotá, D.C., por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial, Res. 2177 de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia.

TRADUCTORA OFICIAL  
RES. 2177/89 MINJUSTICIA  
  
ANITA ESCOBAR DE TAMAYO



## UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

UNDER SECRETARY OF COMMERCE FOR INTELLECTUAL PROPERTY AND  
DIRECTOR OF THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

JANUARY 27, 2012

PTAS

GAYLE B. O'BRIEN  
100 RESEARCH DRIVE  
WORCESTER, MA 01605

**501798806**

### UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE NOTICE OF RECORDATION OF ASSIGNMENT DOCUMENT

THE ENCLOSED DOCUMENT HAS BEEN RECORDED BY THE ASSIGNMENT RECORDATION BRANCH OF THE U.S. PATENT AND TRADEMARK OFFICE. A COMPLETE COPY IS AVAILABLE AT THE ASSIGNMENT SEARCH ROOM ON THE REEL AND FRAME NUMBER REFERENCED BELOW.

PLEASE REVIEW ALL INFORMATION CONTAINED ON THIS NOTICE. THE INFORMATION CONTAINED ON THIS RECORDATION NOTICE REFLECTS THE DATA PRESENT IN THE PATENT AND TRADEMARK ASSIGNMENT SYSTEM. IF YOU SHOULD FIND ANY ERRORS OR HAVE QUESTIONS CONCERNING THIS NOTICE, YOU MAY CONTACT THE ASSIGNMENT RECORDATION BRANCH AT 571-272-3350. PLEASE SEND REQUEST FOR CORRECTION TO: U.S. PATENT AND TRADEMARK OFFICE, MAIL STOP: ASSIGNMENT RECORDATION BRANCH, P.O. BOX 1450, ALEXANDRIA, VA 22313.

RECORDATION DATE: 01/26/2012

REEL/FRAME: 027597/0983  
NUMBER OF PAGES: 12

BRIEF: ASSIGNMENT OF ASSIGNORS INTEREST (SEE DOCUMENT FOR DETAILS).

DOCKET NUMBER: 10695.US.01

ASSIGNOR:

CALDERWOOD, DAVID J

DOC DATE: 12/01/2011

ASSIGNOR:

WILSON, NOEL S

DOC DATE: 12/08/2011

ASSIGNOR:

COX, PHILIP

DOC DATE: 12/08/2011

ASSIGNOR:

HOEMANN, MICHAEL Z

DOC DATE: 12/01/2011

ASSIGNOR:

CLAPHAM, BRUCE

DOC DATE: 12/08/2011

ASSIGNOR:

VASUDEVAN, ANIL

DOC DATE: 12/08/2011

ASSIGNOR:

VILLAMIL, CLARA I

DOC DATE: 12/08/2011

ASSIGNOR:  
LI, BIN

DOC DATE: 12/01/2011

ASSIGNOR:  
SOMAL, GAGANDEEP

DOC DATE: 12/01/2011

ASSIGNOR:  
MULLEN, KELLY D

DOC DATE: 12/01/2011

ASSIGNEE:  
ABBOTT LABORATORIES  
100 ABBOTT PARK ROAD  
ABBOTT PARK, ILLINOIS 60064

APPLICATION NUMBER: 13268387  
PATENT NUMBER:  
TITLE: FURO[3,2-D]PYRIMIDINE COMPOUNDS

FILING DATE: 10/07/2011  
ISSUE DATE:

ASSIGNMENT RECORDATION BRANCH  
PUBLIC RECORDS DIVISION

## ASSIGNMENT

I/We,

- (1) David J. Calderwood,
- (2) Noel S. Wilson,
- (3) Philip Cox,
- (4) Michael Z. Hoemann,
- (5) Bruce Clapham,
- (6) Anil Vasudevan,
- (7) Clara I. Villamil,
- (8) Bin Li,
- (9) Gagandeep Somal,
- (10) Kelly D. Mullen.

residing, respectively, at

- (1) 4 McCarthy Circle, Framingham, MA 01702 (US),
- (2) 6934 97<sup>th</sup> Avenue, Kenosha, WI 53142 (US),
- (3) 285 N. Cambridge Court, Grayslake, IL 60030 (US),
- (4) 41 Lilac Circle, Marlborough, MA 01752 (US),
- (5) 2813 Fallingwaters Drive, Lindenhurst, IL 60046 (US),
- (6) 105 13<sup>th</sup> Avenue, Union Grove, WI 53182 (US),
- (7) 813 Long Road, Glenview, IL 60025 (US),
- (8) 11 Hunter Lane, Ashland, MA 01721 (US),
- (9) 57 Auburn Street Ext., Apt 5, Framingham, MA 01701 (US),
- (10) 64 Cranberry Meadow Road, Charlton, MA 01507 (US).

for good and valuable consideration, receipt of which is hereby acknowledged, have assigned, sold and transferred to and do hereby assign, sell and transfer to Abbott Laboratories, a corporation organized and existing under the laws of the State of Illinois and having an office and a place of business at 100 Abbott Park Road, Abbott Park, IL 60064, its successors and assigns:

1) the entire right, title and interest in the United States and in all countries throughout the world in and to any and all my/our inventions and discoveries disclosed in United States Application Ser. No. 13/268,387, filed 7 October 2011 {Atty. Docket No. 10695US01} and International Application Ser. No. PCT/US2011/055366, filed 7 October 2011 {Atty. Docket No. 10695WOO1} and designating AP, EA, EP, OA, AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BE, BF, BG, BJ, BR, BY, BZ, CA, CF, CG, CH and LI, CI, CL, CM, CN, CO, CR, CU, CY, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, FR, GA, GB, GD, GE, GH, GM, GN, GQ, GR, GW, HR, HN, HU, ID, IE, IL, IN, IS, IT, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS,



LT, LU, LV, MA, MC, MY, MD, MG, MK, ML, MN, MR, MW, MX, MZ, NE, NI, NL, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SI, SK, SL, SN, SY, SZ, TD, TG, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, VC, ZA, ZM and ZW; entitled: "FURO[3,2-d]PYRIMIDINE COMPOUNDS", including any renewals, revivals, reissues, reexaminations, extensions, continuations and divisions thereof, and any substitute applications therefore;

2) the full and complete right to file patent applications in the name of Abbott Laboratories, its designee, or in my name at the election of Abbott Laboratories or its designee, on the aforesaid inventions, discoveries and applications in all countries of the world;

3) the entire right, title and interest in and to any Letters Patent which may issue thereon in the United States or in any other country of the world and any renewals, revivals, reissues, reexaminations and extensions of the same; and

4) the entire right, title and interest in all Convention and Treaty Rights of all kinds thereon, including without limitation all rights of priority in any country of the world, in and to the above inventions, discoveries and applications.

We hereby authorize and request the competent authorities to grant and to issue any and all such Letters Patent in the United States and throughout the world to Abbott Laboratories as the assignee of the entire right, title and interest therein, as fully and entirely as the same would have been held and enjoyed by us had this assignment, sale and transfer not been made.

We further agree, at any time, upon the request of Abbott Laboratories, to execute and to deliver to Abbott Laboratories any additional applications for patents for said inventions and discoveries, or any part or parts thereof, and any applications for patents of confirmation, registration and importation based on any Letters Patent issuing on said inventions, discoveries or applications, and divisions, continuations, renewals, revivals, reissues, reexaminations and extensions thereof.

We further agree at any time to execute and to deliver upon request to Abbott Laboratories such additional documents, if any, as are necessary or desirable to secure patent protection on said inventions, discoveries and applications throughout all countries of the world, and otherwise to do the necessary to give full effect to and to perfect the rights of Abbott Laboratories under this Assignment, including the execution, delivery and procurement of any and all further documents evidencing this assignment, transfer and sale as may be necessary or desirable.

#### ASSIGNORS:

(1) David Calderwood  
David J. CALDERWOOD

#### ACKNOWLEDGEMENT:

On this 1 day of December, 2011, David J. CALDERWOOD personally appeared before me, executed the foregoing Assignment, and duly acknowledged to me that such Assignment was executed by his/her free act and deed for the uses and purposes therein expressed.

Margareta Forslund  
Witness signature  
MARGARETA FORSLUND  
Witness name (please print)

(2) \_\_\_\_\_  
Noel S. WILSON

**ACKNOWLEDGEMENT:**

On this \_\_\_\_\_ day of \_\_\_\_\_, 2011, Noel S. WILSON personally appeared before me, executed the foregoing Assignment, and duly acknowledged to me that such Assignment was executed by his/her free act and deed for the uses and purposes therein expressed.

\_\_\_\_\_  
Witness signature

\_\_\_\_\_  
Witness name (please print)

(3) \_\_\_\_\_  
Philip COX

**ACKNOWLEDGEMENT:**

On this \_\_\_\_\_ day of \_\_\_\_\_, 2011, Philip COX personally appeared before me, executed the foregoing Assignment, and duly acknowledged to me that such Assignment was executed by his/her free act and deed for the uses and purposes therein expressed.

\_\_\_\_\_  
Witness signature

\_\_\_\_\_  
Witness name (please print)

(4) Michael Z. Hoemann  
Michael Z. HOEMANN

**ACKNOWLEDGEMENT:**

On this 1 day of December, 2011, Michael Z. HOEMANN personally appeared before me, executed the foregoing Assignment, and duly acknowledged to me that such Assignment was executed by his/her free act and deed for the uses and purposes therein expressed.

Ulaganatha Panikkar  
Witness signature

Ulaganatha Panikkar  
Witness name (please print)

(5) \_\_\_\_\_  
Bruce CLAPHAM

**ACKNOWLEDGEMENT:**

On this \_\_\_\_\_ day of \_\_\_\_\_, 2011, Bruce CLAPHAM personally appeared before me, executed the foregoing Assignment, and duly acknowledged to me that such Assignment was executed by his/her free act and deed for the uses and purposes therein expressed.

\_\_\_\_\_  
Witness signature

\_\_\_\_\_  
Witness name (please print)

(6) \_\_\_\_\_  
Anil VASUDEVAN

**ACKNOWLEDGEMENT:**

On this \_\_\_\_\_ day of \_\_\_\_\_, 2011, Anil VASUDEVAN personally appeared before me, executed the foregoing Assignment, and duly acknowledged to me that such Assignment was executed by his/her free act and deed for the uses and purposes therein expressed.

\_\_\_\_\_  
Witness signature

\_\_\_\_\_  
Witness name (please print)

(7) \_\_\_\_\_  
Clara I. VILLAMIL

**ACKNOWLEDGEMENT:**

On this \_\_\_\_\_ day of \_\_\_\_\_, 2011, Clara I. VILLAMIL personally appeared before me, executed the foregoing Assignment, and duly acknowledged to me that such Assignment was executed by his/her free act and deed for the uses and purposes therein expressed.

\_\_\_\_\_  
Witness signature

\_\_\_\_\_  
Witness name (please print)

(8) Bin LI  
Bin LI

**ACKNOWLEDGEMENT:**

On this 1 day of December, 2011, Bin LI personally appeared before me, executed the foregoing Assignment, and duly acknowledged to me that such Assignment was executed by his/her free act and deed for the uses and purposes therein expressed.

MARGARITA PAWLICKA  
Witness signature

MARGARITA PAWLICKA  
Witness name (please print)

(9) Gagandeep SOMAL  
Gagandeep SOMAL

**ACKNOWLEDGEMENT:**

On this 1 day of December, 2011, Gagandeep SOMAL personally appeared before me, executed the foregoing Assignment, and duly acknowledged to me that such Assignment was executed by his/her free act and deed for the uses and purposes therein expressed.

MARGARITA PAWLICKA  
Witness signature

MARGARITA PAWLICKA  
Witness name (please print)

(10) Kelly D. MULLEN  
Kelly D. MULLEN

**ACKNOWLEDGEMENT:**

On this 1 day of December, 2011, Kelly D. MULLEN personally appeared before me, executed the foregoing Assignment, and duly acknowledged to me that such Assignment was executed by his/her free act and deed for the uses and purposes therein expressed.

MARGARITA PAWLICKA  
Witness signature

MARGARITA PAWLICKA  
Witness name (please print)

## ASSIGNMENT

I/We,

- (1) David J. Calderwood,
- (2) Noel S. Wilson,
- (3) Philip Cox,
- (4) Michael Z. Hoemann,
- (5) Bruce Clapham,
- (6) Anil Vasudevan,
- (7) Clara I. Villamil,
- (8) Bin Li,
- (9) Gagandeep Somal,
- (10) Kelly D. Mullen.

residing, respectively, at

- (1) 4 McCarthy Circle, Framingham, MA 01702 (US),
- (2) 6934 97<sup>th</sup> Avenue, Kenosha, WI 53142 (US),
- (3) 285 N. Cambridge Court, Grayslake, IL 60030 (US),
- (4) 41 Lilac Circle, Marlborough, MA 01752 (US),
- (5) 2813 Fallingwaters Drive, Lindenhurst, IL 60046 (US),
- (6) 105 13<sup>th</sup> Avenue, Union Grove, WI 53182 (US),
- (7) 813 Long Road, Glenview, IL 60025 (US),
- (8) 11 Hunter Lane, Ashland, MA 01721 (US),
- (9) 57 Auburn Street Ext., Apt 5, Framingham, MA 01701 (US),
- (10) 64 Cranberry Meadow Road, Charlton, MA 01507 (US).

for good and valuable consideration, receipt of which is hereby acknowledged, have assigned, sold and transferred to and do hereby assign, sell and transfer to Abbott Laboratories, a corporation organized and existing under the laws of the State of Illinois and having an office and a place of business at 100 Abbott Park Road, Abbott Park, IL 60064, its successors and assigns:

1) the entire right, title and interest in the United States and in all countries throughout the world in and to any and all my/our inventions and discoveries disclosed in United States Application Ser. No. 13/268,387, filed 7 October 2011 {Atty. Docket No. 10695USO1} and International Application Ser. No. PCT/US2011/055366, filed 7 October 2011 {Atty. Docket No. 10695WOO1} and designating AP, EA, EP, OA, AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BE, BF, BG, BJ, BR, BY, BZ, CA, CF, CG, CH and LI, CI, CL, CM, CN, CO, CR, CU, CY, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, FR, GA, GB, GD, GE, GH, GM, GN, GQ, GR, GW, HR, HN, HU, ID, IE, IL, IN, IS, IT, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS,

LT, LU, LV, MA, MC, MY, MD, MG, MK, ML, MN, MR, MW, MX, MZ, NE, NI, NL, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SI, SK, SL, SN, SY, SZ, TD, TG, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, VC, ZA, ZM and ZW; entitled: "FURO[3,2-d]PYRIMIDINE COMPOUNDS", including any renewals, revivals, reissues, reexaminations, extensions, continuations and divisions thereof, and any substitute applications therefore;

2) the full and complete right to file patent applications in the name of Abbott Laboratories, its designee, or in my name at the election of Abbott Laboratories or its designee, on the aforesaid inventions, discoveries and applications in all countries of the world;

3) the entire right, title and interest in and to any Letters Patent which may issue thereon in the United States or in any other country of the world and any renewals, revivals, reissues, reexaminations and extensions of the same; and

4) the entire right, title and interest in all Convention and Treaty Rights of all kinds thereon, including without limitation all rights of priority in any country of the world, in and to the above inventions, discoveries and applications.

We hereby authorize and request the competent authorities to grant and to issue any and all such Letters Patent in the United States and throughout the world to Abbott Laboratories as the assignee of the entire right, title and interest therein, as fully and entirely as the same would have been held and enjoyed by us had this assignment, sale and transfer not been made.

We further agree, at any time, upon the request of Abbott Laboratories, to execute and to deliver to Abbott Laboratories any additional applications for patents for said inventions and discoveries, or any part or parts thereof, and any applications for patents of confirmation, registration and importation based on any Letters Patent issuing on said inventions, discoveries or applications, and divisions, continuations, renewals, revivals, reissues, reexaminations and extensions thereof.

We further agree at any time to execute and to deliver upon request to Abbott Laboratories such additional documents, if any, as are necessary or desirable to secure patent protection on said inventions, discoveries and applications throughout all countries of the world, and otherwise to do the necessary to give full effect to and to perfect the rights of Abbott Laboratories under this Assignment, including the execution, delivery and procurement of any and all further documents evidencing this assignment, transfer and sale as may be necessary or desirable.

#### **ASSIGNORS:**

(1) \_\_\_\_\_  
David J. CALDERWOOD

#### **ACKNOWLEDGEMENT:**

On this \_\_\_\_\_ day of \_\_\_\_\_, 2011, David J. CALDERWOOD personally appeared before me, executed the foregoing Assignment, and duly acknowledged to me that such Assignment was executed by his/her free act and deed for the uses and purposes therein expressed.

\_\_\_\_\_  
Witness signature

\_\_\_\_\_  
Witness name (please print)

(2)   
Noel S. WILSON

**ACKNOWLEDGEMENT:**

On this 8 day of December, 2011, Noel S. WILSON personally appeared before me, executed the foregoing Assignment, and duly acknowledged to me that such Assignment was executed by his/her free act and deed for the uses and purposes therein expressed.

  
Witness signature  
Kim Gleason  
Witness name (please print)

(3)   
Philip COX

**ACKNOWLEDGEMENT:**

On this 8 day of December, 2011, Philip COX personally appeared before me, executed the foregoing Assignment, and duly acknowledged to me that such Assignment was executed by his/her free act and deed for the uses and purposes therein expressed.

  
Witness signature  
Kim Gleason  
Witness name (please print)

(4) \_\_\_\_\_  
Michael Z. HOEMANN

**ACKNOWLEDGEMENT:**

On this \_\_\_\_\_ day of \_\_\_\_\_, 2011, Michael Z. HOEMANN personally appeared before me, executed the foregoing Assignment, and duly acknowledged to me that such Assignment was executed by his/her free act and deed for the uses and purposes therein expressed.

\_\_\_\_\_  
Witness signature  
\_\_\_\_\_  
Witness name (please print)



(5) B. Clapham  
Bruce CLAPHAM

**ACKNOWLEDGEMENT:**

On this 8 day of December, 2011, Bruce CLAPHAM personally appeared before me, executed the foregoing Assignment, and duly acknowledged to me that such Assignment was executed by his/her free act and deed for the uses and purposes therein expressed.

Kim Gleason  
Witness signature  
Kim Gleason  
Witness name (please print)

(6) Anil  
Anil VASUDEVAN

**ACKNOWLEDGEMENT:**

On this 8 day of December, 2011, Anil VASUDEVAN personally appeared before me, executed the foregoing Assignment, and duly acknowledged to me that such Assignment was executed by his/her free act and deed for the uses and purposes therein expressed.

Kim Gleason  
Witness signature  
Kim Gleason  
Witness name (please print)

(7) Clara I. Villamil  
Clara I. VILLAMIL

**ACKNOWLEDGEMENT:**

On this 8 day of December, 2011, Clara I. VILLAMIL personally appeared before me, executed the foregoing Assignment, and duly acknowledged to me that such Assignment was executed by his/her free act and deed for the uses and purposes therein expressed.

Kim Gleason  
Witness signature  
Kim Gleason  
Witness name (please print)



(8) \_\_\_\_\_  
Bin LI

**ACKNOWLEDGEMENT:**

On this \_\_\_\_\_ day of \_\_\_\_\_, 2011, Bin LI personally appeared before me, executed the foregoing Assignment, and duly acknowledged to me that such Assignment was executed by his/her free act and deed for the uses and purposes therein expressed.

\_\_\_\_\_  
Witness signature

\_\_\_\_\_  
Witness name (please print)

(9) \_\_\_\_\_  
Gagandeep SOMAL

**ACKNOWLEDGEMENT:**

On this \_\_\_\_\_ day of \_\_\_\_\_, 2011, Gagandeep SOMAL personally appeared before me, executed the foregoing Assignment, and duly acknowledged to me that such Assignment was executed by his/her free act and deed for the uses and purposes therein expressed.

\_\_\_\_\_  
Witness signature

\_\_\_\_\_  
Witness name (please print)

(10) \_\_\_\_\_  
Kelly D. MULLEN

**ACKNOWLEDGEMENT:**

On this \_\_\_\_\_ day of \_\_\_\_\_, 2011, Kelly D. MULLEN personally appeared before me, executed the foregoing Assignment, and duly acknowledged to me that such Assignment was executed by his/her free act and deed for the uses and purposes therein expressed.

\_\_\_\_\_  
Witness signature

\_\_\_\_\_  
Witness name (please print)