



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 365 223**

51 Int. Cl.:
A61K 31/506 (2006.01)
A61K 31/4353 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **04780274 .9**
96 Fecha de presentación : **06.08.2004**
97 Número de publicación de la solicitud: **1663242**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **07.06.2006**

54 Título: **Compuestos 2,4-pirimidindiamínicos y usos como agentes antiproliferativos.**

30 Prioridad: **07.08.2003 US 494008 P**
18.05.2004 US 572534 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
26.09.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
26.09.2011

73 Titular/es: **RIGEL PHARMACEUTICALS, Inc.**
1180 Veterans Boulevard
South San Francisco, California 94080, US

72 Inventor/es: **Argade, Ankush;**
Singh, Rajinder;
Li, Hui;
Carroll, David y
Catalano, Susan

74 Agente: **Lehmann Novo, María Isabel**

ES 2 365 223 T3

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

DESCRIPCIÓN

Compuestos 2,4-pirimidindiamínicos y usos como agentes antiproliferativos.

1. REFERENCIA CRUZADA CON SOLICITUDES RELACIONADAS

5 Esta solicitud reivindica el beneficio de prioridad conforme al 35 U.S.C. § 119(e) de la Solicitud Provisional con N.º de Serie 60/494.008, presentada el 7 de agosto de 2003, y la Solicitud Provisional con N.º de Serie 60/572.534, presentada el 18 de mayo de 2004.

2. CAMPO

10 La presente invención se refiere a compuestos 2,4-pirimidindiamínicos de fórmula (Id) que presentan actividad antiproliferativa, intermedios y métodos de síntesis para sintetizar los compuestos y/o profármacos, composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos y el uso de los compuestos en varios contextos que incluyen el tratamiento de trastornos proliferativos, tales como, por ejemplo, tumores y cánceres.

3. ANTECEDENTES

15 El cáncer es un grupo de enfermedades variadas caracterizadas por un crecimiento y una propagación incontrolados de células anómalas. Generalmente, todos los tipos de cánceres implican algún tipo de anomalía en el control del crecimiento y la división celular. Los sistemas que regulan la división celular y/o la comunicación celular se alteran en células cancerosas de forma que los efectos de estos mecanismos reguladores no consiguen controlar ni limitar el crecimiento celular o se evitan. Mediante rondas sucesivas de mutación y selección natural, un grupo de células anómalas, que por lo general proceden de una única célula mutante, acumula mutaciones adicionales que proporcionan la ventaja de un crecimiento selectivo frente a otras células y así se convierte en un tipo de células que predomina en la masa celular. Este proceso de mutación y selección natural se ve intensificado por la inestabilidad genética que exponen muchos tipos de células cancerosas, una inestabilidad que se adquiere de mutaciones somáticas o se heredan de la línea germinal. Una mayor mutabilidad de las células cancerosas aumenta la probabilidad de que tiendan a formar células malignas. Al evolucionar aún más, algunas células cancerosas pueden convertirse en invasivas a nivel local y posteriormente metastatizar para colonizar tejidos diferentes del tejido de origen de las células cancerosas. Esta propiedad junto con la heterogeneidad de la población de células tumorales hace que el cáncer sea una enfermedad particularmente difícil de tratar y erradicar.

20 Los tratamientos tradicionales del cáncer se aprovechan de la mayor capacidad proliferativa de las células cancerosas y de su mayor sensibilidad a lesiones del ADN. La radiación ionizante, incluidos los rayos γ y X, y los agentes citotóxicos, tales como bleomicina, cisplatino, vinblastina, ciclofosfamida, 5'-fluorouracilo y metotrexato, se basan en una lesión generalizada del ADN y la desestabilización de la estructura cromosómica, lo cual provocará a la larga la destrucción de las células cancerosas. Estos tratamientos son particularmente eficaces para aquellos tipos de cánceres que tienen defectos en el punto de regulación del ciclo celular, lo cual limita la capacidad de estas células para reparar ADN dañado antes de someterse a la división celular. Sin embargo, la naturaleza no selectiva de estos tratamientos suele producir efectos secundarios graves y debilitantes. El uso sistémico de estos fármacos puede producir lesiones en órganos y tejidos que normalmente están sanos, y puede comprometer la salud del paciente a la larga.

25 WO 03/040141 y WO 00/39101 presentan compuestos similares a la presente fórmula (Id), donde el resto 2,4-pirimidindiamina está sustituido por un resto heterocíclico bicíclico, para emplear en el tratamiento de trastornos hiperproliferativos.

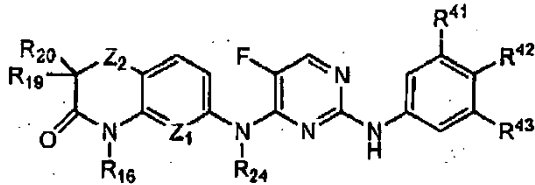
30 Aunque se han desarrollado tratamientos quimioterapéuticos más selectivos basados en el conocimiento de cómo se desarrollan las células cancerosas, por ejemplo, el compuesto anti-estrógeno tamoxifeno, la eficacia de todos los tratamientos quimioterapéuticos está condicionada por el desarrollo de resistencia a los fármacos. En particular, una mayor expresión de transportadores unidos a la membrana celular, tales como Mdr1, produce un fenotipo de multiresistencia caracterizado por un mayor eflujo de fármacos desde la célula. Estos tipos de adaptación de las células cancerosas limitan mucho la eficacia de ciertas clases de agentes quimioterapéuticos. Por consiguiente, la identificación de otros agentes quimioterapéuticos es clave para establecer terapias eficaces para atacar la naturaleza heterogénea de las enfermedades proliferativas y para superar cualquier resistencia que se pueda desarrollar durante el curso de la terapia con otros compuestos. Es más, el uso de combinaciones de agentes quimioterapéuticos con propiedades y objetivos celulares diferentes aumenta la eficacia de la quimioterapia y limita la generación de resistencia a fármacos.

1. RESUMEN

40 Se han identificado compuestos 2,4-pirimidindiamínicos de fórmula (Id) que presentan actividad antiproliferativa contra varios tipos diferentes de células tumorales. Los compuestos son compuestos 2,4-pirimidindiamínicos de acuerdo con la fórmula estructural (Id) como se describe en la reivindicación 1.

La presente invención proporciona el uso de una cantidad eficaz de un compuesto 2,4-pirimidindiamínico de acuerdo con la fórmula estructural (Id) para preparar un medicamento para inhibir la proliferación de una célula cancerosa:

fórmula estructural (Id)



5 incluidos sus sales, hidratos, solvatos y *N*-óxidos, donde:

Z^1 se selecciona entre N y CH;

Z^2 se selecciona entre NH, O, S y $S(O)_2$;

R^{16} se selecciona entre hidrógeno y metilo;

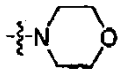
R^{19} se selecciona entre el grupo conformado por hidrógeno, alquilo inferior, metilo y R^d ;

10 R^{20} se selecciona entre el grupo conformado por hidrógeno, alquilo inferior, metilo y R^d ; donde cada R^d se selecciona independientemente entre monohidroxialquilo inferior y dihidroxialquilo inferior;

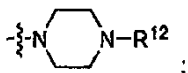
R^{24} se selecciona entre hidrógeno y metilo;

R^{41} se selecciona entre hidrógeno, alquilo inferior, metilo; hidroxilo, alcoxi inferior, metoxi, halo, cloro, trifluorometilo y $-CH_2OH$;

15 R^{42} se selecciona entre hidrógeno, alquilo inferior, metilo, hidroxilo, alcoxi inferior, metoxi, halo, cloro, trifluorometilo, trifluorometoxi, $-OCH_2C(O)NHR^a$,

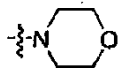


y

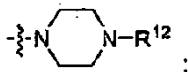


20 y

R^{43} se selecciona entre hidrógeno, alquilo inferior, metilo, hidroxilo, alcoxi inferior, metoxi, halo, cloro, trifluorometilo, trifluorometoxi, $-OCH_2C(O)NHR^a$, $-OCH_2C(O)OR^a$,



y



25 donde cada R^{12} se selecciona independientemente entre el grupo conformado por alquilo inferior, arilalquilo, $-OR^{11}$, $-NR^cR^c$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$ y $-C(O)NR^cR^c$ y cada R^a se selecciona independientemente entre el grupo conformado por hidrógeno, alquilo inferior, cicloalquilo inferior, cicloalquilalquilo inferior, fenilo y bencilo; y cada R^c se selecciona independientemente entre el grupo conformado por hidrógeno, alquilo inferior y cicloalquilo inferior, o, como alternativa, se pueden tomar dos R^c junto con el átomo de nitrógeno al cual están enlazados para formar un anillo

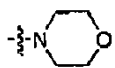
30

saturado de 5-7 miembros que incluye opcionalmente 1-2 grupos heteroatómicos adicionales seleccionados entre O, NR^a, NR^a-C(O)R³, NR^a-C(O)OR^a y NR^a-C(O)NR^a

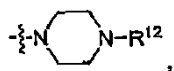
siempre que

(i) cuando R⁴² sea

5

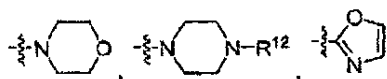


o

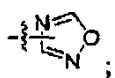


entonces R⁴³ será diferente de

10



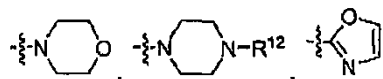
o



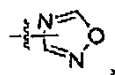
y

(ii) cuando R⁴³ sea

15

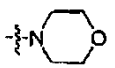


o

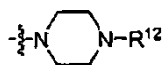


entonces R⁴² será diferente de

20



o



En el uso descrito de la 2,4-pirimidindiamina de acuerdo con la fórmula estructural (Id):

R¹² se puede seleccionar entre metilo, -C(O)CH₃, -C(O)OCH₃, -C(O)CH₂CH₃, -C(O)OCH₂CH₃,

25 R¹⁹ y R²⁰ pueden ser diferentes de forma que el átomo de carbono al que están enlazados sea quiral y el compuesto 2,4-pirimidindiamínico pueda ser un racemato de enantiómeros R y S,

donde el compuesto 2,4-pirimidindiamínico puede estar enriquecido en el enantiómero *R* y sustancialmente exento del enantiómero *S*, o

donde el compuesto 2,4-pirimidindiamínico puede estar enriquecido en el enantiómero *S* y sustancialmente exento del enantiómero *R*.

- 5 Los usos de los compuestos diferentes de aquellos de acuerdo con la fórmula estructural (Id) no están de acuerdo con la presente invención y se presentan únicamente a efectos comparativos.

En otro aspecto, la presente invención proporciona composiciones que comprenden uno o más compuestos 2,4-pirimidindiamínicos de fórmula (Id) y un portador, excipiente y/o diluyente adecuado. La naturaleza exacta del portador, excipiente y/o diluyente dependerá del uso deseado de la composición y puede variar de adecuado a aceptable para usos veterinarios a adecuado o aceptable para uso en humanos.

Los compuestos 2,4-pirimidindiamínicos de fórmula (Id) son inhibidores potentes de la proliferación de células anómalas, tal como la proliferación de células tumorales, en ensayos *in vitro*. Por lo tanto, en otro aspecto más, la presente invención proporciona métodos para inhibir la proliferación de células anómalas, en particular células tumorales. El método implica generalmente poner en contacto una célula anómala, tal como una célula tumoral, con una cantidad eficaz de un compuesto 2,4-pirimidindiamínico de fórmula (Id) o una de sus sales, hidratos, solvatos, *N*-óxidos y/o composiciones aceptables para inhibir su proliferación. El método se puede llevar a cabo en contextos *in vitro* o en contextos *in vivo* como un enfoque terapéutico con el fin de tratar o prevenir trastornos proliferativos tales como cánceres tumorígenos.

En otro aspecto más, la presente invención proporciona métodos para tratar trastornos proliferativos. Los métodos se pueden aplicar a animales en contextos veterinarios o a seres humanos. Los métodos generalmente implican administrar a un animal o a un ser humano una cantidad eficaz de un compuesto 2,4-pirimidindiamínico de acuerdo con la fórmula (id) o una de sus sales, hidratos, solvatos, *N*-óxidos y/o composiciones aceptables para tratar el trastorno. Los trastornos proliferativos que se pueden tratar de acuerdo con los métodos incluyen, pero no se limitan a, cánceres tumorígenos.

- 25 Otros aspectos de la presente invención incluyen, pero no se limitan a, intermedios y métodos útiles para sintetizar el compuesto, como se describirá más detalladamente a continuación en la presente.

5. DESCRIPCIÓN DETALLADA

5.1 Definiciones

Como se utilizan en la presente, se pretende que los siguientes términos tengan los siguientes significados:

30 “Alquilo”, solo o como parte de otro sustituyente, se refiere a un radical hidrocarbonado monovalente de cadena lineal, ramificada o cíclico, insaturado o saturado que contiene el número de átomos de carbono indicado (es decir, C1-C6 quiere decir de uno a seis átomos de carbono) y que proviene de la eliminación de un átomo de hidrógeno de un único átomo de carbono de un alcano, alqueno o alquino de partida. Los grupos alquilo típicos incluyen, pero no se limitan a, metilo; etilos tales como etanilo, etenilo, etinilo; propilos tales como propan-1-ilo, propan-2-ilo, ciclopropan-1-ilo, prop-1-en-1-ilo, prop-1-en-2-ilo, prop-2-en-1-ilo, cicloprop-1-en-1-ilo, cicloprop-2-en-1-ilo, prop-1-in-1-ilo, prop-2-in-1-ilo, etc.; butilos tales como butan-1-ilo, butan-2-ilo, 2-metilpropan-1-ilo, 2-metilpropan-2-ilo, ciclobutan-1-ilo, but-1-en-1-ilo, but-1-en-2-ilo, 2-metilprop-1-en-1-ilo, but-2-en-1-ilo, but-2-en-2-ilo, buta-1,3-dien-1-ilo, buta-1,3-dien-2-ilo, ciclobut-1-en-1-ilo, ciclobut-1-en-3-ilo, ciclobutan-1,3-dien-1-ilo, but-1-in-1-ilo, but-1-in-3-ilo, but-3-in-1-ilo, etc.; y similares. Cuando se pretende hacer referencia a niveles específicos de saturación, se utiliza la nomenclatura “alcanilo”, “alquenilo” y/o “alquinilo”, como se define a continuación. “Alquilo inferior” se refiere a grupos alquilo que contienen de 1 a 8 átomos de carbono.

45 “Alcanilo”, solo o como parte de otro sustituyente, se refiere a un alquilo de cadena lineal, ramificada o cíclico saturado que proviene de la eliminación de un átomo de hidrógeno de un único átomo de carbono de un alcano de partida. Los grupos alcanilo típicos incluyen, pero no se limitan a, metanilo; etanilo; propanilos tales como propan-1-ilo, propan-2-ilo (isopropilo), ciclopropan-1-ilo, etc.; butanilos tales como butan-1-ilo, butan-2-ilo (sec-butilo), metilpropan-1-ilo (isobutilo), 2-metilpropan-2-ilo (*t*-butilo), cilobutan-1-ilo, etc.; y similares.

50 “Alquenilo”, solo o como parte de otro sustituyente, se refiere a un alquilo de cadena lineal, ramificada o cíclico insaturado que contiene al menos un enlace doble carbono-carbono que proviene de la eliminación de un átomo de hidrógeno a partir de un único átomo de carbono de un alqueno de partida. El grupo puede tomar la conformación *cis* o *trans* respecto al doble enlace o a los dobles enlaces. Los grupos alquenilo típicos incluyen, pero no se limitan a, etenilo; propenilos tales como prop-1-en-1-ilo, prop-1-en-2-ilo, prop-2-en-1-ilo, prop-2-en-2-ilo, cicloprop-1-en-1-ilo; cicloprop-2-en-1-ilo; butenilos tales como but-1-en-1-ilo, but-1-en-2-ilo, 2-metilprop-1-en-1-ilo, but-2-en-1-ilo, but-2-en-2-ilo, buta-1,3-dien-1-ilo, buta-1,3-dien-2-ilo, ciclobut-1-en-1-ilo, ciclobut-1-en-3-ilo, ciclobuta-1,3-dien-1-ilo, etc.; y similares.

55

“Alquinilo”, solo o como parte de otro sustituyente, se refiere a un alquilo de cadena lineal, ramificada o cíclico insaturado que contiene al menos un enlace triple carbono-carbono que proviene de la eliminación de un átomo de hidrógeno de un único átomo de carbono de un alquino de partida. Los grupos alquinilo típicos incluyen, pero no se limitan a, etinilo; propinilos tales como prop-1-in-1-ilo, prop-2-in-1-ilo, etc.; butinilos tales como but-1-in-1-ilo, but-1-in-3-ilo, but-3-in-1-ilo, etc.; y similares.

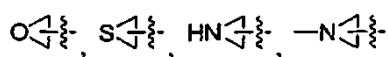
“Alquildiilo”, solo o como parte de otro sustituyente, se refiere a un grupo hidrocarbonado divalente de cadena lineal, ramificada o cíclico, saturado o insaturado que contiene el número de átomos de carbono indicado (es decir, C1-C6 quiere decir de uno a seis átomos de carbono) y que proviene de la eliminación de un átomo de hidrógeno de cada uno de dos átomos de carbono diferentes de un alcano, alqueno o alquino de partida, o mediante la eliminación de dos átomos de hidrógeno de un único átomo de carbono de un alcano, alqueno o alquino de partida. Los dos centros radicales monovalentes o cada valencia del centro radical monovalente pueden formar enlaces con el mismo átomo o con átomos diferentes. Los grupos alquildiilo típicos incluyen, pero no se limitan a, metandiilo; etildiilos tales como etan-1,1-diilo, etan-1,2-diilo, eten-1,1-diilo, eten-1,2-diilo; propildiilos tales como propan-1,1-diilo, propan-1,2-diilo, propan-2,2-diilo, propan-1,3-diilo, ciclopropan-1,1-diilo, ciclopropan-1,2-diilo, prop-1-en-1,1-diilo, prop-1-en-1,2-diilo, prop-2-en-1,2-diilo, prop-1-en-1,3-diilo, cicloprop-1-en-1,2-diilo, cicloprop-2-en-1,2-diilo, cicloprop-2-en-1,1-diilo, prop-1-in-1,3-diilo, etc.; butildiilos tales como butan-1,1-diilo, butan-1,2-diilo, butan-1,3-diilo, butan-1,4-diilo, butan-2,2-diilo, 2-metilpropan-1,1-diilo, 2-metilpropan-1,2-diilo, ciclobutan-1,1-diilo; ciclobutan-1,2-diilo, ciclobutan-1,3-diilo, but-1-en-1,1-diilo, but-1-en-1,2-diilo, but-1-en-1,3-diilo, but-1-en-1,4-diilo, 2-metilprop-1-en-1,1-diilo, 2-metanilidenopropan-1,1-diilo, buta-1,3-dien-1,1-diilo, buta-1,3-dien-1,2-diilo, buta-1,3-dien-1,3-diilo, buta-1,3-dien-1,4-diilo, ciclobut-1-en-1,2-diilo, ciclobut-1-en-1,3-diilo, ciclobut-2-en-1,2-diilo, ciclobuta-1,3-dien-1,2-diilo, ciclobuta-1,3-dien-1,3-diilo, but-1-in-1,3-diilo, but-1-in-1,4-diilo, buta-1,3-diin-1,4-diilo, etc.; y similares. Cuando se pretende hacer referencia a niveles específicos de saturación, se utiliza la nomenclatura alcanildiilo, alquenildiilo y/o alquinildiilo. Cuando se pretende hacer referencia específicamente a que las dos valencias están sobre el mismo átomo de carbono, se utiliza la nomenclatura “alquilideno”. Un “alquildiilo inferior” es un grupo alquildiilo que contiene de 1 a 6 átomos de carbono. En realizaciones preferidas, los grupos alquildiilo son grupos alcanildiilo acíclicos saturados en los que los centros radicales están en los carbonos terminales, p. ej., metandiil(metano); etan-1,2-diil(etano); propan-1,3-diil(propano); butan-1,4-diil(butano); y similares (también conocidos como alquilenos, *infra*).

“Alquileo”, solo o como parte de otro sustituyente, se refiere a un grupo alquildiilo de cadena lineal saturado o insaturado que contiene dos centros radicales monovalentes terminales y que proviene de la eliminación de un átomo de hidrógeno de cada uno de dos átomos de carbonos terminales de un alcano, alqueno o alquino de cadena lineal de partida. La posición de un enlace doble o triple, en caso de estar presente, en un alquileo particular se indica entre corchetes. Los grupos alquileo típicos incluyen, pero no se limitan a, metileno (metano); etilenos tales como etano, eteno, etino; propilenos tales como propano, prop[1]eno, propa[1,2]dieno, prop[1]ino, etc.; butilenos tales como butano, but[1]eno, but[2]eno, buta[1,3]dieno, but[1]ino, but[2]ino, buta[1,3]diino, etc.; y similares. Cuando se pretende hacer referencia a niveles específicos de saturación, se utiliza la nomenclatura alcano, alqueno y/o alquino. En realizaciones preferidas, el grupo alquileo es alquileo (C1-C6) o (C1-C3). También se prefieren los grupos alcano de cadena lineal saturados, p. ej., metano, etano, propano, butano y similares.

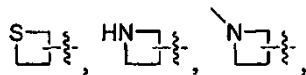
“Cicloalquilo”, solo o como parte de otro sustituyente, se refiere a un versión cíclica de un grupo “alquilo”. Los grupos cicloalquilo típicos incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo; ciclobutilos tales como ciclobutanilo y ciclobutenilo; ciclopentilos tales como ciclopentanilo y ciclopentenilo; ciclohexilos tales como ciclohexanilo y ciclohexenilo; y similares. “Cicloalquilo inferior” se refiere a un grupo cicloalquilo que contiene de 3 a 8 átomos de carbono en el anillo.

“Cicloalquilalquilo”, solo o como parte de otro sustituyente, se refiere a un grupo alquilo que comprende una porción lineal o ramificada y una porción cíclica. Los grupos cicloalquilalquilo típicos incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilmetilo, 1-ciclopropilet-1-ilo, 2-ciclopropilet-1-ilo, ciclobutilmetilo, 1-ciclobutilet-1-ilo, 2-ciclobutilet-1-ilo, ciclopentilmetilo, 1-ciclopentilet-1-ilo, 2-ciclopentilet-1-ilo, ciclohexilmetilo, 1-ciclohexilet-1-ilo, 2-ciclohexilet-1-ilo y similares. “Cicloalquilalquilo inferior” se refiere a un grupo cicloalquilalquilo en el que la porción lineal o ramificada contiene de 1 a 4 átomos de carbono y la porción cíclica contiene de 3 a 8 átomos de carbono.

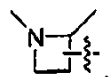
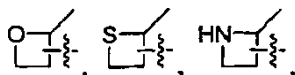
“Heteroalquilo”, solo o como parte de otro sustituyente, se refiere a un grupo alquilo en el que al menos uno de los átomos de carbono está sustituido por un heteroátomo, por ejemplo, un heteroátomo seleccionado entre O, S y N. En los grupos heteroalquilo que contienen más de un heteroátomo, los heteroátomos pueden ser idénticos o diferentes. Al igual que un grupo alquilo, un heteroalquilo puede tener una estructura lineal, ramificada o cíclica y puede estar saturado o insaturado. Los grupos heteroalquilo típicos incluyen, pero no se limitan a, -CH₂-O-CH₂-, -CH₂-S-CH₂-, -CH₂-NH-CH₂-, -CH₂-N(CH₃)-CH₂-,



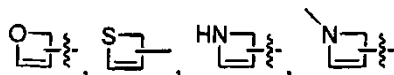
-CH₂CH₂-O-CH₂-, -CH₂CH₂-S-CH₂-, -CH₂CH₂-NH-CH₂-, -CH₂CH₂-N(CH₃)-CH₂-,



5 -CH₂CH(CH₃)-O-CH₂-, -CH₂CH(CH₃)-S-CH₂-, -CH₂CH(CH₃)-NH-CH₂-, -CH₂CH(CH₃)-N(CH₃)-CH₂-,

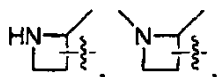
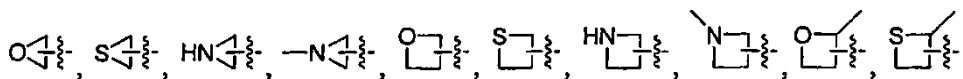


10 -CH=CH-O-CH₂-, -CH=CH-S-CH₂-, -CH=CH-NH-CH₂-, -CH=CH-N(CH₃)-CH₂-,



15 -C≡C-O-CH₂-, -C≡C-S-CH₂-, -C≡C-NH-CH₂-, -C≡C-N(CH₃)-CH₂- y similares. Cuando se pretende hacer referencia a niveles específicos de saturación, se utiliza la nomenclatura "heteroalcanilo", "heteroalquenilo" y "heteroalquinilo". "Heteroalquilo inferior" se refiere a un grupo heteroalquilo que contiene de 1 a 8 carbonos y heteroátomos.

20 "Cicloheteroalquilo", solo o como parte de otro sustituyente, se refiere a una versión cíclica de un heteroalquilo. Los ejemplos típicos de grupos cicloheteroalquilo incluyen, pero no se limitan a,



25 y similares. "Cicloheteroalquilo inferior" se refiere a un grupo cicloheteroalquilo que contiene de 3 a 8 átomos en el anillo.

30 "Sistema de anillos aromáticos de partida" se refiere a un sistema de anillos cíclico o policíclico insaturado que contiene un sistema de electrones conjugado. Quedan incluidos específicamente en la definición de "sistema de anillos aromáticos de partida" los sistemas de anillos condensados en los que uno o más de los anillos son aromáticos y uno o más de los anillos están saturados o insaturados, tales como, por ejemplo, fluoreno, indano, indeno, fenaleno, tetrahidronaftaleno, etc. Los sistemas de anillos aromáticos de partida incluyen, pero no se limitan a, aceantrileno, acenafileno, acefenantrileno, antraceno, azuleno, benceno, criseno, coroneno, fluoranteno, fluoreno, hexaceno, hexafeno, hexaleno, indaceno, s-indaceno, indano, indeno, naftaleno, octaceno, octafeno, octaleno, ovaleno, penta-2,4-dieno, pentaceno, pentaleno, pentafeno, perileno, fenaleno, fenantreno, piceno, pleiadeno, pireno, pirantreno, rubiceno, tetrahidronaftaleno, trifenileno, trinaftaleno y similares, así como también los diferentes hidroisómeros de estos.

40 [0023] "Ariilo", solo o como parte de otro sustituyente, se refiere a un grupo hidrocarbonado aromático monovalente que contiene el número de átomos de carbono indicado (es decir, C5-C15 quiere decir de 5 a 15 átomos de carbono) y que proviene de la eliminación de un átomo de hidrógeno de un único átomo de carbono de un sistema de anillos aromático de partida. Los grupos ariilo típicos incluyen, pero no se limitan a, grupos derivados del aceantrileno, acenafileno, acefenantrileno, antraceno, azuleno, benceno, criseno, coroneno, fluoranteno, fluoreno, hexaceno, hexafeno, hexaleno, s-indaceno, indano, indeno, naftaleno, octaceno, octafeno, octaleno, ovaleno, penta-2,4-dieno, pentaceno, pentaleno, pentafeno, perileno, fenaleno, fenantreno, piceno, pleiadeno, pireno, pirantreno, rubiceno, trifenileno, trinaftaleno y similares, así como también los diferentes hidroisómeros de estos. En realizaciones preferidas, el grupo ariilo es ariilo (C5-C15), prefiriendo aún más el (C5-C10). Los ariilos particularmente preferidos son fenilo y naftilo.

“Halógeno” o “Halo”, solos o como parte de otro sustituyente, a menos que se indique lo contrario, se refieren a fluoro, cloro, bromo y yodo.

5 “Haloalquilo”, solo o como parte de otro sustituyente, se refiere a un grupo alquilo en el que uno o más átomos de hidrógeno están reemplazados por un halógeno. Por lo tanto, se pretende que el término “haloalquilo” incluya monohaloalquilos, dihaloalquilos, trihaloalquilos, etc. hasta perhaloalquilos. Por ejemplo, la expresión “haloalquilo (C1-C2)” incluye fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, 1-fluoroetilo, 1,1-difluoroetilo, 1,2-difluoroetilo, 1,1,1-trifluoroetilo, perfluoroetilo, etc.

10 Los grupos definidos anteriormente pueden incluir prefijos y/o sufijos de uso común en la técnica para crear grupos sustituyentes muy conocidos adicionales. Como ejemplos no limitantes, “alquiloxi” o “alcoxi” se refiere a un grupo de fórmula -OR, “alquilamina” se refiere a un grupo de fórmula -NHR y “dialquilamina” se refiere a un grupo de fórmula -NRR, donde cada grupo R es independientemente un alquilo. Como otro ejemplo no limitante, “haloalcoxi” o
15 “haloalquiloxi” se refiere a un grupo de fórmula -OR', donde R' es un haloalquilo.

[0027] “Trastorno proliferativo” se refiere a una enfermedad o trastorno caracterizado por una proliferación celular aberrante, por ejemplo, donde las células se dividen más que las células normales homólogas a estas. La proliferación aberrante puede deberse a cualquier mecanismo de acción o combinación de mecanismos de acción. Por ejemplo, el ciclo celular de una o más células puede verse afectado de forma que la célula o las células se dividan con más frecuencia que las células normales homólogas a estas o, como alternativa, una o más células pueden evadir las señales inhibitorias que normalmente limitarían su número de divisiones. Las enfermedades proliferativas incluyen, pero no se limitan a, tumores y cánceres de crecimiento lento o rápido.

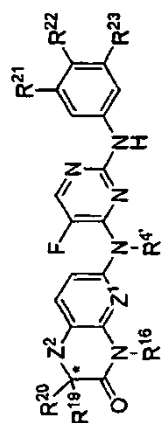
25 “Compuesto antiproliferativo” se refiere a un compuesto que inhibe la proliferación de una célula en comparación con una célula de control no tratada de un tipo similar. La inhibición puede lograrse mediante cualquier mecanismo o combinación de mecanismos y puede operar para inhibir la proliferación citostática o citotóxicamente. Como un ejemplo específico, la inhibición como se utiliza en la presente incluye, pero no se limita a, el cese de la división celular, una reducción de la tasa de división celular, la proliferación y/o el crecimiento e/o inducción de la muerte celular.
30

“Cantidad farmacéuticamente eficaz” o “cantidad terapéuticamente eficaz” se refieren a una cantidad de un compuesto suficiente para tratar un trastorno o enfermedad específico, o uno o más de sus síntomas y/o para prevenir el brote de la enfermedad o trastorno. En relación con trastornos proliferativos tumorígenos, una cantidad farmacéutica o terapéuticamente eficaz comprende una cantidad suficiente para hacer que el tumor se reduzca o que disminuya la velocidad de crecimiento del tumor, entre otras cosas.
35

5.2 Compuestos 2,4-pirimidindiamínicos antiproliferativos

Los compuestos antiproliferativos son compuestos 2,4-pirimidindiamínicos de acuerdo con la fórmula estructural (Id):

TABLA 4



N.º	Z	1	2	R	R16	R19	R0	21	R22	R	R23	4'	A549	H1299
228	CH	CH	O	H	H	Me(R)	H	H	OMe		Cl	H		
229	CH	CH	O	H	H	Me(S)	H	Me	H		Me	H	+	+
230	CH	CH	O	H	H	Me(R)	H	Me	H		Me	H	-	+
231	CH	CH	O	H	H	Me(R)	H	Cl	OMe		H	H	-	-
232	CH	CH	O	H	H	Me(R)	H	Cl	OMe		H	H	+	-
233	CH	CH	O	H	H	Me(R)	H	Cl	OMe		H	H		
234	CH	CH	O	H	H	Me(R)	H	Cl	OMe		H	H		
235	CH	CH	O	H	H	Me(R)	H	Cl	OMe		H	H		
236	CH	CH	O	H	H	H	H	H	H			H	+	+
237	CH	CH	O	H	H	CH ₂ CH ₂ OH	H	H	H			H	+	+
238	CH	CH	O	H	H	CH ₂ CH ₂ OH	H	H	H			H	+	+
239	CH	CH	O	H	H	H	H	H	H		H	H	-	+

TABLA 4

240	CH	O		H	H	H	Me(S)	H	H	H				H			H							+																		
241	CH	O		H	H	H	Me(R)	H	H	H				H			H																									
242	CH	O		H	H	H	Me(S)	H	H	H				H			H																									
243	CH	S		H	H	H	H	H	H	H				H			H																									
244	CH	S		H	H	H	H	H	OMe	OMe				H			H																									
245	CH	S		H	H	H	H	H	H	H				OMe			H																									
246	CH	S		H	H	H	Me	H	H	H				H			H																									
247	CH	S		H	H	H	Me	H	OMe	OMe				H			H																									
248	CH	O		H	H	H	H	H	H	H				H			C(S)NH ₂																									
249	CH	O		H	H	H	CH ₂ CH ₂ OH	H	H	H				H			C(S)NH ₂																									
250	CH	S(O) ₂		H	H	H	Me	H	OMe	OMe				H			OMe																									
251	CH	S(O) ₂		H	H	H	Me	H	Me	Me				H			Me																									
252	CH	S(O) ₂		H	H	H	Me	H	OMe	OMe				H			OMe																									

TABLA 4

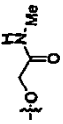
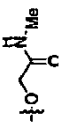
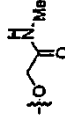
253	CH	O	H	H	H	H	H	H	H				H		
254	CH	O	H	H	H	H	H	H	H			OH	H	+	
255	CH	O	Me	H	H	H	H	H	H			OH	H	+	+
256	CH	O	H	Me	H	H	H	H	H				H		+
257	CH	O	H	Me(S)	H	Cl	H	Cl	OMe			Cl	H		
258	CH	O	H	Me(R)	H	Cl	H	Cl	OMe			Cl	H		
259	CH	O	H	CH ₂ CH ₂ OH	H	OMe	H	OMe	H			OMe	H		
260	CH	O	H	CH ₂ CH ₂ OH	H	Cl	H	Cl	OMe			H	H		
261	CH	O	H	Me(S)	H	OMe	H	OMe	H			OMe	H		
262	CH	O	H	Me(R)	H	OMe	H	OMe	H			OMe	H		
263	CH	S(O) ₂	H	Me	Me	OMe	Me	OMe	H			OMe	H	-	-
264	CH	S(O) ₂	H	Me	Me	Me	Me	Me	H			Me	H	-	+
265	CH	S(O) ₂	H	Me	Me	OMe	Me	OMe	OMe			OMe	H	+	+
266	CH	S	H	Me	H	OMe	H	OMe	H			OMe			
267	CH	S	H	Me	H	Me	H	Me	H			Me	H		
268	CH	S	H	Me	H	OMe	H	OMe	OMe			OMe	H		
269	CH	S(O) ₂	H	Me	Me	H	Me	H	H				H		
270	CH	S(O) ₂	H	Me	Me	H	Me	H	OMe			Cl	H		
271	CH	S	H	Me	H	H	H	H	H				H		

TABLA 4

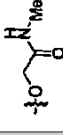
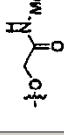
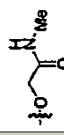
272	CH	S	H	Me	H	H	H	OMe		H			
273	CH	S	H	H	H	H	H	H	OH	H			
274	CH	S	H	Me	H	H	H	H	OH	H			
275	CH	S(O) ₂	H	Me	Me	H	H	H	OH	H			
276	CH	S(O) ₂	H	Me	H	H	H	H	OH	H			
277	CH	S(O) ₂	H	Me	H	H	H	H		H			
278	CH	S(O) ₂	H	Me	H	H	H	OMe	Cl	H			
279	CH	S	H	H	H	OMe	H	OMe	OMe	H			
280	CH	S	H	Me	Me	H	H	OMe	Cl	H			
281	CH	S	H	Me	Me	OMe	H	H	OMe	H			
282	CH	S	H	Me	Me	Me	H	H	Me	H			
283	CH	S	H	Me	Me	OMe	H	OMe	OMe	H			
284	CH	S	H	Me	Me	H	H	H	OH	H			
285	CH	S	H	Me	Me	H	H	H		H			
286	CH	S(O) ₂	H	Me	H	H	H	OMe	F	H			
287	CH	S(O) ₂	H	Me	Me	H	H	OMe	F	H	+		+
288	CH	S	H	Me	H	H	H	OMe	F	H	+		+
289	CH	S	H	Me	Me	H	H	OMe	F	H	+		+
290	CH	S	H	H	H	H	H	OMe	F	H	+		+

TABLA 4

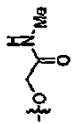
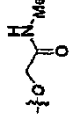
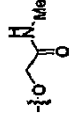
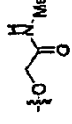
291	CH	S	H	H	H	H	Me	O	Me	H	-	+
292	CH	S(O) ₂	H	H	H	Me	Me	O	Me	H		
293	CH	S(O) ₂	H	H	H	OMe	OMe	H	OMe	H		
294	CH	S(O) ₂	H	H	H	H	H	OMe	Cl	H		
295	CH	S(O) ₂	H	H	H	H	H	H		H		
296	CH	S(O) ₂	H	H	H	OMe	OMe	OMe	OMe	H		
297	CH	S(O) ₂	H	H	H	H	OH	H	OH	H		
298	CH	S(O) ₂	H	H	H	H	F	OMe	F	H		
299	CH	O	Me	H	H	H	H	H		H	+	-
300	CH	O	H	Me(S)	H	H	H	H		H	+	
301	CH	O	H	Me(R)	H	H	H	H		H		
302	CH	O	H	Me(S)	H	Cl	Cl	OMe	H	H		
303	CH	O	H	Me(R)	H	Cl	Cl	OMe	H	H		
304	CH	O	H	Me	Me	OMe	OMe	Me	Me	H		
305	CH	O	H	Me	Me	OMe	OMe	H	OMe	H	+	
306	CH	O	H	Me	Me	Cl	Cl	Me	Cl	H	+	+
307	CH	O	H	Me	Me	Cl	Cl	OMe	Cl	H	+	+

TABLA 4

308	CH	O	H	Me	Me	Cl	H	Cl		H	+	
309	CH	O	H	Me	Me	OMe	H	OMe		H	+	
310	CH	O	H	Me	Me	Me	H	Me		H	+	
311	CH	O	H	Me	Me	OMe	H	OMe		H	+	
312	CH	O	H	Me	Me	OMe	H	OMe		H	+	
313	CH	O	H	Me	Me	OMe	H	OMe		H	+	
314	CH	O	H	Me	Me	OMe	H	OMe		H	+	
315	CH	O	H	Me	Me	OMe	H	OMe		H		
316	CH	O	H	Me	Me	Me	H	Me		H		
317	CH	O	H	Me	Me	Me	H	Me		H		
318	CH	O	H	Me	Me	H	OMe	Cl		H		
319	CH	O	H	Me	Me	Me	Cl	Me		H		
320	CH	O	H	Me	Me	CH ₂ OH	H	CH ₂ OH		H	+	+
321	CH	O	H	Me	Me	Cl	H	OMe		H	+	+
322	CH	O	H	Me	Me	H	OMe	Cl		H		
323	CH	O	H	Me	Me	OMe	H	OMe		Me	+	+
324	CH	O	Me	Me	Me	Me	H	Me		Me	+	-
325	CH	O	Me	Me	Me	H	OMe	Cl		Me	+	+
326	CH	O	Me	Me	Me	OMe	H	OMe		Me	+	+
327	CH	O	H	Me	Me	H	OMe	Cl		Me	+	+
328	CH	O	Me	Me	Me	Me	H	Me		H		
329	CH	O	Me	Me	Me	OMe	H	OMe		H		
330	CH	O	H	Me	Me	H	C(O)NHMe	Cl		H		
331	CH	O	H	Me	Me	H	S(O) ₂ NHMe	OMe		H		

TABLA 4




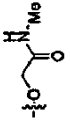
332	CH	O	H	Me	Me	H	H	H		H	H	-	
333	CH	O	H	Me	Me	C(O)OMe	H	H		H	H	-	
334	CH	O	H	Me	Me	CF ₃	H	H		H	H	+	
335	N	O	H	Me	Me	Me	OMe	OMe	Me	H	H		
336	N	O	H	Me	Me	Me	OMe	OMe	Me	H	H		
337	N	O	H	Me	Me	Me	OMe	OMe	Me	H	H		
338	CH	O	H	Me	Me	OMe	OMe	OMe	OMe	H	H	+	+
339	CH	O	H	Me	Me	Me	Me		Me	H	H	+	+
340	N	O	H	Me	Me	OMe	OMe	OMe	OMe	H	H		
341	N	O	H	Me	Me	OMe	OMe	OMe	OMe	H	H		
342	N	O	H	Me	Me	OMe	OMe	OMe	OMe	H	H		
343	N	O	H	Me	Me	OMe	OMe	OMe	OMe	H	H		
344	N	O	H	Me	Me	OMe	OMe	OMe	OMe	H	H		
345	N	O	H	Me	Me	OMe	OMe	OMe	OMe	H	H		
346	N	O	H	Me	Me	OMe	OMe	OMe	OMe	H	H		
347	N	O	H	Me	Me	OMe	OMe	OMe	OMe	H	H		
348	N	O	H	Me	Me	OMe	OMe	OMe	OMe	H	H		

TABLA 4

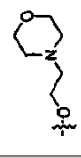
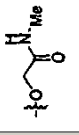
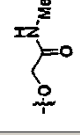
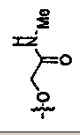
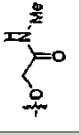
349	N	O	H	Me	Me	OMe	OMe	OMe	H		
350	N	O	H	Me	Me	Cl	Cl	Me	H		
351	N	O	H	Me	Me	OMe	OMe	OMe	H		
352	N	O	H	Me	Me	Cl	OH	Cl	H	+	+
353	N	O	Me	Me	Me	OMe	OMe	OMe	H		
354	N	O	H	Me	Me	OMe		OMe	H	+	+
355	CH	O	H	Me	Me	H	H		H	+	+
356	CH	O	H	Me	Me	H	H	OH	H	+	-
357	N	O	H	Me	Me	H	H		H		
358	CH	O	H	Me	Me	Me	OH	Cl	H	+	
359	CH	O	H	Me	Me	Me	OMe	Cl	H	+	+
360	N	O	H	Me	Me	H	H		H		
361	N	O	H	Me	Me	H	H		H		
362	N	O	H	Me	Me	H	OMe	OMe	H		
363	N	O	H	Me	Me	OMe	H	OMe	H		
364	N	O	H	Me	Me	H	Cl	Cl	H		

TABLA 4

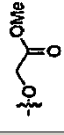
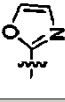
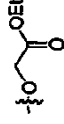
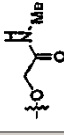
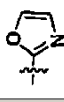
377	CH	O	H	Me	Me	Me	Me	Me	OMe	Cl	H		
378	N	O	H	Me	Me	Me	H	Me	OCF ₃	Cl	H	-	
379	N	O	H	Me	Me	Me	Me	Me	OMe	Cl	H		
380	N	O	H	Me	Me	Me	Me	H	H		H		
381	N	O	H	Me	Me	Me	Me	Me	OH	Cl	H		
382	N	O	H	Me	Me	Me	Me	Me	OMe	Me	H	-	
383	N	O	H	Me	Me	Me	Me	H	H	i-propilo	H		
384	N	O	H	Me	Me	Me	Me	OMe	OMe	OMe	H	+	+
385	CH	O	H	Me	Me	Me	Me	Cl	OEt	Me	H	+	-
386	N	O	Me	Me	Me	Me	Me	Me	OMe	Cl	H		
387	N	O	H	Me	Me	Me	Me	Cl	OEt	Me	H	-	-
388	N	O	Me	Me	Me	Me	Me	H	H		H	+	+
389	CH	O	H	Me	Me	Me	Me	Me		Cl	H		
390	N	O	Me	Me	Me	Me	H	H	H		H		
391	CH	O	H	Me	Me	Me	H	H	H		H	+	+
392	N	O	Me	Me	Me	Me	Me	H	H		H		

TABLA 4



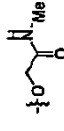




393	CH	O	H	Me	Me	Me	Me	Me	Me	Me	H	Cl			H	+			
394	CH	O	Me	Me	Me	Me	Me	Me	Me	Me	Me	H			H	+	-		
395	CH	O	H	Me	Me	Me	Me	Me	Me	Me	H	H			Me	-	+		
396	CH	O	H	Me	Me	Me	Me	Me	Me	Me	H	H			H				
397	CH	O	Me	Me	Me	Me	Me	Me	Me	Me	H	H			Me	+	+		
398	N	O	H	Me	Me	Me	Me	Me	Me	Me	Me	H	Cl		H	-	-		
399	N	O	H	Me	Me	Me	Me	Me	Me	Me	H	H			H				
400	N	O	H	Me	Me	Me	Me	Me	Me	Me	H	H			H				
401	CH	O	Me	Me	Me	Me	Me	Me	Me	Me	H	H			Me	+	+		

TABLA 4

402	CH	O	Me	Me	Me	Me	Me	Me	Me	OMe		Me	+	-
403	CH	O	Me	Me	Me	Me	Me	Me	Me		Cl	+		
404	N	O	Me	Me	Me	Me	Me	Me	Me	OMe	Me	H		
405	N	O	Me	Me	Me	Me	Me	Me	Me		Cl	+	+	
406	N	O	H	Me	Me	Me	H	H	H	H		H		
407	CH	O	H	Me	Me	Me	H	H	H	H		H	+	+
408	N	O	H	Me	Me	Me	Me	Me	Me		Cl	H		
409	N	O	H	Me	Me	Me	Me	Me	Me		Me	H		
410	CH	O	H	Me	Me	Me	Me	Me	Me	<i>i</i> -propoxi	Cl	H		
411	N	O	H	Me	Me	Me	Me	Me	Me	<i>i</i> -propoxi	Cl	H		
412	N	O	H	Me	Me	Me	Me	Me	Me		Me	H		

TABLA 4

413	N	O	H	Me	Me	Me	<td>Cl</td> <td>H</td> <td>-</td>	Cl	H	-	
415	N	O	H	Me	Me	Me	<td>H</td> <td></td>	H			
417	N	O	H	Me	Me	Me	C(O)NHMe	Cl	H		
418	N	O	H	H	H	H	H	<td>H</td> <td>H</td> <td></td>	H	H	
420	N	O	H	H	H	H	21				

TABLA 4


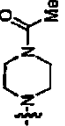

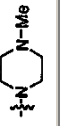
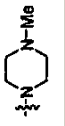
425	N	O	H	H	H	H	H	H	H	OMe	F	H		
426	N	O	H	H	H	H	H	H	H	OMe	H	H		
427	N	O	H	H	H	H	H	H	H	OCF ₃	H	H		
428	N	O	H	H	H	H	H	H	H	OEt	H	H		
429	N	O	H	H	H	H	H	H	H	OBu	H	H		
430	N	O	H	H	H	H	H	H	H		H	H		
431	N	O	H	H	H	H	H	H	H	O-Pr	H	H		
432	N	O	H	Me	Me	Me	H	Me	H		H	H		
433	N	O	H	H	H	H	H	H	H	OMe	OMe	H		
434	N	O	H	Me	Me	Me	H	Me	H		H	H		
435	N	O	H	H	H	H	H	H	H		H	H	+	+
436	N	O	H	Me	Me	Me	H	Me	H		H	H	+	
437	N	O	H	H	H	H	H	H	Me	H	Me	M		
438	N	O	H	Me	Me	Me	H	Me	Me	H	Me	H		
439	N	O	H	H	H	H	H	H	H	H	i-propilo	H	-	-
440	N	O	H	H	H	H	H	H	H	Me	Cl	H	-	-
441	N	O	H	H	H	H	H	H	CF ₃	H	OMe	H	-	-

TABLA 4

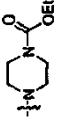
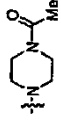


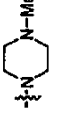
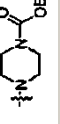
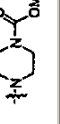
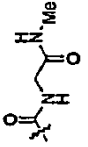
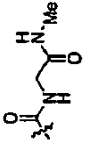
442	N	O	H	H	H	H	Cl	H	Cl	H	-	-
443	N	O	H	H	H	H	H	H	Br	H	-	-
444	N	O	H	H	H	H	H	H	t-butilo	H	-	-
445	N	O	H	H	H	H	OMe	OMe	OMe	H		
446	N	O	H	H	H	H	H	F	F	H	-	-
447	N	O	H	H	H	H	Me	OMe	Me	H		
448	N	O	H	H	H	H	Me	OH	Me	H	+	+
449	N	O	H	H	H	H	H	H		H	+	+
450	N	O	H	H	H	H	H	H		H	+	+
451	N	O	H	H	H	H	H		H	H	-	-
452	N	O	H	H	H	H	H	H		H		
453	N	O	H	H	H	H	H	H		H	+	+
454	N	O	H	Me	Me	Me	H	H		H	-	-
455	N	O	H	Me	Me	Me	H	H		H	+	+

TABLA 4

456	N	O	H	Me	Me	Me	Me	H	Me	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	+	+	+
457	N	O	H	Me	Me	Me	Me	H	Me	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H			
458	N	O	H	Me	Me	Me	Me	H	Me	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H			
459	N	O	H	Me(S)	Me(S)	Me(S)	Me(S)	H	Me	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H			
460	N	O	H	Me(S)	Me(S)	Me(S)	Me(S)	H	Me	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H			
461	N	O	H	Me(S)	Me(S)	Me(S)	Me(S)	H	Me	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H			
462	CH	O	H	Me(R)	Me(R)	Me(R)	Me(R)	H	Me	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H			
463	CH	O	H	Me(S)	Me(S)	Me(S)	Me(S)	H	Me	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H			
464	CH	O	H	Me(R)	Me(R)	Me(R)	Me(R)	H	Me	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H			
465	CH	O	H	Me(S)	Me(S)	Me(S)	Me(S)	H	Me	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H			
466	CH	O	H	Me(R)	Me(R)	Me(R)	Me(R)	H	Me	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H			
467	CH	O	H	Me	Me	Me	Me	H	Me	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H			
468	CH	O	H	Me(S)	Me(S)	Me(S)	Me(S)	H	Me	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H			
469	CH	O	H	Me(R)	Me(R)	Me(R)	Me(R)	H	Me	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H			
470	CH	O	H	Me	Me	Me	Me	H	Me	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H			

TABLA 4

471	CH	O	H	Me(S)	H	H			H						
472	N	O	H	Me	Me	H			C(O)NH ₂	H					
473	N→O	O	H	Me	Me	OMe		OMe	OMe	H					

††En la TABLA 4, los compuestos con una quiralidad en el carbono marcado con un asterisco (*), que a través del sustituyente R¹⁹ designan una estereoquímica específica, se sintetizaron y analizaron como el enantiómero sustancialmente puro; los compuestos que no designan una estereoquímica específica en este átomo de carbono se sintetizaron y, si se analizaron, se analizaron como el racemato.

Los expertos en la técnica apreciarán que muchos de los compuestos descritos en la presente, así como también las diferentes especies de componentes descritas e/o ilustradas específicamente en la presente, pueden exhibir el fenómeno de tautomería, isomería conformacional, isomería geométrica e/o isomería óptica. Por ejemplo, el compuesto puede incluir uno o más centros quirales y/o dobles enlaces y, como consecuencia, pueden existir como estereoisómeros, tales como isómeros de doble enlace (es decir, isómeros geométricos), enantiómeros y diastereómeros, y mezclas de estos, tales como mezclas racémicas. Como otro ejemplo, los compuestos pueden existir en varias formas tautómeras, incluidas la forma enol, la forma ceto y mezclas de estas. Debido a que los diferentes nombres de los compuestos, las fórmulas y los dibujos de los compuestos en la descripción y en las reivindicaciones pueden representar únicamente una de las posibles formas tautómeras, isoméricas conformacionales, isoméricas ópticas o isoméricas geométricas, se sobreentenderá que la invención contempla todas las formas tautómeras, isoméricas conformacionales, isoméricas ópticas e/o isoméricas geométricas de los compuestos que presentan los usos descritos en la presente, así como también las mezclas de estas formas isoméricas diferentes. En los casos en los que la rotación es limitada alrededor de la estructura base 2,4-pirimidindiamínica, también es posible que existan atropisómeros y estos también se incluyen específicamente en los compuestos de la invención.

Dependiendo de la naturaleza de los diferentes sustituyentes, los compuestos 2,4-pirimidindiamínicos pueden estar en forma de sales. Dichas sales incluyen sales adecuadas para usos farmacéuticos ("sales farmacéuticamente aceptables"), sales adecuadas para usos veterinarios, etc. Estas sales pueden proceder de ácidos o bases como se sabe en la técnica.

En algunas realizaciones, la sal es una sal farmacéuticamente aceptable. Por lo general, las sales farmacéuticamente aceptables son aquellas sales que retienen sustancialmente una o más de las actividades farmacológicas deseadas del compuesto de partida y que son adecuadas para ser administradas a seres humanos. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales de adición de ácido formadas con ácidos inorgánicos o ácidos orgánicos. Los ácidos inorgánicos adecuados para formar sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables incluyen, a modo de ejemplo y sin carácter limitante, haluros de hidrógeno (p. ej., ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, yodhídrico, etc.), ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares. Los ácidos orgánicos adecuados para formar sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables incluyen, a modo de ejemplo y sin carácter limitante, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido propiónico, ácido hexanoico, ácido ciclopentanopropiónico, ácido glicólico, ácido oxálico, ácido pirúvico, ácido láctico, ácido malónico, ácido succínico, ácido málico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido palmítico, ácido benzoico, ácido 3-(4-hidroxibenzoil)benzoico, ácido cinnámico, ácido mandélico, ácidos alquilsulfónicos (p. ej., ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 1,2-etanodisulfónico, ácido 2-hidroxi-etanosulfónico, etc.), ácidos arilsulfónicos (p. ej., ácido bencenosulfónico, ácido 4-clorobencenosulfónico, ácido 2-naftalenosulfónico, ácido 4-toluenosulfónico, ácido camforsulfónico, etc.), ácido 4-metilbicyclo[2.2.2]oct-2-eno-1-carboxílico, ácido glucoheptónico, ácido 3-fenilpropiónico, ácido trimetilacético, ácido butilacético terciario, ácido laurilsulfúrico, ácido glucónico, ácido glutámico, ácido hidroxinaftoico, ácido salicílico, ácido esteárico, ácido mucónico y similares.

Las sales farmacéuticamente aceptables también incluyen sales formadas cuando un protón ácido presente en el compuesto de partida es sustituido por un ión metálico (p. ej., un ión de un metal alcalino, un ión de un metal alcalinotérreo o un ión de aluminio) o se coordina con una base orgánica (p. ej., etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, *N*-metilglucamina, morfina, piperidina, dimetilamina, dietilamina, etc.).

Los compuestos 2,4-pirimidindiamínicos de fórmula (Id), así como también las sales de estos, también pueden estar en forma de hidratos, solvatos y *N*-óxidos, como bien se sabe en la técnica.

5.3 Métodos de síntesis

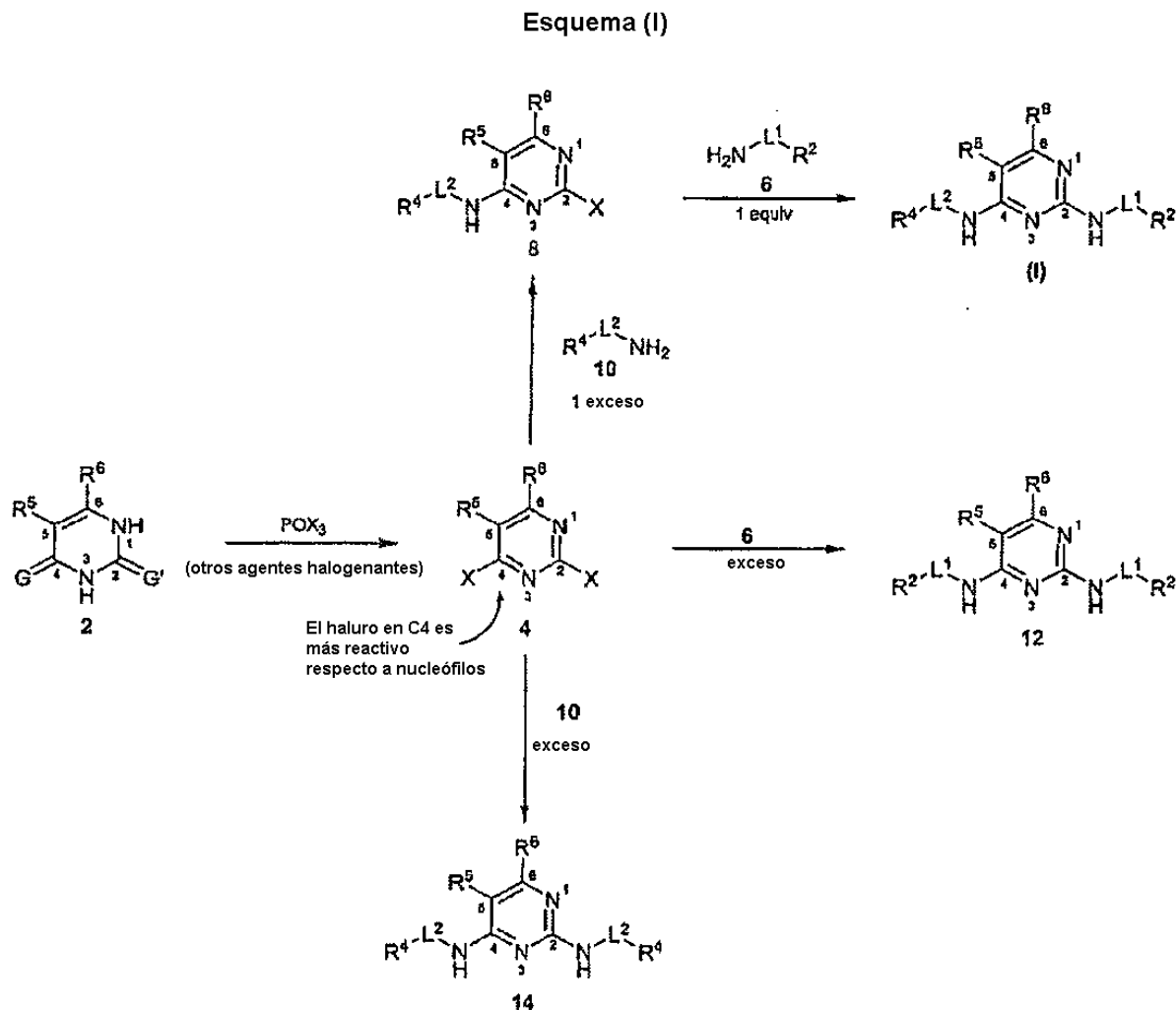
Los compuestos 2,4-pirimidindiamínicos de fórmula (Id) se pueden sintetizar mediante varias rutas sintéticas diferentes utilizando materiales de partida que se pueden adquirir de proveedores comerciales y/o materiales de partida preparados mediante métodos sintéticos convencionales. Se pueden encontrar ejemplos de métodos adecuados que se pueden adaptar de forma rutinaria para sintetizar los compuestos 2,4-pirimidindiamínicos y profármacos en la Patente de EE. UU. N.º 5.958.935.

Se describen ejemplos específicos que describen la síntesis de numerosos compuestos 2,4-pirimidindiamínicos, así como también intermedios de estos, en la Solicitud de EE. UU. con N.º de Serie 10/355.543 en tramitación junto con la presente, presentada el 31 de enero de 2003 (US 2004-0029902 publicada el 12 de febrero de 2004), WO 03/63794, la Solicitud de EE. UU. con N.º de Serie 10/631.029 en tramitación junto con la presente, presentada el 29 de julio de 2003, WO 2004/014312, la Solicitud de EE. UU. con N.º de Serie _ en tramitación junto con la presente, presentada el 30 de julio de 2004 (identificada por el número de expediente 28575/US/US/US) y la Solicitud Internacional N.º _, presentada el 30 de julio de 2004 (identificada por el número de expediente 28575/US/US/PCT).

Todos los compuestos descritos en la presente se pueden preparar de acuerdo con o mediante la adaptación rutinaria de estos métodos diferentes.

5 Varios ejemplos de rutas sintéticas ejemplares que se pueden utilizar para sintetizar los compuestos 2,4-pirimidindimánicos se describen a continuación en los Esquemas (I)-(XI). En los Esquemas (I)-(XI), los compuestos con el mismo número tienen estructuras similares. Estos métodos se pueden adaptar de forma rutinaria para sintetizar los compuestos alquilados en N2 y/o N4 correspondientes, y como se ilustra en el Esquema (XII).

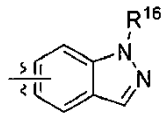
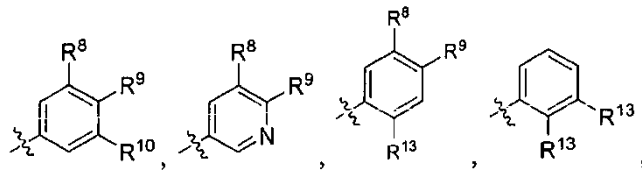
10 En un ejemplo de una realización, los compuestos se pueden sintetizar a partir de uracilos o tiouracilos sustituidos o no sustituidos como se ilustra en el Esquema (I) a continuación:



En el Esquema (I), R², R⁴, R⁵, R⁶, L¹ y L² son como se indica a continuación:

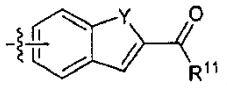
15 L¹ y L² se seleccionan cada uno, independientemente uno del otro, entre un conector alquildililo inferior, un conector alquilenlo inferior y un enlace covalente;

R² se selecciona entre el grupo conformado por alquilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo R^b,



5

y

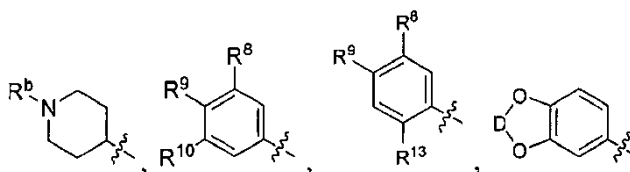
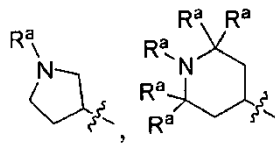


10

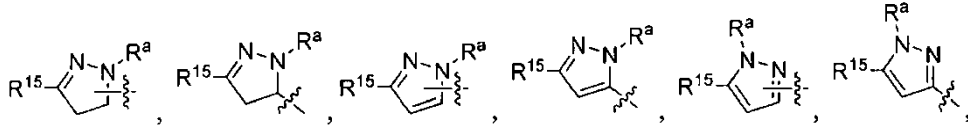
donde Y es NH, O o CH₂;

R⁴ se selecciona entre el grupo conformado por alquilo inferior opcionalmente monosustituido con un grupo R^a o R^b, cicloalquilo inferior opcionalmente monosustituido con un grupo R^a o R^b, cicloheteroalquilo inferior opcionalmente sustituido en uno o más carbonos del anillo y/o heteroátomos con un grupo R^a o R^b, - (CR^aR^a)_n-R^b,

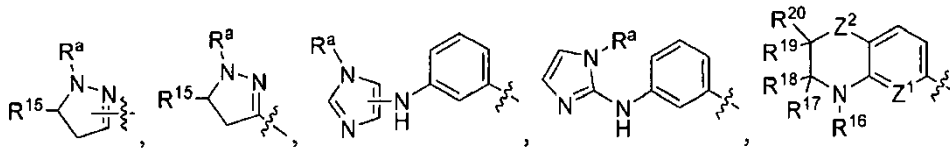
15



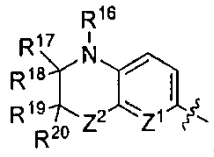
donde D es $-(CR^7R^7)_m$,



5



y



donde Z¹ es N o CH y Z² es O, S, NH, S(O) o S(O)₂;

10 R⁵ se selecciona entre el grupo conformado por halo, fluoro y -CF₃;

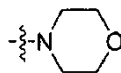
R⁶ es hidrógeno;

cada R⁷ se selecciona independientemente entre el grupo conformado por hidrógeno, metilo, alquilo inferior y halo;

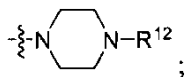
15 cada R⁸ se selecciona independientemente entre el grupo conformado por hidrógeno, alquilo inferior, -(CH₂)_n-OH, -OR^a, -(CH₂)_n-NR^cR^c, -O(CH₂)_n-R^a, -O(CH₂)_n-R^b, -C(O)OR^a, -C(S)OR^a, halo, -CF₃ y -OCF₃;

cada R⁹ se selecciona independientemente entre el grupo conformado por hidrógeno, alquilo inferior, -OR^a, -(CH₂)_n-NR^cR^c, -O(CH₂)_n-R^a, -O(CH₂)_n-R^b, -C(O)-NR^cR^c, -C(S)-NR^cR^c, -S(O)₂-NR^cR^c, -NHC(O)R^a, -NHC(S)R^a, -C(O)-NH-(CH₂)_n-NR^cR^c, -C(S)-NH-(CH₂)_n-NR^cR^c, halo, -CF₃, -OCF₃,

20

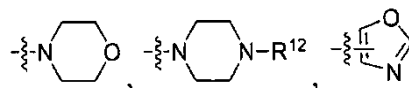


y

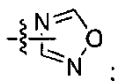


cada R¹⁰ se selecciona independientemente del grupo conformado por hidrógeno, alquilo inferior, -(CH₂)_nOH, -(CH₂)_n-NR^cR^c-OR^a, -O(CH₂)_n-R^a, -O(CH₂)_n-R^b, halo, -CF₃, -OCF₃,

5



y



10 cada R¹¹ se selecciona independientemente entre el grupo conformado por -OR^a, -NR^cR^c y -NR^aR^d;

cada R¹² se selecciona independientemente entre el grupo conformado por alquilo inferior, arilquilo, -OR^a, -NR^cR^c, -C(O)R^a, -C(O)OR^a y -C(O)NR^cR^c;

cada R¹³ se selecciona independientemente entre el grupo conformado por alquilo inferior, hidroxilo, alcoxi inferior, metoxi, -C(O)NR^cR^c y -C(O)NH₂;

15 cada R¹⁵ se selecciona independientemente entre el grupo conformado por hidrógeno, alquilo inferior, cicloalquilo inferior y fenilo;

cada R¹⁶ se selecciona independientemente entre el grupo conformado por hidrógeno, metilo, alquilo inferior, cicloalquilo inferior, alquilo inferior ramificado y cicloalquilmetilo inferior;

20 cada R¹⁷ se selecciona independientemente entre el grupo conformado por hidrógeno, alquilo inferior, metilo y R^d o, como alternativa, se puede tomar R¹⁷ junto con R¹⁸ para formar un grupo oxo (=O);

cada R¹⁸ se selecciona independientemente del grupo conformado por hidrógeno, alquilo inferior y metilo o, como alternativa, R¹⁸ se puede tomar junto con R¹⁷ para formar un grupo oxo (=O);

cada R¹⁹ se selecciona independientemente del grupo conformado por hidrógeno, alquilo inferior, metilo y R^d;

25 cada R²⁰ se selecciona independientemente del grupo conformado por hidrógeno, alquilo inferior, metilo y R^d;

cada *m* es independientemente un número entero de 1 a 3;

cada *n* es independientemente un número entero de 1 a 3;

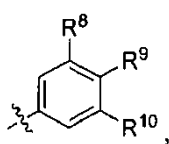
30 cada R^a se selecciona independientemente del grupo conformado por hidrógeno, alquilo inferior, cicloalquilo inferior, cicloalquilalquilo inferior, fenilo y bencilo;

cada R^b se selecciona independientemente del grupo conformado por $-OR^a$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-NR^cR^c$, $-C(O)R^a$, $-C(S)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(S)OR^a$, $-C(O)NR^cR^c$, $-C(S)NR^cR^c$, $-S(O)_2NR^cR^c$, $-C(O)NR^aR^d$, $-C(S)NR^aR^d$ y $-S(O)_2NR^aR^d$;

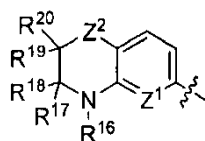
5 cada R^c se selecciona independientemente del grupo conformado por hidrógeno, alquilo inferior y cicloalquilo inferior o, como alternativa, se pueden tomar dos R^c junto con el átomo de nitrógeno al que están enlazados para formar un anillo saturado de 5-7 miembros que incluye opcionalmente 1-2 grupos heteroatómicos adicionales seleccionados entre O, NR^a , $NR^a-C(O)R^a$, $NR^a-C(O)OR^a$ y $NR^a-C(O)NR^a$; y

cada R^d se selecciona independientemente entre monohidroxialquilo inferior y dihidroxialquilo inferior, siempre que:

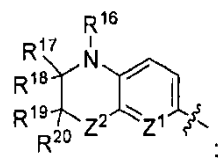
10 (i) cuando R^2 sea



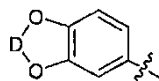
entonces R^9 y R^{10} no serán ambos simultáneamente alcoxi inferior o metoxi, o cuando R^2 sea 3,4,5-trimetoxifenilo o 3,4,5-tri(alcoxi inferior)fenilo, entonces R^4 será



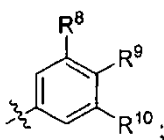
15 o



(ii) cuando R^2 sea alquilo inferior, entonces R^4 será

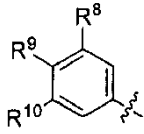


o



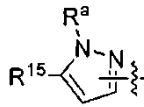
20

(iii) cuando R^4 sea



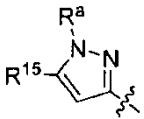
y L^2 sea alquileo inferior, entonces R^2 será diferente de 3-(1,3-oxazolil)fenilo;

(iv) cuando R^4 sea

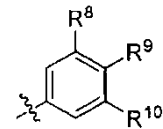


5

o

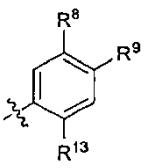


donde R^{15} es *t*-butilo y R^2 es



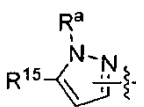
10

o



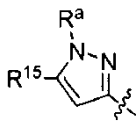
entonces al menos dos de R^8 , R^9 y R^{10} o R^8 , R^9 y R^{13} son diferentes de hidrógeno;

(v) cuando R^4 sea

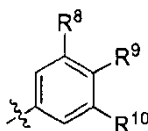


15

o



donde R¹⁵ es *t*-butilo y R² es



donde R⁸ y R⁹ son cada uno hidrógeno, entonces R¹⁰ será diferente de -(CH₂)_{*n*}-OH o -O(CH₂)_{*n*}-R^b donde R^b se selecciona entre -NR^cR^c, -C(O)R^a, -C(O)NR^cR^c y -C(O)NR^aR^d.

X es un halógeno (p. ej., F, Cl, Br o I), y G y G' se seleccionan cada uno, independientemente uno del otro, entre el grupo conformado por O y S. Haciendo referencia al Esquema (I), el uracilo o tiouracilo **2** se dihalogena en las posiciones 2 y 4 utilizando un agente halogenante estándar POX₃ (u otro agente halogenante estándar) en condiciones estándares para obtener la 2,4-bishalo pirimidina **4**. Dependiendo del sustituyente R⁵, de la pirimidina **4**, el haluro en la posición C4 es más reactivo respecto a nucleófilos que el haluro en la posición C2. Esta diferencia de reactividad se puede explotar para sintetizar 2,4-pirimidindiaminas de acuerdo con la fórmula estructural (Id) haciendo reaccionar primero la 2,4-bishalopirimidina **4** con un equivalente de la amina **10** para obtener la 2-halo-4-pirimidinamina 4*N*-sustituida **8** y a continuación con la amina **6** para obtener una 2,4-pirimidindiamina de acuerdo con la fórmula estructural (Id). Se pueden obtener las 2,4-pirimidindiaminas 2*N*,4*N*-bis(sustituidas) **12** y **14** haciendo reaccionar la 2,4-bishalopirimidina **4** con un exceso de **6** ó **10**, respectivamente.

En la mayoría de las situaciones, el haluro en C4 es más reactivo respecto a nucleófilos, como se ilustra en el Esquema. Sin embargo, como podrán apreciar los expertos, la identidad del sustituyente R⁵ puede alterar esta reactividad. Por ejemplo, cuando R⁵ es trifluorometilo, se obtiene una mezcla 50:50 de la 4-pirimidinamina 4*N*-sustituida **8** y la 2-pirimidinamina 2*N*-sustituida. Independientemente de la identidad del sustituyente R⁵, la regioselectividad de la reacción se puede controlar ajustando el solvente y otras condiciones sintéticas (tales como la temperatura), como bien se sabe en la técnica.

Las reacciones representadas en el Esquema (I) pueden tener lugar más rápidamente cuando las mezclas de reacción se calientan con microondas. Cuando se calienta de esta forma, se pueden utilizar las siguientes condiciones: calentar hasta 175 °C en etanol durante 5-20 min en un reactor Smith (Personal Chemistry) en un tubo sellado (a una presión de 20 bar).

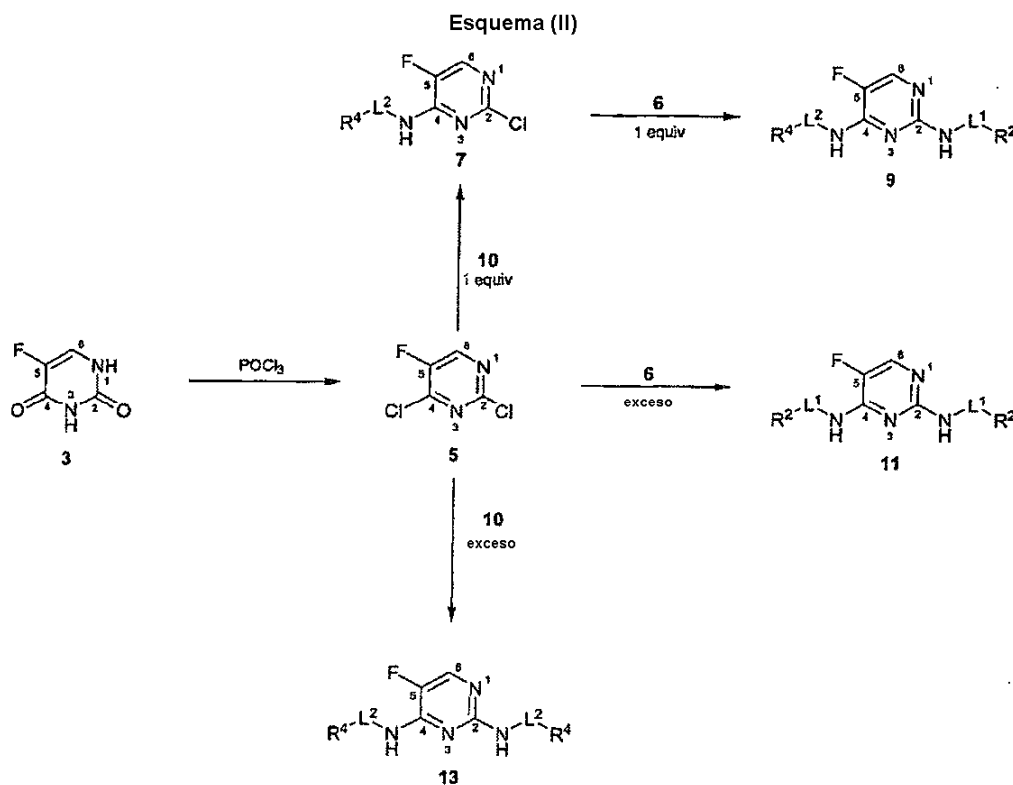
Los materiales de partida de tipo uracilo o tiouracilo **2** se pueden adquirir de proveedores comerciales o se pueden preparar utilizando técnicas estándares de química orgánica. Los uracilos y tiouracilos comercializados que se pueden utilizar como materiales de partida en el Esquema (I) incluyen, a modo de ejemplo y sin carácter limitante, uracilo (Aldrich #13,078-8; Registro CAS 66-22-8); 2-tiouracilo (Aldrich #11,558-4; Registro CAS 141-90-2); 2,4-ditiouracilo (Aldrich #15,846-1; Registro CAS 2001-93-6); 5-bromouracilo (Aldrich #85,247-3; Registro CAS 51-20-7); 5-fluorouracilo (Aldrich #85,847-1; Registro CAS 51-21-8); 5-iodouracilo (Aldrich #85,785-8; Registro CAS 696-07-1); 5-nitouracilo (Aldrich #85,276-7; Registro CAS 611-08-5); 5-(trifluorometil)uracilo (Aldrich #22,327-1; Registro CAS 54-20-6). Los uracilos y/o tiouracilos sustituidos en la posición 5 adicionales se pueden adquirir de General Intermediates of Canada, Inc., Edmonton, CA (www.generalintermediates.com) e/o Interchim, Cedex, Francia (www.interchim.com), o se pueden preparar utilizando técnicas estándares. Más adelante se proporcionan numerosas referencias de libros de texto que describen métodos sintéticos adecuados.

Las aminas **6** y **10** se pueden adquirir de proveedores comerciales, como alternativa, se pueden sintetizar utilizando técnicas estándares. Por ejemplo, las aminas adecuadas se pueden sintetizar a partir de precursores nitro utilizando química estándar. Los ejemplos de reacciones específicas se proporcionan en la sección de los Ejemplos. Remítase también a Vogel, 1989, Practical Organic Chemistry, Addison Wesley Longman, Ltd. and John Wiley & Sons, Inc.

Los expertos se darán cuenta de que en algunos casos, las aminas **6** y **10**, y/o los sustituyentes R⁵ y/o R⁶ del uracilo o tiouracilo **2** pueden incluir grupos funcionales que requieran ser protegidos durante la síntesis. La identidad exacta de cualquier grupo o grupos protectores empleados dependerá de la identidad del grupo funcional que se ha de proteger, y será evidente para los expertos en la técnica. Se pueden consultar, por ejemplo, Greene & Wuts,

Protective Groups in Organic Synthesis, 3.^a Edición, John Wiley & Sons, Inc., Nueva York (1999) y las referencias citadas en este (en lo sucesivo "Greene & Wuts") como guía para seleccionar los grupos protectores adecuados así como también las estrategias sintéticas para su unión y eliminación.

- 5 Una realización específica del Esquema (I) utilizando 5-fluorouracilo (Aldrich #32,937-1) como material de partida se muestra a continuación en el Esquema (II):

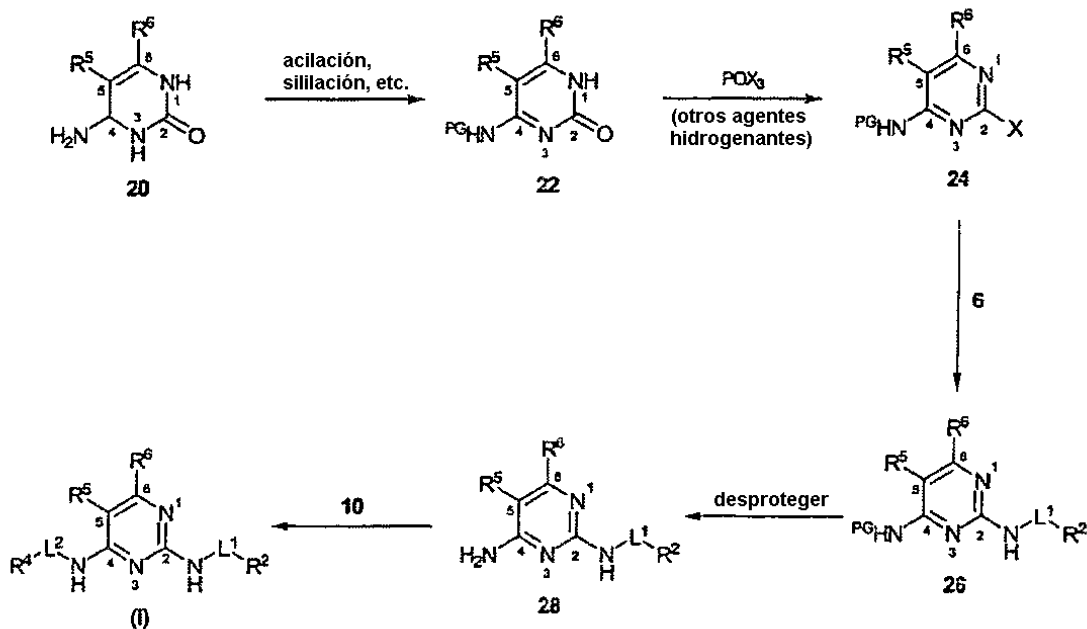


- 10 En el Esquema (II), R^2 , R^4 , L^1 y L^2 son como se definieron previamente para el Esquema (I). De acuerdo con el Esquema (II), el 5-fluorouracilo 3 se halogena con POCl_3 para obtener la 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina 5, que se hace reaccionar a continuación con un exceso de la amina 6 ó 10 para obtener la 5-fluoro-2,4-pirimidindiamina 2*N*,4*N*-bis(sustituida) 11 ó 13, respectivamente. Como alternativa la 5-fluoro-2,4-pirimidindiamina no bis-2*N*,4*N*-disustituida 9 se puede obtener haciendo reaccionar la 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina 5 con un equivalente de la amina 10 (para obtener 2-cloro-5-fluoro-4-pirimidinamina 4*N*-sustituida 7) seguido de uno o más equivalentes de la amina 6.
- 15

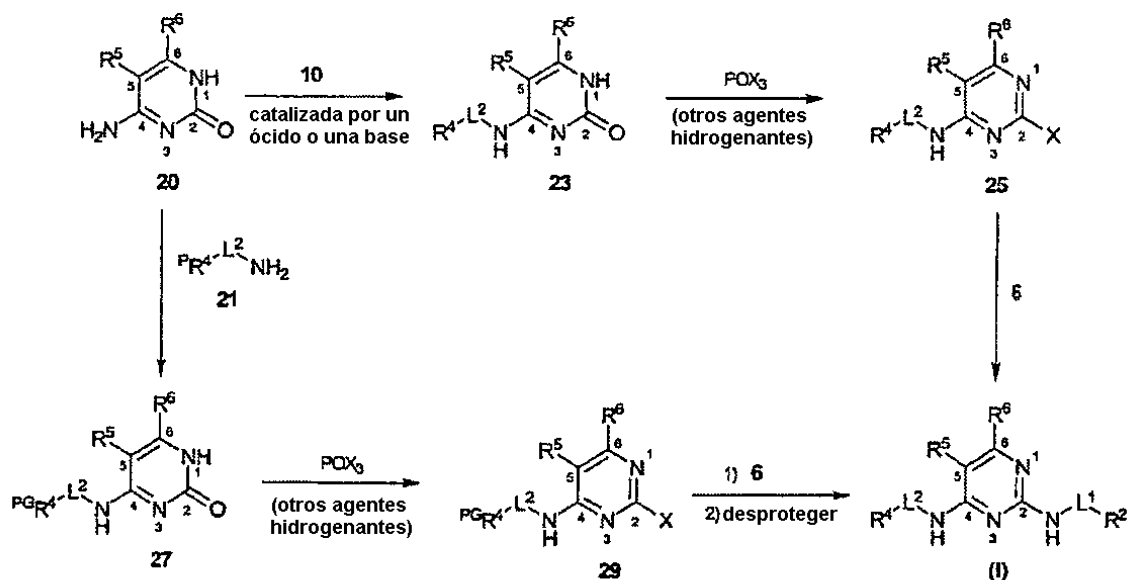
En otro ejemplo de una realización, los compuestos 2,4-pirimidindiamínicos de la invención se pueden sintetizar a partir de citosinas sustituidas o no sustituidas como se muestra a continuación en los Esquemas (IIa) y (IIb):

20

Esquema (IIa)



Esquema (IIb)



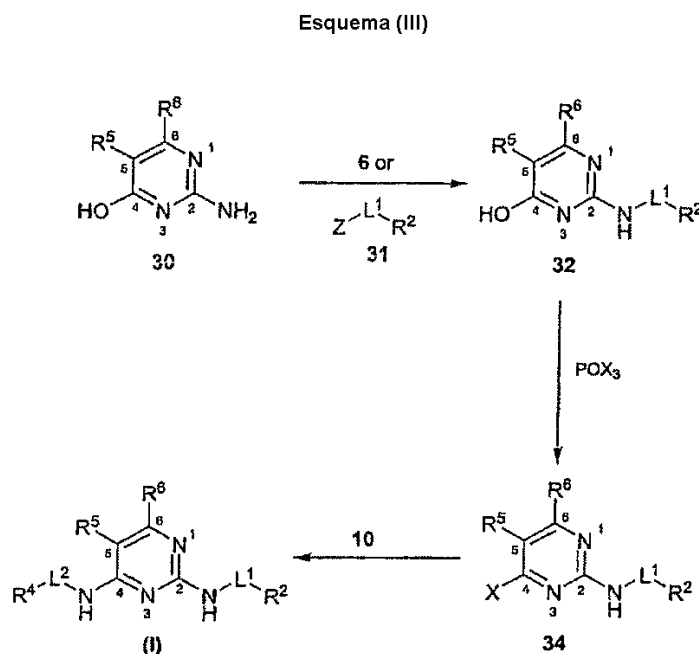
En los Esquemas (IIa) y (IIb), R^2 , R^4 , R^5 , R^6 , L^1 , L^2 y X son como se definieron anteriormente para el Esquema (I) y PG representa un grupo protector. Haciendo referencia al Esquema (IIa), la amina exocíclica en C4 de la citosina **20** se protege primero con un grupo protector adecuado PG para obtener la citosina N4-protegida **22**. Para consultar información específica sobre los grupos protectores útiles en este contexto, remítase a Vorbrüggen and Ruh-Pohlenz, 2001, Handbook of Nucleoside Synthesis, John Wiley & Sons, NY, págs. 1-631 ("Vorbrüggen"). La citosina protegida **22** se halogena en la posición **C2** utilizando un reactivo de halogenación estándar a en condiciones estándares para obtener la 2-cloro-4-pirimidinamina 4N-protegida **24**. La reacción con la amina **6** seguida de la

desprotección de la amina exocíclica en C4 y la reacción con la amina **10** produce una 2,4-pirimidindiamina de acuerdo con la fórmula estructural (Id).

5 Como alternativa, haciendo referencia al Esquema (IIb), la citosina **20** se puede hacer reaccionar con la amina **10** o con la amina protegida **21** para obtener la citosina 4*N*-sustituida **23** ó **27**, respectivamente. Estas citosinas sustituidas se pueden halogenar a continuación como se describe anteriormente, se pueden desproteger (en el caso de la citosina 4*N*-sustituida **27**) y se pueden hacer reaccionar con la amina **6** para obtener una 2,4-pirimidindiamina de acuerdo con la fórmula estructural (Id).

10 Las citosinas comercializadas que se pueden utilizar como materiales de partida en los Esquemas (IIa) y (IIb) incluyen, pero no se limitan a, citosina (Aldrich #14,201-8; Registro CAS 71-30-7); *N*⁴-acetilcitosina (Aldrich #37,791-0; Registro CAS 14631-20-0); 5-fluorcitosina (Aldrich #27,159-4; Registro CAS 2022-85-7); y 5-(trifluorometil)citosina. Otras citosinas adecuadas útiles como materiales de partida en los Esquemas (IIa) se pueden adquirir de General Intermediates of Canada, Inc., Edmonton, CA (www.generalintermediates.com) e/o Interchim, Cedex, Francia (www.interchim.co), o se pueden preparar utilizando técnicas estándares. Más adelante se proporcionan numerosas referencias de libros de texto que describen métodos sintéticos adecuados.

20 En otro ejemplo más de una realización, los compuestos 2,4-pirimidindiamínicos se pueden sintetizar a partir de 2-amino-4-pirimidinoles sustituidos o no sustituidos como se muestra a continuación en el Esquema (III):

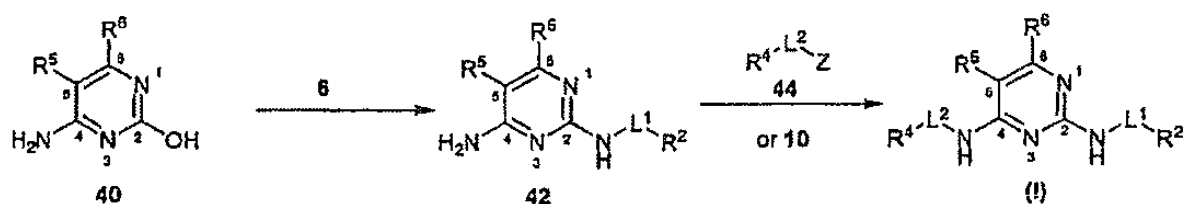


25 En el Esquema (III), R^2 , R^4 , R^5 , R^6 , L^1 , L^2 y X son como se definieron anteriormente para el Esquema (I) y Z es un grupo saliente como se explica más detalladamente más adelante en relación con el Esquema IV. Haciendo referencia al Esquema (III), el 2-amino-4-pirimidinol **30** se hace reaccionar con la amina **6** (o la amina opcionalmente protegida **21**) para obtener el 4-pirimidinol 2*N*-sustituido **32**, que se halogena a continuación como se describe anteriormente para obtener la 4-halo-2-pirimidinamina 2*N*-sustituida **34**. La desprotección opcional (por ejemplo, si se utilizó la amina protegida **21** en el primer paso) seguida de la reacción con la amina **10** proporciona una 2,4-pirimidindiamina de acuerdo con la fórmula estructural (Id). Como alternativa, se puede hacer reaccionar el pirimidinol **30** con el agente acilante **31**.

35 Los 2-amino-4-pirimidinoles **30** comercializados adecuados que se pueden utilizar como materiales de partida en el Esquema (III) se pueden adquirir de General Intermediates of Canada, Inc., Edmonton, CA (www.generalintermediates.com) e/o Interchim, Cedex, Francia (www.interchim.com), o se pueden preparar utilizando técnicas estándares. Más adelante se proporcionan numerosas referencias de libros de texto que describen métodos sintéticos adecuados.

40 Como alternativa, se pueden preparar compuestos 2,4-pirimidindiamínicos a partir de 4-amino-2-pirimidinoles sustituidos o no sustituidos como se muestra a continuación en el Esquema (V):

Esquema (IV)



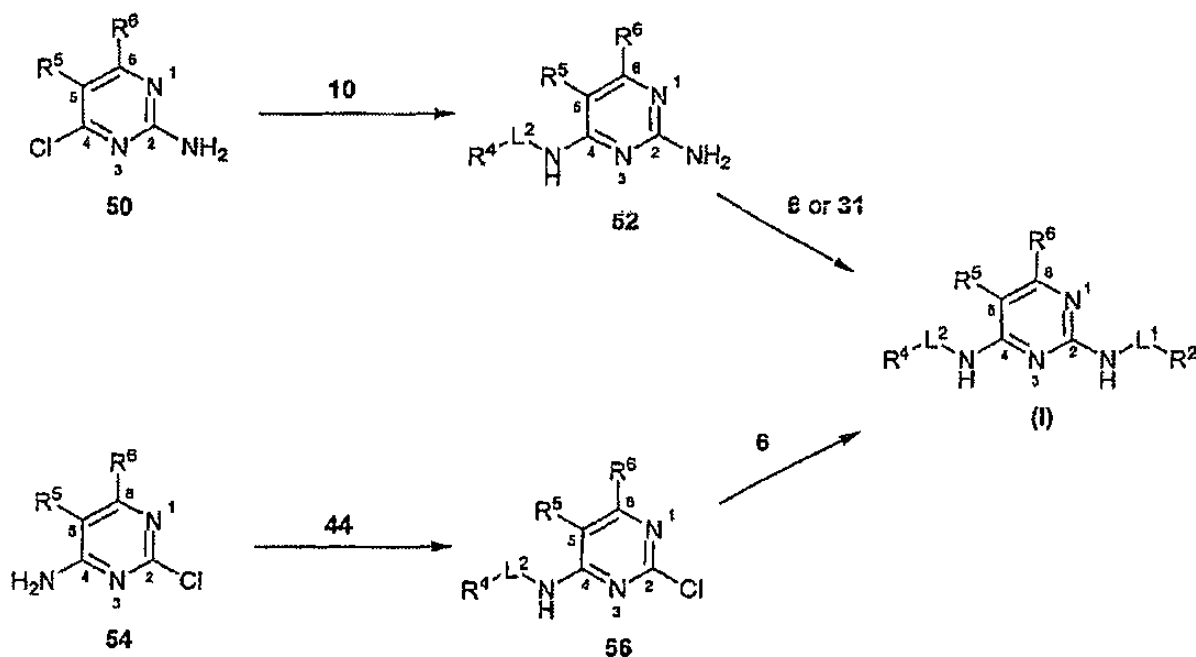
5 En el Esquema (IV), R^2 , R^4 , R^5 , R^6 , L^1 y L^2 son como se definieron anteriormente para el Esquema (I) y Z representa un grupo saliente. Haciendo referencia al Esquema (IV), el C2-hidroxilo de 4-amino-2-pirimidinol **40** es más reactivo respecto a nucleófilos que el C4-amino de forma que la reacción con la amina **6** produce la 2,4-pirimidindiamina 2N-sustituida **42**. La reacción posterior con el compuesto **44**, que incluye un grupo saliente bueno a Z, o la amina **10** produce una 2,4-pirimidindiamina de acuerdo con la fórmula estructural (Id). El compuesto **44** puede incluir prácticamente cualquier grupo saliente que pueda ser desplazado por el C4-amino de la 2,4-pirimidindiamina 2N-sustituida **42**. Los grupos salientes Z adecuados incluyen, pero no se limitan a, halógenos, metanosulfoniloxi (mesiloxi; "OMs"), trifluorometanosulfoniloxi ("OTf") y *p*-toluenosulfoniloxi (tosiloxi; "OTs"), bencenosulfoniloxi ("besilato") y metanitrobencenosulfoniloxi ("nosilato"). Otros grupos salientes adecuados serán evidentes para aquellos expertos en la técnica.

15 Los materiales de partida de tipo 4-amino-2-pirimidinol se pueden adquirir de proveedores comerciales o se pueden sintetizar utilizando técnicas estándares. Más adelante se proporcionan numerosas referencias de libros de texto que describen métodos sintéticos adecuados.

En otro ejemplo más de una realización, los compuestos 2,4-pirimidindiamínicos se pueden preparar a partir de 2-cloro-4-aminopirimidinas o 2-amino-4-cloropirimidinas como se muestra a continuación en el Esquema (V):

20

Esquema (V)



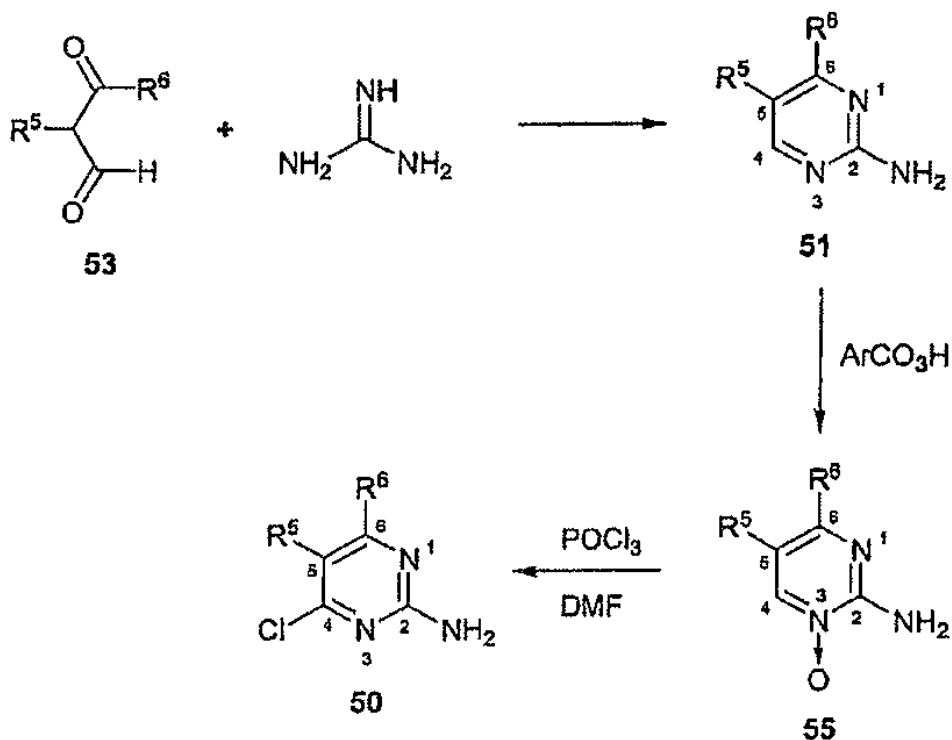
25 En el Esquema (V), R^2 , R^4 , R^5 , R^6 , L^1 , L^2 y X son como se definieron para el Esquema (I) y Z es como se definió para el Esquema (IV). Haciendo referencia al Esquema (V), la 2-amino-4-cloropirimidina **50** se hace reaccionar con el amina **10** para obtener la 2-pirimidinamina 4N-sustituida **52** la cual, tras reaccionar con el compuesto **31** o la amina **6**, proporciona una 2,4-pirimidindiamina de acuerdo con la fórmula estructural (Id). Como alternativa, la 2-cloro-4-

aminopirimidina **54** se puede hacer reaccionar con el compuesto **44** y a continuación con la amina **6** para obtener un compuesto de acuerdo con la fórmula estructural (Id).

5 Varias pirimidinas **50** y **54** adecuadas para utilizar como materiales de partida en el Esquema (V) se pueden adquirir de General Intermediates of Canada, Inc., Edmonton, CA (www.generalintermediates.com) e/o Interchim, Cedex, Francia (www.interclum.com), o se pueden preparar utilizando técnicas estándares. Más adelante se proporcionan numerosas referencias de libros de texto que describen métodos sintéticos adecuados.

10 Como alternativa, las 4-cloro-2-pirimidinaminas **50** se pueden preparar como se muestra en el Esquema (Va):

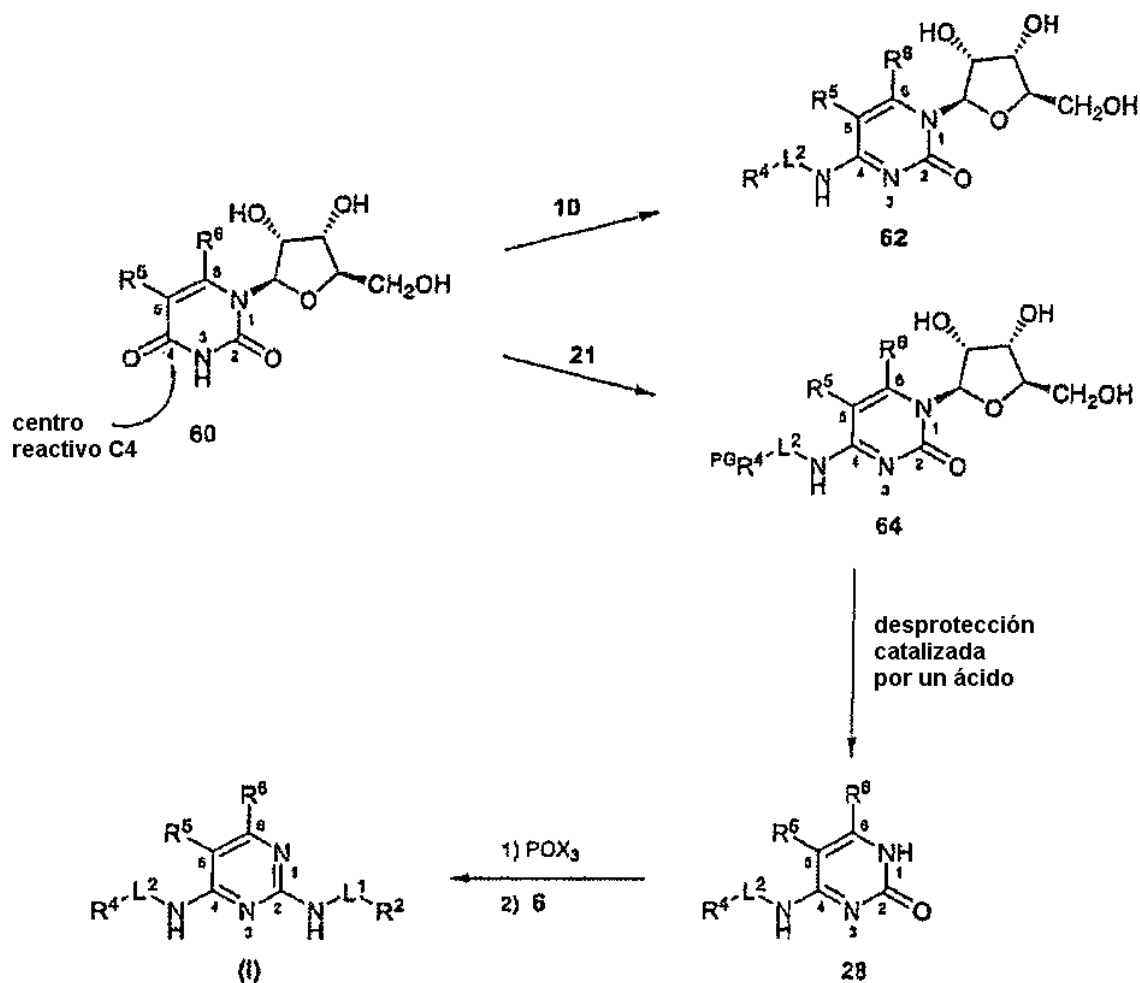
Esquema (Va)



15 En el Esquema (Va), R^5 y R^6 son como se definieron anteriormente para la fórmula estructural (Id). En el Esquema (Va), el dicarbonilo **53** se hace reaccionar con guanidina para obtener la 2-pirimidinamina **51**. La reacción con perácidos como el ácido *m*-cloroperbenzoico, ácido trifluoroperacético o complejo de urea y peróxido de hidrógeno proporciona el *N*-óxido **55**, que se halogena a continuación para obtener la 4-cloro-2-pirimidinamina **50**. Las 4-halo-2-pirimidinaminas correspondientes se pueden obtener utilizando reactivos halogenantes adecuados.

20 En otro ejemplo adicional de una realización, los compuestos 2,4-pirimidindiamínicos se pueden preparar a partir de uridinas sustituidas o no sustituidas como se muestra a continuación en el Esquema (VI):

Esquema (VI)

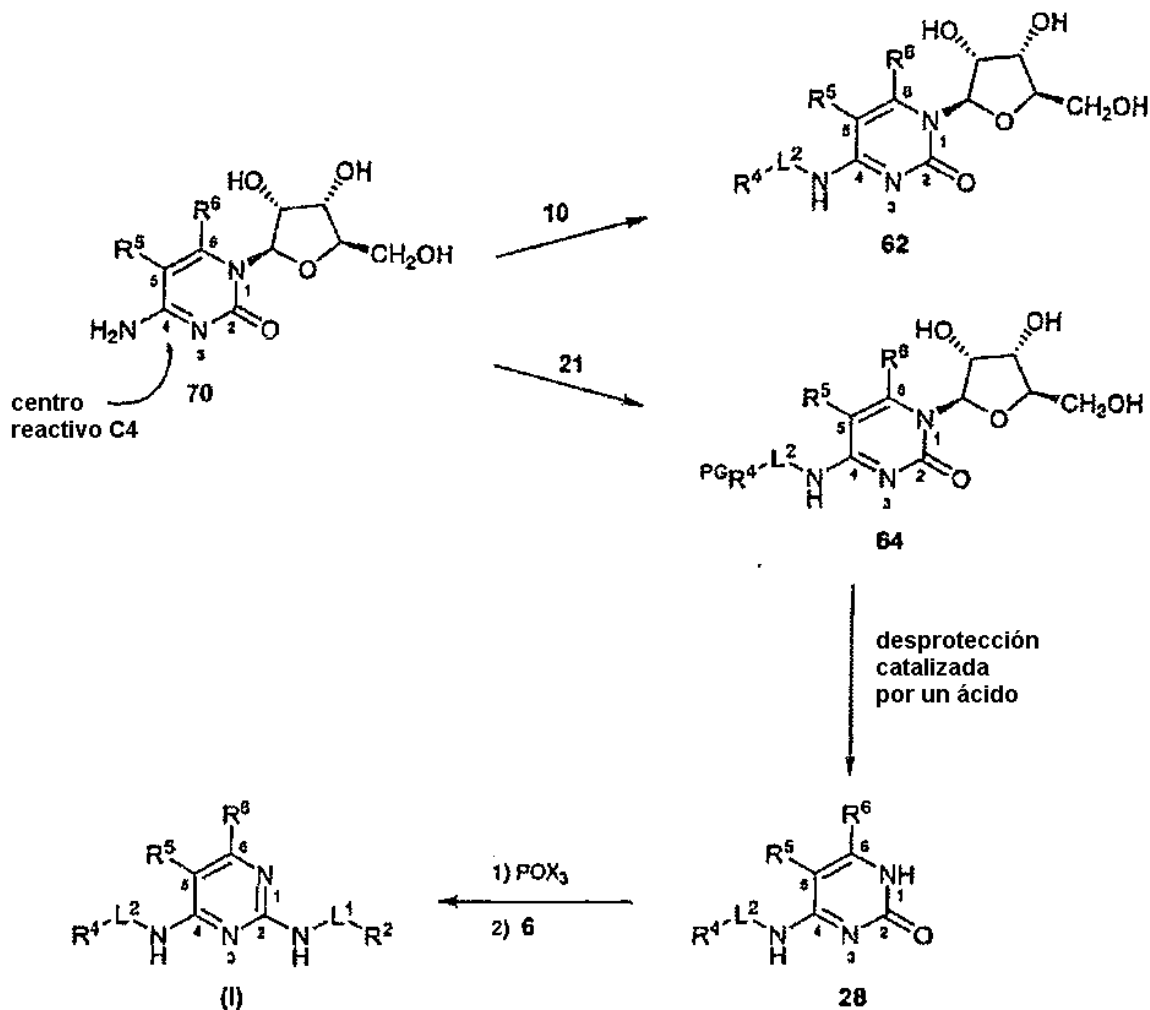


5 En el Esquema (VI), R², R⁴, R⁵, R⁶, L¹, L² y X son como se definieron anteriormente para el Esquema (I) y el superíndice PG representa un grupo protector, como se explicó en relación con el Esquema (IIb). De acuerdo con el Esquema (VI), la uridina **60** tiene un centro reactivo C4 de forma tal que la reacción con la amina **10** o la amina protegida **21** produce la citidina 4*N*-sustituida **62** ó **64**, respectivamente. La desprotección catalizada por un ácido de la **62** ó **64** 4*N*-sustituida (cuando "PG" representa un grupo protector lábil en condiciones ácidas) proporciona la citosina 4*N*-sustituida **28**, que se puede halogenar posteriormente en la posición C2 y se puede hacer reaccionar con la amina **6** para obtener una 2,4-pirimidindiamina de acuerdo con la fórmula estructural (I).

10

Las citidinas también se pueden utilizar como materiales de partida de forma análoga, como se muestra a continuación en el Esquema (VII):

Esquema (VII)



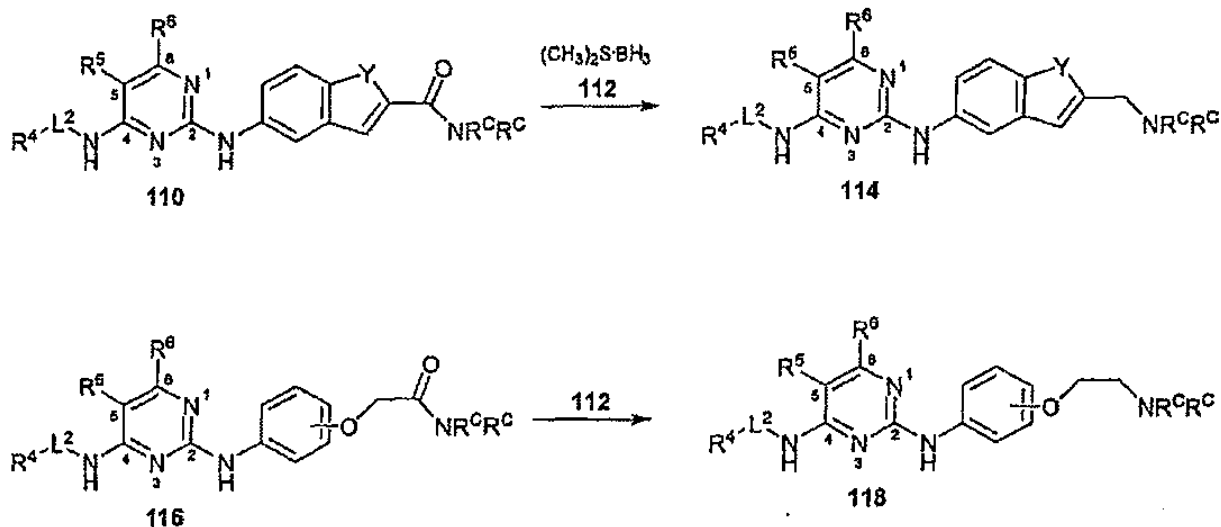
En el Esquema (VII), R², R⁴, R⁵, R⁶, L¹, L² y X son como se definieron anteriormente en el Esquema (I) y el superíndice PG representa un grupo protector como se explicó anteriormente. Haciendo referencia al Esquema (VTI), al igual que la uridina **60**, la citidina **70** tiene un centro reactivo C4 de forma que la reacción con la amina **10** o la amina protegida **21** proporciona una citidina 4*N*-sustituida **62** ó **64**, respectivamente. Estas citidinas **62** y **64** se tratan posteriormente como se describió anteriormente para el Esquema (VI) para obtener una 2,4-pirimidindiamina de acuerdo con la fórmula estructural (Id).

Aunque los Esquemas (VI) y (VII) se ejemplifiquen con ribosilnucleósidos, los expertos apreciarán que los 2'-desoxiribo- y 2',3'-dideoxiribonucleósidos correspondientes, así como también los nucleósidos que incluyan azúcares o análogos a azúcares que no sean la ribosa, también funcionarían.

El la técnica se conocen muchas uridinas y citidinas útiles como materiales de partida en los Esquemas (VI) y (VII), e incluyen, a modo de ejemplo y sin carácter limitante, 5-trifluorometil-2'-deoxicitidina (Chem. Sources #ABCR F07669; Registro CAS 66,384-66-5); 5-bromouridina (Chem. Sources Int'l 2000; Registro CAS 957-75-5); 5-yodo-2'-desoxiuridina (Aldrich #1-775-6; Registro CAS 54-42-2); 5-fluorouridina (Aldrich #32,937-1; Registro CAS 316-46-1); 5-yodouridina (Aldrich #85,259-7; Registro CAS 1024-99-3); 5-(trifluorometil)uridina (Chem. Sources Int'l 2000; Registro CAS 70-00-8); 5-trifluorometil-2'-desoxiuridina (Chem. Sources Int'l 2000; Registro CAS 70-00-8). Otras uridinas y citidinas que se pueden utilizar como materiales de partida en los Esquemas (VI) y (VII) se pueden adquirir de General Intermediates of Canada, Inc., Edmonton, CA (www.generalintermediates.com) e/o Interchim, Cedex, Francia (www.interchim.com) o se pueden preparar utilizando técnicas estándares. Más adelante se proporcionan numerosas referencias de libros de texto que describen métodos sintéticos adecuados.

Un ejemplo específico se muestra a continuación en el Esquema (IX):

Esquema (XI)



- En el Esquema (IX) R^4 , R^5 , R^6 , L^2 , Y y R^c son como se definieron anteriormente para la fórmula estructural (Id).
- 5 Haciendo referencia al Esquema (IX), la amida **110** ó **116** se puede convertir en la amina **114** ó **118**, respectivamente, mediante reducción con un borano utilizando el complejo de borano y sulfuro de dimetilo **112**. Otras reacciones adecuadas para sintetizar compuestos 2,4-pirimidindiamínicos a partir de los materiales de partida de 2,4-pirimidindiaminas serán evidentes para los expertos en la técnica.
- 10 Los compuestos que son enantiomérica o diastereoméricamente puros se pueden sintetizar mediante síntesis quiroespecíficas utilizando reactivos de partida enantiomérica o diastereoméricamente puros como se sabe en la materia. Como alternativa, se pueden aislar enantiómeros, diastereómeros especificados y/o mezclas de estos utilizando técnicas de separación quiral convencionales.
- 15 Aunque muchos de los esquemas sintéticos descritos anteriormente no muestren el uso de grupos protectores, los expertos apreciarán que, en algunos casos, ciertos sustituyentes, tales como, por ejemplo, R^2 y/o R^4 , pueden incluir grupos funcionales que requieran protección. La identidad exacta del grupo protector utilizado dependerá, entre otras cosas, de la identidad del grupo funcional que se ha de proteger y de las condiciones de reacción utilizadas en el esquema sintético particular, y será evidente para los expertos en la técnica. Se puede encontrar información
- 20 sobre cómo seleccionar los grupos protectores y las químicas para su unión y eliminación adecuadas para una aplicación particular, por ejemplo, en Greene & Wuts, *supra*.

- En la técnica existen numerosas referencias que describen métodos útiles para sintetizar pirimidinas en general, así como también los materiales de partida descritos en los Esquemas (I)-(IX). Para consultar información específica, se remite al lector a, Brown, D. J., "The Pyrimidines", en The Chemistry of Heterocyclic Compounds, Volumen 16 (Weissberger, A., Ed.), 1962, Interscience Publishers, (A Division of John Wiley & Sons), Nueva York ("Brown I"); Brown, D. J., "The Pyrimidines", en The Chemistry of Heterocyclic Compounds, Volumen 16, Suplemento I (Weissberger, A. and Taylor, E. C., Ed.), 1970, Wiley-Interscience, (A Division of John Wiley & Sons), Nueva York ("Brown II"); Brown, D. J., "The Pyrimidines", en The Chemistry of Heterocyclic Compounds, Volumen 16, Suplemento II (Weissberger, A. and Taylor, E. C., Ed.), 1985, An Interscience Publication (John Wiley & Sons), Nueva York ("Brown III"); Brown, D. J., "The Pyrimidines" en The Chemistry of Heterocyclic Compounds, Volumen 52 (Weissberger, A. and Taylor, E. C., Ed.), 1994, John Wiley & Sons, Inc., Nuevo York, págs. 1-1509 (Brown IV); Kenner, G. W. and Todd, A., in Heterocyclic Compounds, Volumen 6, (Elderfield, R. C., Ed.), 1957, John Wiley, Nueva York, Chapter 7 (pirimidinas); Paquette, L. A., Principles of Modern Heterocyclic Chemistry, 1968, W. A. Benjamin, Inc., Nueva York, págs. 1- 401 (síntesis de uracilos págs. 313, 315; síntesis de pirimidinas págs. 313-316; síntesis de aminopirimidinas pág. 315); Joule, J. A., Mills, K. and Smith, G. F., Heterocyclic Chemistry, 3.^a Edición, 1995, Chapman and Hall, London, R. U., págs. 1- 516; Vorbrüggen, H. and Ruh-Pohlenz, C., Handbook of Nucleoside Synthesis, John Wiley & Sons, Nueva York, 2001, págs. 1-631 (protección de pirimidinas mediante acilación págs. 90-91; sililación de pirimidinas págs. 91-93); Joule, J. A., Mills, K. and Smith, G. F., Heterocyclic Chemistry, 4.^a Edición, 2000, Blackwell Science, Ltd, Oxford, R. U., págs. 1- 589; y Comprehensive Organic Synthesis, Volúmenes 1-9 (Trost, B. M. and Fleming, I., Ed.), 1991, Pergamon Press, Oxford, R. U.

5.4 Actividad de los compuestos antiproliferativos

Los compuestos 2,4-pirimidindiamínicos activos normalmente inhiben la proliferación de células deseadas, tales como células tumorales, con una IC₅₀ en el rango de aproximadamente 1 mM o menos medida en un ensayo de proliferación celular *in vitro* estándar. Naturalmente, los expertos apreciarán que los compuestos que presentan CI₅₀ menores, por ejemplo, del orden de 100 μM, 20 μM, 10 μM, 1 μM, 100 nM, 10 nM, 1 μM o incluso menores, pueden ser particularmente útiles en aplicaciones terapéuticas. La actividad antiproliferativa puede ser citostática o puede ser citotóxica. En los casos en los que se desea obtener una actividad antiproliferativa específica para un tipo de célula particular, el compuesto se puede ensayar para determinar su actividad respecto al tipo de célula deseado y se puede realizar un cribado inverso para determinar la carencia de actividad respecto a otros tipos de células. El grado de "inactividad" en dichos cribados inversos o la relación deseada entre la actividad y la inactividad puede variar en situaciones diferentes, y puede ser seleccionado por el usuario.

5.5 Usos de los compuestos antiproliferativos

Los compuestos 2,4-pirimidindiamínicos antiproliferativos, incluidas sus diferentes sales, hidratos y formas de *N*-óxido, se pueden utilizar para inhibir la proliferación celular en varios contextos. De acuerdo con algunas realizaciones del método, una célula o una población de células se pone en contacto con una cantidad eficaz de un compuesto de este tipo para inhibir la proliferación de la célula o la población de células. El compuesto puede actuar citotóxicamente para matar la célula o citostáticamente para inhibir la proliferación sin matar a la célula.

En algunas realizaciones, los métodos se pueden poner en práctica como un enfoque terapéutico para tratar trastornos proliferativos. Así pues, en una realización específica, los compuestos 2,4-pirimidindiamínicos de fórmula (Id) (y las diferentes formas descritas en la presente) se pueden utilizar para tratar trastornos proliferativos en animales, incluidos los seres humanos. El método generalmente comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de la invención o una de sus sales, hidratos o *N*-óxidos, para tratar el trastorno. En una realización, el sujeto es un mamífero, incluidos pero sin limitarse a, un animal bovino, un caballo, un fenilo, un perro, un roedor o un primate. En otra realización, el sujeto es un ser humano.

Se pueden tratar varios trastornos proliferativos celulares con los compuestos de la presente invención. En una realización, los compuestos se utilizan para tratar varios cánceres en sujetos que los padecen. Los cánceres se clasifican tradicionalmente en función del tejido y del tipo de célula a partir de los cuales se originan las células cancerosas. Los carcinomas se consideran cánceres que provienen de las células epiteliales, mientras que los sarcomas se consideran cánceres que provienen de tejidos o músculos conjuntivos. Otros tipos de cánceres incluyen leucemias, que provienen de células hematopoyéticas, y cánceres de las células del sistema nervioso que provienen del tejido neuronal. Para tumores no invasivos, los adenomas se consideran tumores epiteliales benignos con organización glandular mientras que los condromas son tumores benignos que provienen del cartílago. En la presente invención, los compuestos descritos se pueden utilizar para tratar trastornos proliferativos contemplados por carcinomas, sarcomas, leucemias, tumores celulares neuronales, y tumores no invasivos.

En una realización específica, los compuestos se utilizan para tratar tumores sólidos que provienen de varios tipos de tejidos, incluidos, pero sin limitarse a, cánceres de hueso, de mama, del aparato respiratorio (p. ej., vejiga), de cerebro, de los órganos reproductores, del aparato digestivo, del tracto urinario, de ojos, de hígado, de piel, de cabeza, de cuello, de tiroides, de paratiroides y las formas metastásicas de estos.

Los trastornos proliferativos específicos incluyen los siguientes: a) los trastornos proliferativos de mama incluyen, pero no se limitan a, carcinoma ductal invasivo, carcinoma lobular invasivo, carcinoma ductal, carcinoma lobular *in situ* y cáncer de mama metastásico; b) trastornos proliferativos de la piel incluidos, pero sin limitarse a, carcinoma basocelular, carcinoma escamocelular, melanoma maligno y sarcoma de Karposi; c) los trastornos proliferativos del aparato respiratorio incluyen, pero no se limitan a, carcinoma pulmonar microcítico y no microcítico, adenoma bronquial, blastoma pleuropulmonar y mesotelioma maligno; d) los trastornos proliferativos del cerebro incluyen, pero no se limitan a, glioma del tronco encefálico y del hipotálamo, astrocitoma cerebeloso y cerebral, meduloblastoma, tumores ependimarios, tumores oligodendrogliomas, meningiomas, y tumores neuroectodérmicos y pineales; e) los trastornos proliferativos de los órganos reproductores masculinos incluyen, pero no se limitan a, cáncer de próstata, cáncer testicular y cáncer de pene; f) los trastornos proliferativos de los órganos reproductores femeninos incluyen, pero no se limitan a, cáncer de útero (endometrio), del cuello uterino, de ovarios, de vagina, cánceres vulvares, sarcoma uterino, tumor de células germinales de los ovarios; g) trastornos proliferativos del aparato digestivo incluyen, pero no se limitan a, cáncer anal, de colon, colorrectal, esofágico, de vesícula biliar, de estómago (gástrico), cáncer pancreático, cáncer insular pancreático, rectal, de intestino delgado y cánceres de las glándulas salivares; h) los trastornos proliferativos del hígado incluyen, pero no se limitan a, carcinoma hepatocelular, colangiocarcinoma, colangiocarcinoma heptacelular mixto y cáncer hepático primario; i) los trastornos proliferativos de los ojos incluyen, pero no se limitan a, melanoma intraocular, retinoblastoma y rabdomiosarcoma; j) los trastornos proliferativos de la cabeza y los cánceres incluyen, pero no se limitan a, cánceres de laringe, hipofaríngeos, nasofaríngeos, orofaríngeos, y cáncer oral y de labios, cáncer escamoso de cuello, cáncer metastásico de las cavidades paranasales; k) los trastornos proliferativos del sistema linfático incluyen, pero no se limitan a, varios

linfomas de linfocitos T y B, linfoma no hodgkiniano, linfoma de linfocitos T cutáneo, enfermedad de Hodgkin y linfoma del sistema nervioso central; 1) las leucemias incluyen, pero no se limitan a, leucemia mieloide aguda, leucemia linfoblástica aguda, leucemia linfocítica crónica, leucemia mieloide crónica y tricoleucemia, m) los trastornos proliferativos del tiroides incluyen cáncer de tiroides, timoma y timoma maligno; n) los trastornos proliferativos del tracto urinario incluyen, pero no se limitan a, cáncer de vejiga; o) los sarcomas incluyen, pero no se limitan a, sarcoma del tejido blando, osteosarcoma, histiocitoma fibroso maligno, linfosarcoma y rhabdomioma.

Se sobreentenderá que las descripciones de los trastornos proliferativos no se limitan a las afecciones descritas anteriormente pero incluyen otros trastornos caracterizados por el crecimiento incontrolado y la neoplasia. Se sobreentenderá además que los trastornos proliferativos incluyen varias formas metastásicas de los tipos de tumores y cánceres descritos en la presente. Los compuestos de la presente invención se pueden evaluar para determinar su eficacia contra los trastornos descritos en la presente y para establecer un régimen terapéuticamente eficaz. La eficacia, como se describe con más detalle más adelante, incluye la reducción o remisión del tumor, reducciones de la velocidad de la proliferación celular o un efecto citostático o citotóxico sobre el crecimiento celular.

5.6 Terapias combinadas

Los compuestos de la presente invención se pueden utilizar solos, combinados entre sí, o como complemento de otras terapias antiproliferativas establecidas o junto con estas. Así pues, los compuestos de la presente invención se pueden utilizar con terapias contra el cáncer tradicionales tales como la radiación ionizante en forma de rayos γ y rayos X, suministradas por vía externa o interna mediante la implantación de compuestos radioactivos, y como control después de la extirpación quirúrgica de tumores.

En otro aspecto, los compuestos de la presente invención se pueden utilizar con otros agentes quimioterapéuticos útiles para el trastorno o la afección que se esté tratando. Estos compuestos se pueden administrar de forma simultánea, secuencial, por la misma vía de administración o por una vía diferente.

En una realización, los presentes compuestos se pueden utilizar con otros agentes contra el cáncer o citotóxicos. Las diferentes clases de compuestos contra el cáncer y antineoplásicos incluyen, pero no se limitan a, agentes alquilantes, antimetabolitos, alcaloides de la vinca, taxanos, antibióticos, enzimas, citosinas, complejos de coordinación del platino, ureas sustituidas, inhibidores de tirosina cinasa, hormonas y antagonistas de hormonas. Los ejemplos de agentes alquilantes incluyen, a modo de ejemplo y sin carácter limitante, meclorotamina, ciclofosfamida, ifosfamida, melfalán, clorambucilo, etileniminas, metilmelaminas, sulfonatos de alquilo (p. ej., busulfán) y carmustina. Los ejemplos de antimetabolitos incluyen, a modo de ejemplo y sin carácter limitante, metotrexato análogo del ácido fólico; fluorouracilo análogo de la pirimidina, arbinósido de citosina; mecaptapurina análoga de la purina, tioguanina y azatioprina. Los ejemplos de alcaloides de la vinca incluyen, a modo de ejemplo y sin carácter limitante, vinblastina, vincristina, paclitaxel y colchicina. Los ejemplos de antibióticos incluyen, a modo de ejemplo y sin carácter limitante, actinomicina D, daunorubicina y bleomicina. Un ejemplo de una enzima eficaz como agente antineoplásico incluye L-asparaginasa. Los ejemplos de compuestos de coordinación incluyen, a modo de ejemplo y sin carácter limitante, cisplatino y carboplatino. Los ejemplos de hormonas y de compuestos relacionados con hormonas incluyen, a modo de ejemplo y sin carácter limitante, los adrenocorticosteroides prednisona y dexametasona; los inhibidores de aromataza aminoglutetimida, formestano y anastrozol; los compuestos progestínicos caproato de hidroxiprogesterona, medroxiprogesterona; y el compuesto antiestrogénico tamoxifeno.

Estos y otros compuestos útiles contra el cáncer se describen en Merck Index, 13.^a Ed. (O'Neil M.J. *et al.*, ed) Merck Publishing Group (2001) y Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 10.^a Edición, Hardman, J.G. and Limbird, L.E. eds., págs. 1381-1287, McGraw Hill, (1996), ambos se incorporan a la presente por referencia.

Los compuestos antiproliferativos adicionales útiles combinados con los compuestos de la presente invención incluyen, a modo de ejemplo y sin carácter limitante, anticuerpos contra los receptores del factor de crecimiento (p. ej., anti-Her2); anticuerpos para activar los linfocitos T (p. ej., anticuerpos anti-CTLA-4); y citocinas como el interferón- α y el interferón- γ , la interleucina-2 y GM-CSF.

5.7 Formulaciones y administración

Cuando se utilizan para tratar o prevenir dichas enfermedades, los compuestos activos se pueden administrar solos, como mezclas de uno o más compuestos activos, o mezclados o combinados con otros agentes útiles para tratar dichas enfermedades y/o los síntomas asociados con tales enfermedades. Los compuestos activos también se pueden administrar mezclados o combinados con agentes útiles para tratar otros trastornos o tumores malignos, tales como esteroides, estabilizadores de membrana. Los compuestos activos se pueden administrar *per se* o como composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto activo.

Las composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos activos de la invención se pueden fabricar mediante procesos convencionales de mezcla, disolución, granulación, formación de grageas, molienda, emulsión, encapsulación, captación y liofilización. Las composiciones se pueden formular de forma convencional utilizando uno o más portadores, diluyentes, excipientes y adyuvantes fisiológicamente aceptables que facilitan el procesado de los compuestos activos en los preparados que se pueden utilizar farmacéuticamente (remítase a Remington's Pharmaceutical Sciences, 15.^a Ed., Hoover, J.E. ed., Mack Publishing Co. (2003).

El compuesto activo se puede formular en la composición farmacéutica *per se* o en forma de un hidrato, solvato, *N*-óxido o una sal farmacéuticamente aceptable como se describió anteriormente. Normalmente, estas sales son más solubles en soluciones acuosas que los ácidos y bases libres correspondientes, pero también se pueden formar sales con una menor solubilidad que los ácidos y bases libres correspondientes.

Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden tomar una forma adecuada para prácticamente cualquier vía de administración, incluidas, por ejemplo, la vía tópica, ocular, oral, bucal, sistémica, nasal, por inyección, transdérmica, rectal, vaginal, etc., o una forma adecuada para la administración por inhalación o insuflación.

Para la administración tópica, el o los compuestos activos se pueden formular como soluciones, geles, ungüentos, cremas, suspensiones, etc. como bien se sabe en la técnica.

Las formulaciones sistémicas incluyen aquellas designadas para la administración por inyección, p. ej., inyección subcutánea, intravenosa, intramuscular, intratecal o intraperitoneal, así como también aquellas designadas para la administración transdérmica, transmucosa oral o pulmonar.

Los preparados inyectables útiles incluyen suspensiones, soluciones o emulsiones estériles del o de los compuestos activos en vehículos acuosos u oleosos. Las composiciones también pueden contener agentes de formulación, tales como un agente de suspensión, estabilizante y/o dispersante. Las formulaciones para inyección se pueden presentar en forma de dosis unitaria, p. ej., en ampollas o en recipientes multidosis, y pueden contener conservantes añadidos.

Como alternativa, la formulación inyectable se puede suministrar en forma de polvo que ha de ser reconstituido con un vehículo adecuado, incluidos, pero sin limitarse a, agua exenta de pirógenos estéril, tampón, solución de dextrosa, etc., antes de usarlo. Con este fin, el o los compuestos activos se pueden secar mediante una técnica de uso común en la materia, tal como liofilización, y se pueden reconstituir antes de usarlos.

Para la administración transmucosa, se utilizan penetrantes adecuados de la barrera en la formulación. Dichos penetrantes son conocidos en la técnica.

Para la administración oral, las composiciones farmacéuticas pueden tomar la forma de, por ejemplo, grageas, comprimidos o cápsulas preparadas mediante medios convencionales con excipientes farmacéuticamente aceptables tales como agentes aglutinantes (p. ej., almidón de maíz pregelatinizado, polivinilpirrolidona o hidroxipropilmetilcelulosa); rellenos (p. ej., lactosa, celulosa microcristalina o fosfato ácido de calcio); lubricantes (p. ej., estearato de magnesio, talco o sílice); disgregantes (p. ej., almidón de patata o glicolato de almidón sódico); o agentes humectantes (p. ej., laurilsulfato de sodio, lecitina). Los comprimidos se pueden recubrir mediante métodos de uso común en la técnica con, por ejemplo, azúcares, películas o recubrimientos entéricos.

Los preparados líquidos para la administración oral pueden presentarse en forma de, por ejemplo, elixires, soluciones, jarabes o suspensiones, o se pueden presentar como un producto seco que ha de ser reconstituido con agua u otro vehículo adecuado antes de usarlo. Tales preparados líquidos se pueden preparar de forma convencional con aditivos farmacéuticamente aceptables, tales como agentes de suspensión (p. ej., jarabe de sorbitol, derivados de celulosa o grasas comestibles hidrogenadas); agentes emulsionantes (p. ej., lecitina o acacia); vehículos no acuosos (p. ej., aceite de almendras, ésteres oleosos, alcohol etílico, cremophore[™] o aceites vegetales fraccionados); y conservantes (p. ej., *p*-hidroxibenzoatos de metilo o propilo, o ácido sórbico). Los preparados también pueden contener sales reguladoras, conservantes, agentes saborizantes, colorantes y edulcorantes, según proceda.

Los preparados para la administración oral se pueden formular convenientemente para conseguir la liberación controlada del principio activo como se sabe bien en la técnica.

Para la administración bucal, las composiciones pueden presentarse como grageas o comprimidos formulados de forma convencional.

Para las vías de administración rectal y vaginal, el compuesto o los compuestos activos se pueden formular como soluciones (para enemas de retención), supositorios o ungüentos que contienen bases de supositorios convencionales, tales como manteca de cacao u otros glicéridos.

Para la administración nasal o la administración por inhalación o insuflación, el compuesto o los compuestos activos se pueden administrar convenientemente en forma de un aerosol pulverizado que proviene de envases presurizados o un nebulizador utilizando un propelente adecuado, p. ej., diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, fluorocarburos, dióxido de carbono u otro gas adecuado. En el caso de un aerosol presurizado, la forma farmacéutica unitaria se puede determinar proporcionando una válvula para suministrar una cantidad controlada. Las cápsulas y los cartuchos para utilizar en un inhalador o insuflador (por ejemplo, cápsulas y cartuchos que comprenden gelatina) se pueden formular de forma que contengan una mezcla en polvo del compuesto y una base en polvo adecuada, tal como lactosa o almidón.

Para la administración ocular, el compuesto o los compuestos activos se pueden formar como una solución, emulsión, suspensión, etc. adecuada para la administración ocular. En la técnica, se conocen varios vehículos adecuados para la administración ocular. Se describen ejemplos específicos en la Patente de EE. UU. N.º 6.261.547; la Patente de EE. UU. N.º 6.197.934; la Patente de EE. UU. N.º 6.056.950; la Patente de EE. UU. N.º 5.800.807; la Patente de EE. UU. N.º 5.776.445; la Patente de EE. UU. N.º 5.698.219; la Patente de EE. UU. N.º 5.521.222; la Patente de EE. UU. N.º 5.403.841; la Patente de EE. UU. N.º 5.077.033; la Patente de EE. UU. N.º 4.882.150; y la Patente de EE. UU. N.º 4.738.851.

Para la liberación prolongada, el compuesto o los compuestos activos se pueden formular como un preparado de liberación prolongada para la administración por implantación o inyección intramuscular. El principio activo se puede formular con materiales poliméricos o hidrofóbicos adecuados (p. ej., como una emulsión en un aceite aceptable) o resinas de intercambio iónico, o como derivados con una solubilidad moderada, p. ej., como una sal moderadamente soluble. Como alternativa, se pueden utilizar sistemas de administración transdérmica fabricados como un disco o parche adhesivo que libera lentamente el compuesto o los compuestos activos para la absorción percutánea. Con este fin, se pueden utilizar intensificadores de la permeabilidad para facilitar la penetración transdérmica del compuesto o los compuestos activos. Se describen parches transdérmicos adecuados, por ejemplo, en la Patente de EE. UU. N.º 5.407.713.; la Patente de EE. UU. N.º 5.352.456; la Patente de EE. UU. N.º 5.332.213; la Patente de EE. UU. N.º 5.336.168; la Patente de EE. UU. N.º 5.290.561; la Patente de EE. UU. N.º 5.254.346; la Patente de EE. UU. N.º 5.164.189; la Patente de EE. UU. N.º 5.163.899; la Patente de EE. UU. N.º 5.088.977; la Patente de EE. UU. N.º 5.087.240; la Patente de EE. UU. N.º 5.008.110; y la Patente de EE. UU. N.º 4.921.475.

Como alternativa, se pueden utilizar otros sistemas de administración farmacéutica. Los liposomas y las emulsiones son ejemplos muy conocidos de vehículos de administración que se pueden utilizar para administrar el compuesto o los compuestos activos. También se pueden emplear algunos solventes orgánicos, tales como sulfóxido de dimetilo (DMSO), aunque normalmente con el inconveniente de una mayor toxicidad.

Las composiciones farmacéuticas, si se desea, se pueden presentar en un paquete o dispositivo dosificador que puede contener una o más formas farmacéuticas unitarias que contienen el compuesto o los compuestos activos. Por ejemplo, el paquete puede comprender una lámina metálica o de plástico, tal como un blíster. El paquete o dispositivo dosificador puede ir acompañado de instrucciones para su administración.

5.8 Dosis eficaces

Generalmente, se utilizarán cantidades del compuesto o de los compuestos activos de la invención, o de sus composiciones, eficaces para conseguir el resultado deseado, por ejemplo, una cantidad eficaz para tratar o prevenir la enfermedad particular que se esté tratando. El compuesto o los compuestos se pueden administrar terapéuticamente para conseguir un beneficio terapéutico. Beneficio terapéutico se refiere a la erradicación o mejora del trastorno subyacente que se esté tratando y/o la erradicación o mejora de uno o más síntomas asociados con el trastorno subyacente, de forma que el paciente informe de una mejora en cómo se encuentra o en su estado, a pesar de que el paciente puede que siga padeciendo el trastorno subyacente. El beneficio terapéutico también incluye la interrupción o ralentización del avance de la enfermedad, independientemente de si se consigue una mejora.

La cantidad administrada de un compuesto dependerá de varios factores, entre ellos, por ejemplo, la enfermedad particular que se esté tratando, el modo de administración, la gravedad de la enfermedad que se esté tratando, y la edad y el peso del paciente, la biodisponibilidad del compuesto activo particular, etc. La determinación de una dosis eficaz entra dentro de las competencias de los expertos en la técnica.

Las dosis eficaces se pueden estimar inicialmente a partir de ensayos *in vitro*. Por ejemplo, se puede formular una dosis inicial para uso en animales para conseguir una concentración en sangre periférica o suero de compuesto activo que es mayor o igual a una Cl_{50} del compuesto particular medida en un ensayo *in vitro*, tal como los ensayos *in vitro* que se describen en la sección de los Ejemplos. El cálculo de las dosis para conseguir dichas concentraciones en sangre circulante o suero teniendo en cuenta la biodisponibilidad del compuesto particular entra dentro de las competencias de los expertos. A efectos orientativos, se remite al lector a Fingl & Woodbury, "General

Principles", en: Goodman and Gilman's The Pharmaceutical Basis of Therapeutics, Capítulo 1, págs. 1-46, última edición, Pagamonon Press, y las referencias citadas en este.

5 Las dosis iniciales también se pueden estimar a partir de datos *in vivo*, tales como modelos animales. Los modelos animales útiles para comprobar la eficacia de los compuestos para tratar o prevenir las diversas enfermedades descritas anteriormente son muy conocidos en la técnica. Las cantidades de dosis estarán normalmente dentro del rango de aproximadamente 0.0001 ó 0.001 ó 0.01 mg/kg/día a aproximadamente 100 mg/kg/día, pero pueden ser mayores o inferiores, dependiendo, entre otras cosas, de la actividad del compuesto, su biodisponibilidad, el modo de administración y otros factores indicados anteriormente. La cantidad y el intervalo de dosis se pueden ajustar individualmente para obtener niveles en plasma del compuesto o de los compuestos que sean suficientes para mantener el efecto terapéutico o profiláctico. Por ejemplo, los compuestos se pueden administrar una vez a la semana, varias veces por semana (p. ej., cada dos días), una vez al día o varias veces al día, dependiendo de, entre otras cosas, el modo de administración, la enfermedad específica que se esté tratando y el juicio del médico responsable. En los casos de administración local o absorción selectiva, tales como la administración tópica local, la concentración local eficaz del compuesto o los compuestos activos puede que no esté relacionada con la concentración en plasma. Los expertos serán capaces de optimizar las dosis locales eficaces sin llevar a cabo demasiados experimentos.

20 Preferentemente, el compuesto o los compuestos proporcionarán beneficio terapéutico o profiláctico sin provocar una toxicidad considerable. La toxicidad de los compuestos se puede determinar utilizando procedimientos farmacéuticos estándares. La relación de dosis entre un efecto tóxico y terapéutico (o profiláctico) DL_{50}/DE_{50} es el índice terapéutico (DL_{50} es la dosis letal para el 50% de la población y DE_{50} es la dosis terapéuticamente eficaz en el 50% de la población). Se prefieren el compuesto o los compuestos con índices terapéuticos elevados.

5.9 Kits

25 Los compuestos y/o profármacos descritos en la presente se pueden presentar como kits. En algunas realizaciones, el kit proporciona el compuesto o los compuestos y los reactivos para preparar una composición que se administrará. La composición puede estar en una forma seca o liofilizada, o en una solución, particularmente una solución estéril. Cuando la composición está en una forma seca, el reactivo puede comprender un diluyente farmacéuticamente aceptable para preparar una formulación líquida. El kit puede contener un dispositivo para administrar o dispensar las composiciones, incluidos, pero sin limitarse a, una jeringa, una pipeta, un parche transdérmico o un inhalador.

35 Los kits pueden incluir otros compuestos terapéuticos para utilizar junto con los compuestos descritos en la presente. En algunas realizaciones, los agentes terapéuticos son otros compuestos anticancerosos y antineoplásicos. Estos compuestos se pueden suministrar en una forma separada o mezclados con los compuestos de la presente invención.

Los kits incluirán instrucciones apropiadas para preparar y administrar la composición, efectos secundarios de las composiciones y cualquier otra información relevante. Las instrucciones pueden estar en cualquier formato adecuado, incluidos, por ejemplo, pero sin limitarse a, documentos impresos, cintas de video, disquetes o discos ópticos.

40 6. EJEMPLOS

6.1 Experimentos celulares *in vitro*

Los compuestos ilustrados en las TABLAS 1-14, *supra*, se sintetizaron utilizando los métodos descritos en la presente. Se prepararon sales de los compuestos utilizando técnicas estándares.

45 Se determinaron los valores de CI_{50} de varios compuestos frente a varias líneas de células tumorales diferentes utilizando ensayos de antiproliferación *in vitro* estándares. Las líneas de células tumorales que se analizaron son las que se indica a continuación: A549 (pulmón); H1299 (pulmón), ACHN (riñón/p53wt), CAKI (carcinoma celular renal), NCI-H460 (pulmón); HCT116 (colon/p53wt); HELA (cervix/p53wt), HUH7 (hígado/p53wt), HUVEC (fundamentalmente endoteliales), LNCAP (próstata), HT-29 (colon); MCF-7 (mama); MCF-7 (mama/ER positivo), MDA MB435S (mama); MDA MB231 (mama/ER negativo), DU145 (próstata); BxPC-3 (páncreas); SKOV-3 (ovario); HepG2 (hígado), NDHF (fundamentalmente fibroblasto dérmico humano normal), SKMEL28 (mama/p53mut), SKMEL5 (mama/p53wt), U20S (hueso) y PC3 (próstata). La actividad de los compuestos frente a células A549 y células H1299 se presenta en las TABLAS 1-14, *supra*. En las tablas, un "+" indica una CI_{50} menor o igual a 20 μ M, un "-" indica una $CI_{50} > 20 \mu$ M. Un valor "-/+" indica que el compuesto específico exhibió una $CI_{50} > 20 \mu$ M en un ensayo de tres puntos, pero exhibió una $CI_{50} \leq 20 \mu$ M en un ensayo de más puntos (p. ej., 6 puntos). Un valor "+/-" indica que el compuesto específico exhibió una $CI_{50} \leq 20 \mu$ M en un ensayo de tres puntos, pero exhibió una $CI_{50} > 20$

µM en un ensayo de más puntos (p. ej., 6 puntos). Un vacío indica que el compuesto especificado no se analizó frente a la línea celular especificada. Muchos de los compuestos analizados exhibieron unas CI₅₀ frente a células A549 y/o H1299 en el rango nanomolar.

- 5 Muchos de los compuestos se analizaron frente a otras líneas celulares. Su actividad se presenta en la TABLA 15, a continuación, donde los valores "+", "-", "-/+" o "+/-" son como los descritos para las TABLAS 1-14. Cuando la línea celular incluya un valor entre paréntesis, el valor indica la densidad de siembra a la cual se realizó el ensayo.

TABLA 15																
N.º	ACHN	CAKI	HCT116	HELA	HUH7	HUVEC	LNCAP	MCF7(2K)	MCF7(4K)	MDA-MB-231(2K)	MDA-MB-231(4K)	NDHF	PC3	SKMEL28	SKMEL5	U2OS
254													+			
256													+			
300			+													

10

TABLA 15																
N.º	ACHN	CAKI	HCT116	HELA	HUH7	HUVEC	LNCAP	MCF7(2K)	MCF7(4K)	MDA-MB-231(2K)	MDA-MB-231(4K)	NDHF	PC3	SKMEL28	SKMEL5	U2OS
305			+													
306			.													
307			+													
			+													+
309			+													
310			+													
311			+													
312			+													
313			-/+													

TABLA 15

N.º	ACHN	CAKI	HCT116	HELA	HUH7	HUVEC	LNCAP	MCF7(2K)	MCF7(4K)	MDA-MB-231(2K)	MDA-MB-231(4K)	NDHF	PC3	SKMEL28	SKMEL5	U20S
314			-/+													
355			-		+								+			
356			-													

TABLA 15

N.º	ACHN	CAKI	HCT116	HELA	HUH7	HUVEC	LNCAP	MCF7(2K)	MCF7(4K)	MDA-MB-231(2K)	MDA-MB-231(4K)	NDHF	PC3	SKMEL28	SKMEL5	U20S
358			-/+													
359			+/-		+											
418													+			
419			+													
420			-													
432			+													
435			+													
436			+													

5 Aunque las invenciones anteriores se han descrito detalladamente para facilitar su comprensión, será evidente que se pueden llevar a cabo ciertos cambios y modificaciones dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas. Por consiguiente, las realizaciones descritas se deben considerar ilustrativas y no restrictivas, y la invención no se debe limitar a los detalles dados en la presente sino que se puede modificar dentro del alcance y equivalentes de las reivindicaciones adjuntas.

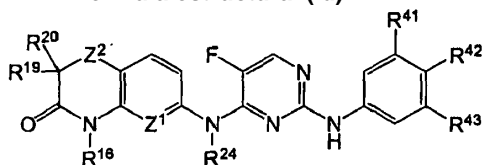
10 Se sobreentenderá que cuando se describen rangos de números enteros en la presente, se pretende que la descripción incluya los límites del rango y cada número entero perteneciente al rango, como si se hubiese definido cada número entero de forma explícita. Como ejemplo específico, se pretende que la descripción "un número entero de 1 a 6," describa de forma explícita 1, 2, 3, 4, 5 y 6.

15

REIVINDICACIONES

1. El uso de una cantidad eficaz de un compuesto 2,4-pirimidindiamínico de acuerdo con la fórmula estructural (Id) para preparar un medicamento para inhibir la proliferación de una célula cancerosa:

5 **Fórmula estructural (Id)**



incluidos sus sales, hidratos, solvatos y *N*-óxidos, donde:

Z¹ se selecciona entre N y CH;

Z² se selecciona entre NH, O, S y S(O)₂;

10 R¹⁶ se selecciona entre hidrógeno y metilo;

R¹⁹ se selecciona del grupo conformado por hidrógeno, alquilo (C₁-C₈), metilo y R^d;

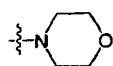
R²⁰ se selecciona del grupo conformado por hidrógeno, alquilo (C₁-C₈), metilo y R^d;

donde cada R^d se selecciona independientemente entre monohidroxiálquilo (C₁-C₈) y dihidroxiálquilo (C₁-C₈);

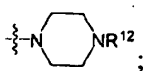
15 R²⁴ se selecciona entre hidrógeno y metilo;

R⁴¹ se selecciona entre alquilo (C₁-C₈), metilo; alcoxi (C₁-C₈), metoxi, halo, cloro, trifluorometilo y -CH₂OH;

R⁴² se selecciona entre hidrógeno, alquilo (C₁-C₈), metilo, hidroxilo, alcoxi (C₁-C₈), metoxi, halo, cloro, trifluorometilo, trifluorometoxi, -OCH₂C(O)NHR^a,

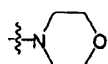


20 y



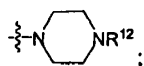
y

R⁴³ se selecciona entre hidrógeno, alquilo (C₁-C₈), metilo, hidroxilo, alcoxi (C₁-C₈), metoxi, halo, cloro, trifluorometilo, trifluorometoxi, -OCH₂C(O)NHR^a, -OCH₂C(O)OR^a,



25

y



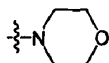
donde cada R^{12} se selecciona independientemente del grupo conformado por alquilo (C₁-C₈), arilalquilo, -OR^a, -NR^cR^c, -C(O)R^a, -C(O)OR^a y -C(O)NR^cR^c;

5 cada R^a se selecciona independientemente del grupo conformado por hidrógeno, alquilo (C₁-C₈), cicloalquilo (C₃-C₈), cicloalquil (C₃-C₈) alquilo (C₁-C₄), fenilo y bencilo; y

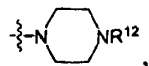
cada R^c se selecciona independientemente del grupo conformado por hidrógeno, alquilo (C₁-C₈) y cicloalquilo (C₃-C₈) o, como alternativa, se pueden tomar dos R^c junto con el átomo de nitrógeno al cual están enlazados para formar un anillo saturado de 5-7 miembros que incluye opcionalmente 1-2 grupos heteroaromáticos adicionales seleccionados entre O, NR^a, NR^a-C(O)R^a, NR^a-C(O)OR^a y NR^a-C(O)NR^a

10 siempre que

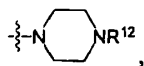
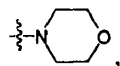
(i) cuando R⁴² sea



o



15 entonces R⁴³ no será



20

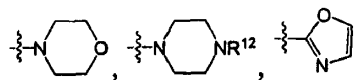


ni



y

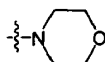
(ii) cuando R⁴³ sea



o

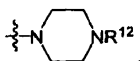


entonces R⁴² no será



5

ni



2. El uso de acuerdo con la reivindicación 1, donde R¹² se selecciona entre metilo, -C(O)CH₃, -C(O)OCH₃, -C(O)CH₂CH₃ y -C(O)OCH₂CH₃.

10 3. El uso de la reivindicación 1 o la reivindicación 2, donde R¹⁹ y R²⁰ son diferentes el uno del otro de forma que el átomo de carbono al cual están unidos es quiral.

4. El uso de la reivindicación 3, donde el compuesto 2,4-pirimidindiamínico es un racemato de enantiómeros *R* y *S*.

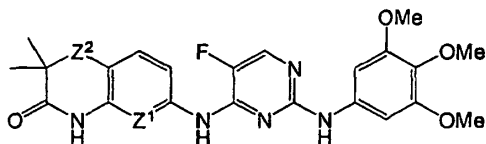
5. El uso de la reivindicación 3, donde el compuesto 2,4-pirimidindiamínico está enriquecido en el enantiómero *R*.

15 6. El uso de la reivindicación 5, donde el compuesto 2,4-pirimidindiamínico está sustancialmente exento del enantiómero *S*.

7. El uso de la reivindicación 3, donde el compuesto 2,4-pirimidindiamínico está enriquecido en el enantiómero *S*.

8. El uso de la reivindicación 7, donde el compuesto 2,4-pirimidindiamínico está sustancialmente exento del enantiómero *R*.

20 9. El uso de acuerdo con la reivindicación 1, donde el compuesto 2,4-pirimidindiamínico tiene la siguiente fórmula estructural:



10. El uso de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde la célula cancerosa es una célula tumoral.

11. El uso de la reivindicación 10, donde la célula tumoral es una célula de un tumor de vejiga, pulmón, colon, mama, próstata, páncreas, ovario o hígado.

25 12. El uso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, donde la célula cancerosa es una célula de cáncer hematopoyético.

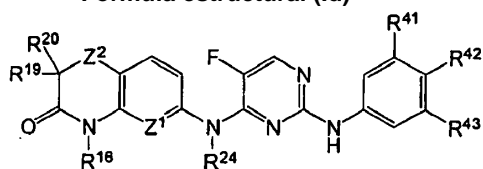
13. El uso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, donde la célula cancerosa es una célula de linfoma.

14. El uso de la reivindicación 13, donde la célula de linfoma es una célula de linfoma no hodgkiniano.

15. El uso de la reivindicación 13, donde la célula de linfoma es una célula de linfoma de linfocitos B.

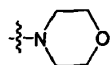
16. El uso de la reivindicación 13, donde la célula de linfoma es una célula de linfoma de linfocitos T.
17. El uso de la reivindicación 13, donde la célula de linfoma es una célula de linfoma de linfocitos T cutáneo.
18. El uso de la reivindicación 13, donde la célula de linfoma es una célula de linfoma del sistema nervioso central.
19. El uso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, donde la célula cancerosa es una célula de leucemia.
- 5 20. El uso de la reivindicación 19, donde la célula de leucemia es una célula de leucemia mieloide aguda, una célula de leucemia linfoblástica aguda, una célula de leucemia linfocítica crónica, una célula de leucemia mieloide crónica o una célula de tricoleucemia.
21. El uso de la reivindicación 19, donde la célula de leucemia es una célula de leucemia linfocítica crónica.
22. El uso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, donde el medicamento es para tratar el cáncer.
- 10 23. El uso de la reivindicación 22, donde el cáncer es un linfoma no hodgkiniano.
24. El uso de la reivindicación 22, donde el cáncer es leucemia mieloide aguda, leucemia linfoblástica aguda, leucemia linfocítica crónica, leucemia mieloide crónica o tricoleucemia.
25. El uso de la reivindicación 22, donde el cáncer es leucemia linfocítica crónica.
26. El uso de la reivindicación 22, donde el cáncer es un tumor metastásico.
- 15 27. El uso de la reivindicación 26, donde el cáncer se selecciona del grupo conformado por cáncer de mama, cáncer de colon, cáncer pancreático, cáncer de pulmón, cáncer neural, cáncer esofágico, cáncer gástrico y melanoma.
28. El uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 22 a 27, donde el compuesto está en forma de una composición farmacéutica.
- 20 29. El uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 22 a 28, donde el compuesto es adecuado para la administración oral o intravenosa.
30. El uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 22 a 29, donde el cáncer es en un humano.
31. Una composición que comprende una cantidad eficaz de un compuesto 2,4-pirimidindiamínico de acuerdo con la fórmula estructural (Id) de uso para inhibir la proliferación de una célula cancerosa:

Fórmula estructural (Id)



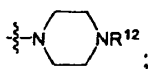
- 25 incluidos sus sales, hidratos, solvatos y *N*-óxidos, donde:
- Z¹ se selecciona entre N y CH;
- Z² se selecciona entre NH, O, S y S(O)₂;
- R¹⁶ se selecciona entre hidrógeno y metilo;
- 30 R¹⁹ se selecciona del grupo conformado por hidrógeno, alquilo (C₁-C₈), metilo y R^d;
- R²⁰ se selecciona del grupo conformado por hidrógeno, alquilo (C₁-C₈), metilo y R^d;
- donde cada R^d se selecciona independientemente entre monohidroxialquilo (C₁-C₈) y dihidroxialquilo (C₁-C₈);
- R²⁴ se selecciona entre hidrógeno y metilo;
- 35 R⁴¹ se selecciona entre hidrógeno, alquilo (C₁-C₈), metilo; hidroxialcoxi (C₁-C₈), metoxi, halo, cloro, trifluorometilo y -CH₂OH;

R⁴² se selecciona entre hidrógeno, alquilo (C₁-C₈), metilo, hidroxilo, alcoxi (C₁-C₈), metoxi, halo, cloro, trifluorometilo, trifluorometoxi, -OCH₂C(O)NHR^a,



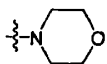
y

5



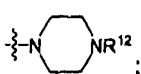
y

R⁴³ se selecciona entre hidrógeno, alquilo (C₁-C₈), metilo, hidroxilo, alcoxi (C₁-C₈), metoxi, halo, cloro, trifluorometilo, trifluorometoxi, -OCH₂C(O)NHR^a, -OCH₂C(O)OR^a,



10

y



donde cada R¹² se selecciona independientemente del grupo conformado por alquilo (C₁-C₈), arilalquilo, -OR^a, -NR^cR^c, -C(O)R^a, -C(O)OR^a y -C(O)NR^cR^c;

15

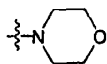
cada R^a se selecciona independientemente del grupo conformado por hidrógeno, alquilo (C₁-C₈), cicloalquilo (C₃-C₈), cicloalquil (C₃-C₈) alquilo (C₁-C₄), fenilo y bencilo; y

cada R^c se selecciona independientemente del grupo conformado por hidrógeno, alquilo (C₁-C₈) y cicloalquilo (C₃-C₈), o, como alternativa, se toman dos R^c junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos para formar un anillo saturado de 5-7 miembros que incluye opcionalmente 1-2 grupos heteroaromáticos adicionales seleccionados entre O, NR^a, NR^a-C(O)R^a, NR^a-C(O)OR^a y NR^a-C(O)NR^a

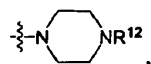
20

siempre que

(i) cuando R⁴² sea

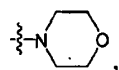


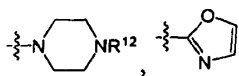
o



25

entonces R⁴³ no será





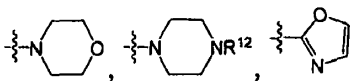
ni



5

y

(ii) cuando R⁴³ sea

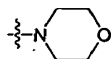


o

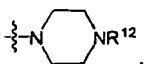


10

entonces R⁴² no será



ni



15

32. La composición para utilizar de acuerdo con la reivindicación 30, donde R¹² se selecciona entre metilo, -C(O)CH₃, -C(O)OCH₃, -C(O)CH₂CH₃ y -C(O)OCH₂CH₃.

33. La composición para utilizar de la reivindicación 31 o la reivindicación 32, donde R¹⁹ y R²⁰ son diferentes el uno del otro de forma que el átomo de carbono al cual están unidos es quiral.

34. La composición para utilizar de la reivindicación 33, donde el compuesto 2,4-pirimidindiamínico es un racemato de enantiómeros *R* y *S*.

20

35. La composición para utilizar de la reivindicación 33, donde el compuesto 2,4-pirimidindiamínico está enriquecido en el enantiómero *R*.

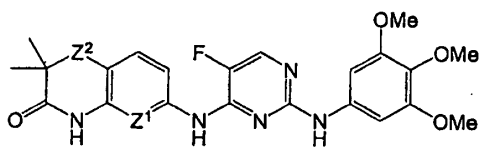
36. La composición para utilizar de la reivindicación 35, donde el compuesto 2,4-pirimidindiamínico está sustancialmente exento del enantiómero *S*.

25

37. La composición para utilizar de la reivindicación 33, donde el compuesto 2,4-pirimidindiamínico está enriquecido en el enantiómero *S*.

38. La composición para utilizar de la reivindicación 37, donde el compuesto 2,4-pirimidindiamínico está sustancialmente exento del enantiómero *R*.

39. La composición para utilizar de acuerdo con la reivindicación 31, donde el compuesto 2,4-pirimidindiamínico tiene la siguiente fórmula estructural:



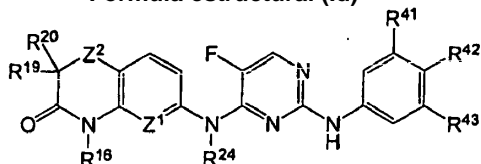
40. La composición para utilizar de cualquiera de las reivindicaciones 31 a 39, donde el uso tiene lugar en un método *in vitro*.
- 5 41. La composición para utilizar de cualquiera de las reivindicaciones 31 a 40 donde la célula cancerosa es una célula tumoral.
42. La composición para utilizar de la reivindicación 41, donde la célula tumoral es una célula de tumor de vejiga, pulmón, colon, mama, próstata, páncreas, ovario o hígado.
43. La composición para utilizar de cualquiera de las reivindicaciones 31 a 40, donde la célula cancerosa es una célula de cáncer hematopoyético.
- 10 44. La composición para utilizar de cualquiera de las reivindicaciones 31 a 40, donde la célula cancerosa es una célula de linfoma.
45. La composición para utilizar de la reivindicación 44, donde la célula de linfoma es una célula de linfoma no hodgkiniano.
- 15 46. La composición para utilizar de la reivindicación 44, donde la célula de linfoma es una célula de linfoma de linfocitos B.
47. La composición para utilizar de la reivindicación 44, donde la célula de linfoma es una célula de linfoma de linfocitos T.
48. La composición para utilizar de la reivindicación 44, donde la célula de linfoma es una célula de linfoma de linfocitos T cutáneo.
- 20 49. La composición para utilizar de la reivindicación 44, donde la célula de linfoma es una célula de linfoma del sistema nervioso central.
50. La composición para utilizar de cualquiera de las reivindicaciones 31 a 40, donde la célula cancerosa es una célula de leucemia.
- 25 51. La composición para utilizar de la reivindicación 50, donde la célula de leucemia es una célula de leucemia mieloide aguda, una célula de leucemia linfoblástica aguda, una célula de leucemia linfocítica crónica, una célula de leucemia mieloide crónica o una célula de tricoleucemia.
52. La composición para utilizar de la reivindicación 50, donde la célula de leucemia es una célula de leucemia linfocítica crónica.
- 30 53. Una composición como la definida en cualquiera de las reivindicaciones 31 a 39 para utilizar en el tratamiento del cáncer.
54. La composición para utilizar de la reivindicación 53, donde el cáncer es un linfoma no hodgkiniano.
55. La composición para utilizar de la reivindicación 54, donde el cáncer es leucemia mieloide aguda, leucemia linfoblástica aguda, leucemia linfocítica crónica, leucemia mieloide crónica o tricoleucemia.
56. La composición para utilizar de la reivindicación 53, donde el cáncer es leucemia linfocítica crónica.
- 35 57. La composición para utilizar de la reivindicación 53, donde el cáncer es un tumor metastásico.
58. La composición para utilizar de la reivindicación 57, donde el cáncer se selecciona del grupo conformado por cáncer de mama, cáncer de colon, cáncer pancreático, cáncer de pulmón, cáncer neural, cáncer esofágico, cáncer gástrico y melanoma.
- 40 59. La composición para utilizar de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 53 a 58, que es una composición farmacéutica.
60. La composición para utilizar de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 53 a 59, que es adecuada para la administración oral o intravenosa.

61. La composición para utilizar de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 53 a 60, donde el cáncer es en un humano.

62. Un método *in vitro* para inhibir la proliferación de una célula cancerosa, que comprende poner en contacto la célula cancerosa con una cantidad eficaz de un compuesto 2,4-pirimidindiamínico de acuerdo con la fórmula estructural (Id):

5

Fórmula estructural (Id)



incluidos sus sales, hidratos, solvatos y *N*-óxidos, donde:

Z¹ se selecciona entre N y CH;

10 Z² se selecciona entre NH, O, S y S(O)₂;

R¹⁶ se selecciona entre hidrógeno y metilo;

R¹⁹ se selecciona del grupo conformado por hidrógeno, alquilo (C₁-C₈), metilo y R^d;

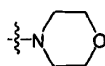
R²⁰ se selecciona del grupo conformado por hidrógeno, alquilo (C₁-C₈), metilo y R^d; donde cada R^d se selecciona independientemente entre monohidroxiálquilo (C₁-C₈) y dihidroxiálquilo (C₁-C₈);

15 R²⁴ se selecciona entre hidrógeno y metilo;

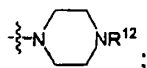
R⁴¹ se selecciona entre hidrógeno, alquilo (C₁-C₈), metilo; hidroxilo, alcoxi (C₁-C₈), metoxi, halo, cloro, trifluorometilo y -CH₂OH;

R⁴² se selecciona entre hidrógeno, alquilo (C₁-C₈), metilo, hidroxilo, alquiloxi (C₁-C₈), metoxi, halo, cloro, trifluorometilo, trifluorometoxi, -OCH₂C(O)NHR^a,

20



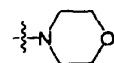
y



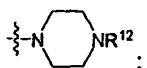
; y

25

R⁴³ se selecciona entre hidrógeno, alquilo (C₁-C₈), metilo, hidroxilo, alcoxi (C₁-C₈), metoxi, halo, cloro, trifluorometilo, trifluorometoxi, -OCH₂C(O)NHR^a, -OCH₂C(O)OR^a,



y



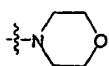
donde cada R^{12} se selecciona independientemente del grupo conformado por alquilo (C_1-C_8), arilalquilo, $-OR^a$, $-NR^cR^c$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$ y $-C(O)NR^cR^c$;

cada R^a se selecciona independientemente del grupo conformado por hidrógeno, alquilo (C_1-C_8), cicloalquilo (C_3-C_8), cicloalquil (C_3-C_8) alquilo (C_1-C_4), fenilo y bencilo; y

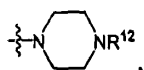
5 cada R^c se selecciona independientemente del grupo conformado por hidrógeno, alquilo (C_1-C_8) y cicloalquilo (C_3-C_8), o, como alternativa, se toman dos grupos R^c junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos para formar un anillo saturado de 5-7 miembros que incluye opcionalmente 1-2 grupos heteroaromáticos adicionales seleccionados entre O, NR^a , $NR^a-C(O)R^a$, $NR^a-C(O)OR^a$ y $NR^a-C(O)NR^a$

siempre que

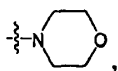
10 (i) cuando R^{42} sea



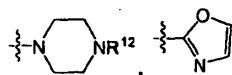
o



entonces R^{43} no será



15



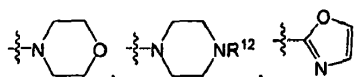
ni



20

y

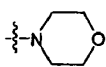
(ii) cuando R^{43} sea



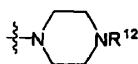
o



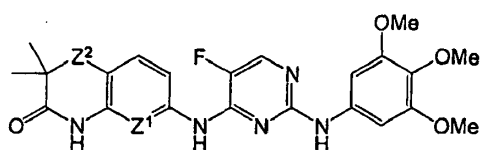
entonces R^{42} no será



ni



- 5 **63.** El método de acuerdo con la reivindicación 62, donde el compuesto 2,4-pirimidindiamínico tiene la siguiente fórmula estructural:



- 10 **64.** El método de la reivindicación 62 o la reivindicación 63, donde la célula cancerosa es una célula tumoral.
- 65.** El método de la reivindicación 64, donde la célula tumoral es una célula de tumor de vejiga, pulmón, colon, mama, próstata, páncreas, ovario o hígado.
- 66.** El método de la reivindicación 62 o la reivindicación 63, donde la célula cancerosa es una célula de cáncer hematopoyético.
- 67.** El método de la reivindicación 62 o la reivindicación 63, donde la célula cancerosa es una célula de linfoma.
- 68.** El método de la reivindicación 67, donde la célula de linfoma es una célula de linfoma no hodgkiniano.
- 15 **69.** El método de la reivindicación 67, donde la célula de linfoma es una célula de linfoma de linfocitos B.
- 70.** El método de la reivindicación 67, donde la célula de linfoma es una célula de linfoma de linfocitos T.
- 71.** El método de la reivindicación 67, donde la célula de linfoma es una célula de linfoma de linfocitos T cutáneo.
- 72.** El método de la reivindicación 67, donde la célula de linfoma es una célula de linfoma del sistema nervioso central.
- 20 **73.** El uso de cualquiera de las reivindicaciones 62 o la reivindicación 63, donde la célula cancerosa es una célula de leucemia.
- 74.** El uso de la reivindicación 73, donde la célula de leucemia es una célula de leucemia mieloide aguda, una célula de leucemia linfoblástica aguda, una célula de leucemia linfocítica crónica, una célula de leucemia mieloide crónica o una célula de tricoleucemia.
- 25 **75.** El uso de la reivindicación 73, donde la célula de leucemia es una célula de leucemia linfocítica crónica.