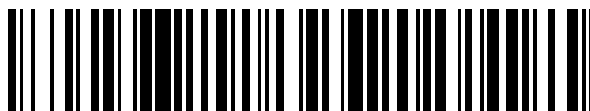


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 463 452**

51 Int. Cl.:

C07D 498/04 (2006.01)

A61K 31/535 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.12.2006** **E 06851988 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.02.2014** **EP 1968598**

54 Título: **Pirimidin-2,4-diaminas y sus usos**

30 Prioridad:

06.12.2005 US 295752

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

28.05.2014

73 Titular/es:

**RIGEL PHARMACEUTICALS, INC. (100.0%)
1180 VETERANS BOULEVARD
SOUTH SAN FRANCISCO, CA 94080, US**

72 Inventor/es:

**BHAMIDIPATI, SOMASEKHAR y
SINGH, RAJINDER**

74 Agente/Representante:

PÉREZ BARQUÍN, Eliana

ES 2 463 452 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

Pirimidin-2,4-diaminas y sus usos.

5 Campo de la invención

La invención se refiere a compuestos que contienen el resto pirimidin-2,4-diamina, particularmente diaril-pirimidin-2,4-diaminas, a composiciones que comprenden los compuestos, y a métodos de uso de los compuestos y las composiciones para la inhibición de cinasas. Los compuestos y las composiciones son útiles para tratar o modular una enfermedad en la que las cinasas pueden estar implicadas, síntomas de tal enfermedad, o el efecto de otros acontecimientos fisiológicos mediados por cinasas.

Antecedentes de la invención

Las proteínas cinasas constituyen una gran familia de enzimas relacionadas estructuralmente que son responsables del control de una gran variedad de procesos de transducción de señales en el interior de la célula. (Hardie y Hanks (1995) The Protein Kinase Facts Book, I y II, Academic Press, San Diego, Calif.). Se cree que las proteínas cinasas han evolucionado desde un gen ancestral común debido a la conservación de su estructura y función catalítica. Casi todas las cinasas contienen un dominio catalítico de 250-300 aminoácidos similar. Las proteínas cinasas catalizan la fosforilación del resto hidroxilo de serina, treonina o tirosina. Por tanto, las cinasas pueden clasificarse en familias según los sustratos que fosforilan (por ejemplo, proteína-tirosina, proteína serina/treonina, lípidos, etc.), y se han identificado motivos de secuencia que se corresponden de manera general con cada una de las familias de cinasa.

La fosforilación y desfosforilación es un importante elemento de control post-traducciona en transducción de señal eucariota. El estado de fosforilación de una proteína dada puede gobernar su actividad enzimática, interacciones de unión proteína-proteína y distribución celular. Por tanto, las proteínas cinasas representan una gran familia de proteínas que desempeñan un papel central en la regulación de una gran variedad de procesos celulares, manteniendo el control sobre la función celular. Una lista parcial de tales cinasas incluye abl, AKT, bcr-abl, Blk, Brk, Btk, c-kit, c-met, c-src, CDK1, CDK2, CDK3, CDK4, CDK5, CDK6, CDK7, CDK8, CDK9, CDK10, cRaf1, CSF1R, CSK, EGFR, ErbB2, ErbB3, ErbB4, Erk, Fak, fes, FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4, FGFR5, Fgr, flt-1, Fps, Frk, Fyn, Hck, IGF-1R, INS-R, Jak, KDR, Lck, Lyn, MEK, p38, PDGFR, PI3K, PKC, PYK2, ron, Syk, Src, tie, tie2, TRK, Yes y Zap70. La inhibición de las cinasas se ha convertido en una importante diana terapéutica.

Las cinasas regulan muchos procesos celulares diferentes incluyendo, pero sin limitarse a, proliferación, diferenciación, apoptosis, motilidad, transcripción, traducción y otros procesos de señalización, añadiendo grupos fosfato a proteínas diana. La fosforilación de proteínas diana se produce en respuesta a una variedad de señales extracelulares (hormonas, neurotransmisores, factores de crecimiento y diferenciación, etc.), acontecimientos del ciclo celular, estrés medioambiental o nutricional, etc. La proteína cinasa apropiada funciona en rutas de señalización para activar o inactivar, por ejemplo, una enzima metabólica, una proteína reguladora, un receptor, una proteína del citoesqueleto, una bomba o canal de iones o un factor de transcripción. Se ha implicado la señalización descontrolada debida a un control defectuoso de la fosforilación proteica en varias enfermedades, incluyendo, por ejemplo, inflamación, cáncer, alergia/asma, enfermedad y estados del sistema inmunitario, enfermedad y estados del sistema nervioso central y angiogénesis.

Por ejemplo, la familia Src está compuesta por diez cinasas citosólicas altamente homólogas que son componentes críticos en una serie de rutas de señalización celulares que oscilan entre activación de linfocitos y crecimiento y proliferación celular. La activación constitutiva de estas enzimas puede conducir a transformación celular oncogénica, haciendo que sean supuestas dianas farmacológicas para terapias contra el cáncer. Debido a su importancia en la regulación de estos procesos celulares fundamentales, muchos estudios se han centrado en el desarrollo de inhibidores para la cinasa de la familia Src. Sin embargo, los inhibidores potentes que se han descubierto carecen de la alta selectividad que se requeriría para investigar la inhibición celular de una cinasa diana individual. Los exámenes de inhibidor convencionales han producido pocas, si no ninguna, moléculas que puedan diferenciar entre los sitios activos de las diversas cinasas de la familia Src.

El documento WO 01/00213 describe pirimidinas sustituidas como inhibidores de cinasa Src. El documento WO 01/40218 describe derivados de arilamina para su uso como agentes antitelomerasa. El documento WO 00/39101 describe pirimidinas sustituidas como agentes anticancerígenos. El documento WO 01/29009 describe pirimidinas sustituidas como inhibidores de cinasa, mientras que los documentos WO 00/39101, WO 00/59892 y WO 01/47921 describen pirimidinas sustituidas con amino como inhibidores de cinasa. La patente estadounidense n.º 6.080.858 describe un procedimiento para preparar pirimidinas sustituidas. El documento WO 01/19825 describe pirimidinas sustituidas con amino como productos intermedios sintéticos. El documento WO 01/72745 describe pirimidinas sustituidas con 4-heteroarilo como inhibidores de CDK. El documento WO 01/72717 describe 4-amino-5-cianopirimidinas como inhibidores de CDK. El documento WO 02/22601 describe 4-(pirazol-5-ilamino)-pirimidinas como inhibidores de cinasa. El documento WO 02/46184 describe 4-(4-pirazolil)-pirimidinas como inhibidores de cinasa. Los documentos WO 02/46170 y WO 02/46171 describen 2-anilino-pirimidinas como inhibidores de JNK e IKK, respectivamente. El documento WO 02/47690 describe 4-arilamino-pirimidinas como inhibidores de cinasa.

Muchos de los compuestos de 2,4-pirimidindiamina activos también son inhibidores potentes de la tirosina cinasa, cinasa Syk. Ejemplos de tal 2,4-pirimidindiamina se describen, por ejemplo, en la solicitud estadounidense con n.º de serie 10/355.543 presentada el 31 de enero de 2003 (documento US 2004/0029902A1), la solicitud internacional con n.º de serie PCT/US03/03022 presentada el 31 de enero de 2003 (documento WO 03/063794), la solicitud estadounidense con n.º de serie 10/631.029 presentada el 29 de julio de 2003, la solicitud internacional con n.º de serie PCT/US03/24087 (documento WO 2004/014382), la solicitud estadounidense con n.º de serie 10/903.263 presentada el 30 de julio de 2004 (documento US 2005/0234049) y la solicitud internacional con n.º de serie PCT/US2004/24716 (documento WO 2005/016893).

El desarrollo de inhibidores de proteína cinasa selectivos que pueden bloquear las patologías y/o síntomas de enfermedad que resultan de la actividad proteínica cinasa aberrante ha generado mucho interés. Sin embargo, se necesitan compuestos adicionales para la inhibición de cinasas y el tratamiento y la prevención de enfermedades asociadas con éstas.

Sumario de la invención

La presente invención proporciona compuestos de pirimidin-2,4-diamina, que pueden usarse, por ejemplo en forma de composiciones y métodos *in vitro* de uso de los compuestos para inhibir cinasas.

Los compuestos de la invención son de fórmula (II), tal como se define a continuación, y comprenden un compuesto de pirimidin-2,4-diamina biológicamente activo que está sustituido en el átomo de nitrógeno del grupo amina en la posición 2 del grupo pirimidina con un progrupo $-(C=X_2)X_1-(CR_1R_2)_n-R$. El progrupo incluye de manera general un grupo o resto que se metaboliza en las condiciones de uso para proporcionar el fármaco de pirimidin-2,4-diamina activo, y está covalentemente unido al fármaco por medio de una unión carbamato, tiocarbamato, ditiocarbamato, urea o tiourea.

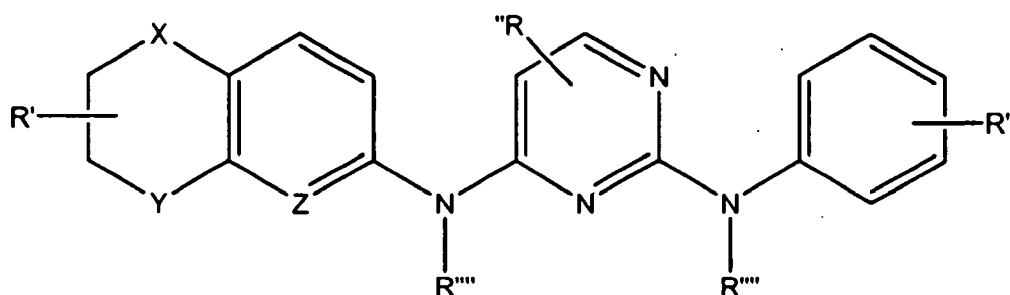
Prácticamente cualquier compuesto de pirimidin-2,4-diamina conocido que tenga actividad biológica, y por tanto terapéutica, puede estar protegido en una amina primaria o secundaria disponible de la molécula de fármaco original con uno o más progrupos que incluyen un grupo o resto que se metaboliza en condiciones de uso para proporcionar el fármaco pirimidin-2,4-diamina activo, y está covalentemente unido al fármaco por medio de una unión carbamato, tiocarbamato, ditiocarbamato, urea o tiourea. Compuestos de pirimidin-2,4-diamina activos adecuados se describen, por ejemplo, en la solicitud estadounidense con n.º de serie 10/355.543 presentada el 31 de enero de 2003 (documento US 2004/0029902A1), la solicitud internacional con n.º de serie PCT/US03/03022 presentada el 31 de enero de 2003 (documento WO 03/063794), la solicitud estadounidense con n.º de serie 10/631.029 presentada el 29 de julio de 2003, la solicitud internacional con n.º de serie PCT/US03/24087 (documento WO 2004/014382), la solicitud estadounidense con n.º de serie 10/903.263 presentada el 30 de julio (documento US 2005/0234049) y la solicitud internacional con n.º de serie PCT/US2004/24716 (documento WO 2005/016893). En tales compuestos de pirimidin-2,4-diamina, el/los progrupo(s) puede(n) estar unido(s) a cualquier amina primaria o secundaria disponible, incluyendo, por ejemplo, el átomo de nitrógeno N2 del resto 2,4-pirimidindiamina, el átomo de nitrógeno N4 del resto pirimidin-2,4-diamina y/o un átomo de nitrógeno primario o secundario incluido en un sustituyente en el compuesto de pirimidin-2,4-diamina.

Los compuestos de la invención son inhibidores potentes de cinasas. Por consiguiente, todavía en otro aspecto, la presente invención proporciona métodos *in vitro* de inhibición de cinasas que comprenden poner en contacto una cinasa con una cantidad eficaz de un compuesto o una composición de la invención eficaz para la inhibición. Los compuestos de la invención pueden ser para su uso en el tratamiento de neoplasia que incluye cáncer y metástasis. Los compuestos de la invención también son útiles promoviendo la apoptosis, y en el tratamiento y la prevención de otras enfermedades asociadas con proteínas cinasas.

Los compuestos de la presente invención son útiles para, pero sin limitarse a, la prevención o el tratamiento de cáncer y enfermedades relacionadas. Los compuestos de la invención tiene actividad inhibidora de cinasa, por tanto, los compuestos de la invención pueden ser útiles en terapia como agentes antineoplásicos. Los compuestos de la invención pueden ser útiles para el tratamiento de carcinomas, tumores hematopoyéticos, tumores sólidos, sarcomas, retinoblastoma, tumores malignos hematopoyéticos, incluyendo leucemias y linfomas, derrames pericárdicos o pleurales inducidos por tumor y también son útiles para promover la apoptosis.

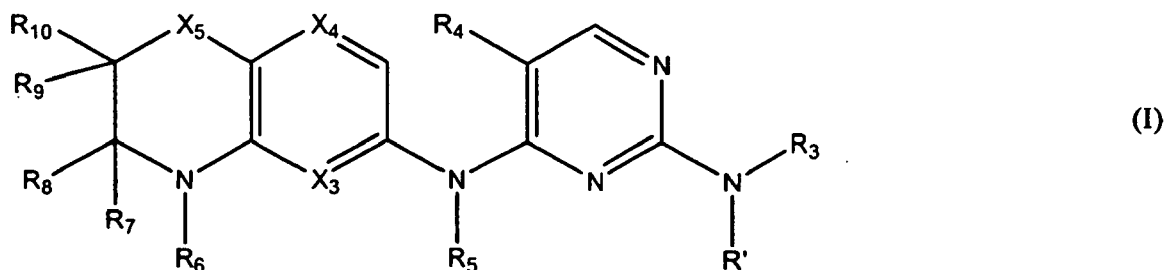
Los compuestos de esta invención pueden actuar como inhibidores de proteínas cinasas, tales como Syk, Src, ErbB, KDR, CDK-2, LCK, CDK-5, IKK, JNK3, y por tanto ser eficaces en el tratamiento de enfermedades asociadas con estas proteínas cinasas.

En un aspecto, la presente invención proporciona compuestos que contienen el resto pirimidin-2,4-diamina, particularmente resto diaril-pirimidin-2,4-diamina, y composiciones que comprenden los compuestos. Los compuestos tienen la estructura general mostrada a continuación:



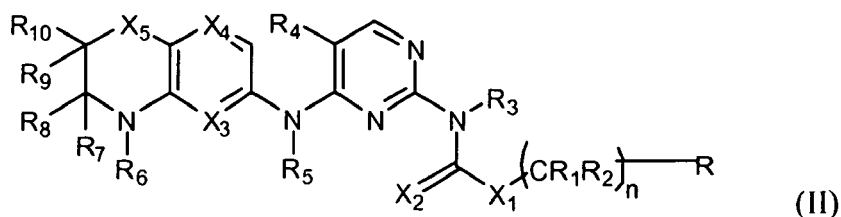
en la que X e Y se seleccionan independientemente de oxígeno, amino o amino sustituido, S(O)₀₋₂, o carbono sustituido o no sustituido; R', R'' y R''' son sustituyentes opcionales; y R''' es H o un progrupo, R^P. El progrupo R^P está unido covalentemente por medio de una unión carbamato, tiocarbamato, ditiocarbamato, urea o tiourea a uno cualquiera o más del 2'-N, el 4'-N o a X o Y cuando son amino. Los compuestos y composiciones pueden usarse en métodos para la inhibición de cinasas.

En un aspecto, los compuestos de la invención tienen la fórmula (I):



en la que R₃ es arilo o heteroarilo que está opcionalmente sustituido; X₃ y X₄ se seleccionan independientemente de CH o N; X₅ se selecciona del grupo que consiste en CR₁₂R₁₃, O, S, SO, SO₂ y NR₁₄, en los que R₁₂ y R₁₃ se seleccionan independientemente de H, OH o alquilo inferior; R₄ es un grupo electronegativo; R', R₅, R₆ y R₁₄ se seleccionan independientemente de H, alquilo inferior, un progrupo, cicloalquilo o arilo, y en la que al menos uno de R', R₅, R₆ o R₁₄ es el progrupo mencionado anteriormente unido por medio de una unión carbamato, tiocarbamato, ditiocarbamato, urea o tiourea constituyente; R₇ y R₈ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, halógeno, alquilo inferior, cicloalquilo, arilo y heteroarilo; R₉, y R₁₀ son

La presente invención proporciona compuestos de fórmula (II):



o sal del mismo, en la que R₃ es arilo o heteroarilo, cada uno opcionalmente sustituido;

X₃ y X₄ se seleccionan independientemente de CH o N;

X₅ se selecciona del grupo que consiste en CR₁₂R₁₃, O, S, SO, SO₂ y NR₁₄ en los que R₁₂ y R₁₃ se seleccionan independientemente de H, OH, alquilo inferior o juntos forman un grupo oxo;

R₄ se selecciona del grupo que consiste en -NO₂, halo, -CN, haloalquilo, alcoxilo, carboxilato y -OCF₃;

R₅ y R₆ se seleccionan independientemente de H, alquilo inferior, cicloalquilo o arilo;

R₁₄ es H o alquilo inferior;

X₁ se selecciona del grupo que consiste en O, S y NR₁₁ en el que R₁₁ es H o alquilo inferior;

X₂ es O o S;

R₁ y R₂ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en H, OH, -OR₁₁, NR₁₅R₁₅, halo, alquilo inferior, -C(O)O-alquilo, -C(O)OH, -OP(=O)(OR₁₁)₂, -OC(=O)OR₁₁, -OC(=O)R₁₁, cicloalquilo, arilo y heteroarilo o juntos forman un oxo, en los que cada R₁₅ se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, alquilo, prenilo, alilo, -C(O)O-alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, alcarilo y alk-heteroarilo, o dos de R₁₅ se combinan para formar un cicloheteroalquilo opcionalmente sustituido;

R se selecciona del grupo que consiste en alquilo lineal o ramificado, saturado o insaturado, alilo, cicloalquilo, cicloheteroalquilo, arilo, heteroarilo, prenilalcarilo y heteroarilalquilo;

n es un número entero de desde 0 hasta 10;

R₇, R₈, R₉ y R₁₀ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, halógeno, -OH, alquilo inferior, cicloalquilo, arilo y heteroarilo, o en los que R₇ y R₈, o R₉ y R₁₀ juntos forman un grupo oxo,

en los que

alquilo se refiere a un radical hidrocarbonado monovalente C₁-C₁₅ saturado o insaturado, ramificado, de cadena lineal o cíclico;

alquilo inferior se refiere a un alquilo C₁-C₆;

arilo se refiere a un sistema de anillos monovalente C₆-C₂₀ aromático insaturado cíclico o policíclico que tiene un sistema de electrones π conjugados, en el que cada anillo en un arilo policíclico condensado está saturado o insaturado siempre que al menos un anillo sea aromático;

heteroarilo se refiere a un radical aromático monovalente de 5-20 miembros en el que uno o más carbonos están sustituidos independientemente por los mismos o diferentes heteroátomos seleccionados de N, P, O y S, en el que cada anillo en un heteroarilo policíclico condensado está saturado o insaturado siempre que al menos un anillo sea aromático,

y en los que

sustituyentes opcionales en átomos de carbono saturados se seleccionan de R^a , halo, O^- , =O , OR^b , SR^b , S^- , =S , NR^cR^c , =NR^b , =N-OR^b , trihalometilo, -CF_3 , -CN , -OCN , -SCN , -NO , -NO_2 , =N_2 , -N_3 , $\text{-S(O)}_2\text{R}^b$, $\text{-S(O)}_2\text{O}^-$, $\text{-(CH}_2\text{)}_0\text{-}_4\text{S(O)}_2\text{OR}^b$, $\text{-OS(O)}_2\text{OR}^b$, $\text{-OS(O)}_2\text{O}^-$, $\text{-OS(O)}_2\text{OR}^b$, -P(O)(O)_2 , $\text{-P(O)(OR}^b\text{)(O)}^-$, $\text{-P(O)(OR}^b\text{)(OR}^b\text{)}^-$, -C(O)R^b , -C(S)R^b , $\text{-C(NR}^b\text{)R}^b$, -C(O)O^- , -C(O)OR^b , -C(S)OR^b , $\text{-C(O)NR}^c\text{R}^c$, $\text{-C(NR}^b\text{)NR}^c\text{R}^c$, -OC(O)R^b , -OC(S)R^b , -OC(O)O^- , -OC(O)OR^b , -OC(S)OR^b , $\text{-NR}^b\text{C(O)R}^b$, $\text{-NR}^b\text{C(S)R}^b$, $\text{-NR}^b\text{C(O)O}^-$, $\text{-NR}^b\text{C(O)OR}^b$, $\text{-NR}^b\text{C(S)OR}^b$, $\text{-NR}^b\text{C(O)NR}^c\text{R}^c$, $\text{-NR}^b\text{C(NR}^b\text{)R}^b$ y $\text{-NR}^b\text{C(NR}^b\text{)NR}^c\text{R}^c$, en los que

sustituyentes opcionales en átomos de carbono insaturados se seleccionan de R^a , halo, O^- , OR^b , SR^b , S^- , NR^cR^c , trihalometilo, -CF_3 , -CN , -OCN , -SCN , -NO , -NO_2 , -N_3 , $\text{-S(O)}_2\text{R}^b$, $\text{-S(O)}_2\text{O}^-$, $\text{-S(O)}_2\text{OR}^b$, $\text{-OS(O)}_2\text{R}^b$, $\text{-OS(O)}_2\text{O}^-$, $\text{-OS(O)}_2\text{OR}^b$, -P(O)(O)_2 , $\text{-P(O)(OR}^b\text{)(O)}^-$, $\text{-P(O)(OR}^b\text{)(OR}^b\text{)}^-$, -C(O)R^b , -C(S)R^b , $\text{-C(NR}^b\text{)R}^b$, -C(O)O^- , -C(S)OR^b , $\text{-C(O)NR}^c\text{R}^c$, $\text{-C(NR}^b\text{)NR}^c\text{R}^c$, -OC(O)R^b , -OC(S)R^b , -OC(O)O^- , -OC(O)OR^b , -OC(S)OR^b , $\text{-NR}^b\text{C(O)R}^b$, $\text{-NR}^b\text{C(S)R}^b$, $\text{-NR}^b\text{C(O)O}^-$, $\text{-NR}^b\text{C(O)OR}^b$, $\text{-NR}^b\text{C(S)OR}^b$, $\text{-NR}^b\text{C(O)NR}^c\text{R}^c$, $\text{-NR}^b\text{C(NR}^b\text{)R}^b$ y $\text{-NR}^b\text{C(NR}^b\text{)NR}^c\text{R}^c$,

sustituyentes opcionales en átomos de nitrógeno en grupos heteroalquilo y cicloheteroalquilo se seleccionan de R^a , O^- , OR^b , SR^b , S^- , NR^cR^c , trihalometilo, -CF_3 , -CN , -NO , -NO_2 , $\text{-S(O)}_2\text{R}^b$, $\text{-S(O)}_2\text{O}^-$, $\text{-S(O)}_2\text{OR}^b$, $\text{-OS(O)}_2\text{R}^b$, $\text{-OS(O)}_2\text{O}^-$, $\text{-OS(O)}_2\text{OR}^b$, -P(O)(O)_2 , $\text{-P(O)(OR}^b\text{)(O)}^-$, $\text{-P(O)(OR}^b\text{)(OR}^b\text{)}^-$, -C(O)R^b , -C(S)R^b , $\text{-C(NR}^b\text{)R}^b$, -C(O)OR^b , -C(S)OR^b , $\text{-C(O)NR}^c\text{R}^c$, $\text{-C(NR}^b\text{)NR}^c\text{R}^c$, -OC(O)R^b , -OC(S)R^b , -OC(O)OR^b , -OC(S)OR^b , $\text{-NR}^b\text{C(O)R}^b$, $\text{-NR}^b\text{C(S)OR}^b$, $\text{-NR}^b\text{C(O)NR}^c\text{R}^c$, $\text{-NR}^b\text{C(NR}^b\text{)R}^b$ y $\text{-NR}^b\text{C(NR}^b\text{)NR}^c\text{R}^c$,

R^a se selecciona del grupo que consiste en alquilo, cicloalquilo, heteroalquilo, cicloheteroalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo y heteroarilalquilo;

cada R^b es independientemente hidrógeno o R^a ; y

cada R^c es independientemente R^b o alternatively, los dos R^c se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un cicloheteroalquilo de 5, 6 ó 7 miembros que puede incluir opcionalmente desde 1 hasta 4 de los mismos o diferentes heteroátomos adicionales seleccionados del grupo que consiste en O, N y S.

Los compuestos pueden ser para su uso en métodos de tratamiento y/o prevención del cáncer. Los compuestos pueden ser para su uso en métodos que implican de manera general administrar a un sujeto que tiene cáncer o que corre el riesgo de desarrollar cáncer una cantidad de un compuesto o una composición de la invención eficaz para tratar o prevenir la enfermedad. Los compuestos pueden ser para su uso en un método que puede ponerse en práctica en animales o en seres humanos.

Muchos compuestos de 2,4-pirimidindiamina activos también son inhibidores potentes de la tirosina cinasa, cinasa Syk. Ejemplos de tales compuestos de 2,4-pirimidindiamina se describen, por ejemplo, en la solicitud estadounidense con n.º de serie 10/355.543 presentada el 31 de enero de 2003 (documento US2004/0029902A1), la solicitud internacional con n.º de serie PCT/US03/03022 presentada el 31 de enero de 2003 (documento WO 03/063794), la solicitud estadounidense con n.º de serie 10/631.029 presentada el 29 de julio de 2003, la solicitud internacional con n.º de serie PCT/US03/24087 (documento WO 2004/014382), la solicitud estadounidense con n.º de serie 10/903.263 presentada el 30 de julio de 2004 (documento US2005/0234049) y la solicitud internacional con n.º de serie PCT/US2004/24716 (documento WO 2005/016893). Todavía en otro aspecto, la presente descripción proporciona métodos *in vitro* de inhibición de la actividad de la cinasa Syk, método que implica poner en contacto una cinasa Syk con una cantidad de un compuesto de la invención o una sal aceptable, hidrato, solvato, N-óxido y/o composición del mismo, eficaz para inhibir la actividad de la cinasa Syk. En una realización, la cinasa Syk es una cinasa Syk aislada o recombinante. En otra realización, la cinasa Syk es una cinasa Syk endógena o recombinante expresada por una célula, por ejemplo un mastocito o un basófilo. El método se pone en práctica *in vitro* en el que se realiza la puesta en contacto realizada en condiciones en las que el/los progrupo(s) se metaboliza(n) para proporcionar el compuesto de 2,4-pirimidindiamina activo.

También se dan a conocer en el presente documento métodos de regulación, y en particular de inhibición, de las cascadas de transducción de señales en las que Syk desempeña un papel. El método implica de manera general poner en contacto un receptor dependiente de Syk o una célula que expresa un receptor dependiente de Syk con una cantidad de un compuesto adecuado de la invención descrito en el presente documento, o una sal aceptable, hidrato, solvato, N-óxido y/o composición del mismo, eficaz para regular o inhibir la cascada de transducción de señales. Los métodos también pueden usarse para regular, y en particular inhibir, procesos posteriores o respuestas celulares provocadas por la activación de la cascada de transducción de señales dependiente de Syk particular. Los métodos pueden ponerse en práctica para regular cualquier cascada de transducción de señales que implica Syk.

Breve descripción de dibujos

La figura 1 ilustra profármacos derivados de carbamato de pirimidin-2,4-diaminas.

Descripción detallada de las realizaciones preferidas

Definiciones

A menos que se indique lo contrario, los siguientes términos usados en esta solicitud, incluyendo la memoria descriptiva y las reivindicaciones, tienen las definiciones facilitadas a continuación. Debe observarse que, tal como se usa en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares “un”, “una” y “el/la” incluyen referencias en plural a menos que el contexto dicte claramente lo contrario. La definición de términos de química convencionales puede encontrarse en trabajos de referencia, incluyendo Carey y Sundberg (1992) “Advanced Organic Chemistry 3ª ed”. vols. A y B, Plenum Press, Nueva York. La práctica de la presente invención empleará, a menos que se indique lo contrario, métodos convencionales de espectroscopía de masas, química de proteínas, bioquímica, técnicas de ADN recombinante y farmacología, dentro del campo de la técnica.

Tal como se usa en el presente documento, se pretende que los siguientes términos tengan los siguientes significados:

“Alquilo”, por sí mismo o como parte de otro sustituyente, se refiere a un radical hidrocarbonado monovalente saturado o insaturado, ramificado, de cadena lineal o cíclico derivado mediante la eliminación de un átomo de hidrógeno de un átomo de carbono individual de un alcano, alqueno o alquino original. 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 (alilo), 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-metil-propan-1-ilo, 2-metil-propan-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, ciclobuta-1,3-dien-1-ilo, but-1-in-1-ilo, but-1-in-3-ilo, but-3-in-1-ilo, etc.; y similares.

Se pretende específicamente que el término “alquilo” incluya grupos que tienen cualquier grado o nivel de saturación, es decir, grupos que tienen exclusivamente enlaces carbono-carbono sencillos, grupos que tienen uno o más dobles enlaces carbono-carbono, grupos que tienen uno o más triples enlaces carbono-carbono y grupos que tienen mezclas de enlaces sencillos, dobles y triples carbono-carbono. Cuando se pretenda un nivel de saturación específico, se usan las expresiones “alcanilo”, “alquenilo” y “alquinilo”. Un grupo alquilo comprende desde 1 hasta 15 átomos de carbono (alquilo C₁-C₁₅), preferiblemente desde 1 hasta 10 átomos de carbono (alquilo C₁-C₁₀) y más preferiblemente desde 1 hasta 6 átomos de carbono (alquilo C₁-C₆ o alquilo inferior).

“Alcanilo”, por sí mismo o como parte de otro sustituyente, se refiere a un radical alquilo saturado ramificado, de cadena lineal o cíclico derivado mediante la eliminación de un átomo de hidrógeno de un átomo de carbono

individual de un alcano original. 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), 2-metil-propan-1-ilo (isobutilo), 2-metil-propan-2-ilo (t-butilo), ciclobutan-1-ilo; pentanilos, tales como pent-1-ilo, pent-2-ilo, pent-3-ilo, ciclopent-1-ilo; hexanilos, tales como hexan-1-ilo, hexan-3-ilo, ciclohexan-1-ilo, etc.; heptanilos, tales como heptan-1-ilo, heptan-2-ilo, cicloheptan-1-ilo, etc.; y similares.

“Alquenilo”, por sí mismo o como parte de otro sustituyente, se refiere a un radical alquilo insaturado ramificado, de cadena lineal o cíclico que tiene al menos un doble enlace carbono-carbono derivado mediante la eliminación de un átomo de hidrógeno de un átomo de carbono individual de un alqueno original. El grupo puede estar en la conformación o bien cis o bien trans alrededor del/de los doble(s) enlace(s). 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 (alilo), 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-metil-prop-1-en-1-ilo, but-2-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.

“Alquinilo”, por sí mismo o como parte de otro sustituyente se refiere a un radical alquilo insaturado ramificado, de cadena lineal o cíclico que tiene al menos un triple enlace carbono-carbono derivado mediante la eliminación de un átomo de hidrógeno de un átomo de carbono individual de un alquino original. 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.

“Alquildilo” por sí mismo o como parte de otro sustituyente se refiere a un grupo hidrocarbonado divalente saturado o insaturado, ramificado, de cadena lineal o cíclico derivado mediante la eliminación de un átomo de hidrógeno de cada uno de dos átomos de carbono diferentes de un alcano, alqueno o alquino original, o mediante la eliminación de dos átomos de hidrógeno de un átomo de carbono individual de un alcano, alqueno o alquino original. Los dos centros del radical monovalente o cada valencia del centro del radical divalente puede formar enlaces con el mismo átomo o átomos diferentes. Los grupos alquildilo 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-metil-propan-1,1-diilo, 2-metil-propan-1,2-diilo, ciclobutan-1,1-diilo; ciclobutan-1,2-diilo, ciclobutan-1,3-diilo, but-1-en-1,1-diilo, but-1-en-1,2-diilo, but-1-en-1,3-diilo, but-1-en-1,4-diilo, 2-metil-prop-1-en-1,1-diilo, 2-metaniliden-propan-1,1-diilo, buta-1,3-dien-1,1-diilo, buta-1,3-dien-1,2-diilo, buta-1,3-dien-1,3-diilo, buta-1,3-dien-1,4-diilo, ciclobut-1-en-1,2-diilo, ciclobut-1-en-1,3-diilo, ciclobut-2-en-1,2-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 pretenden niveles de saturación específicos, se usa la nomenclatura alcanildiilo, alqueniildiilo y/o alquiniildiilo. Cuando se pretende específicamente que las dos valencias estén en el mismo átomo de carbono, se usa la nomenclatura “alquilideno”. En realizaciones preferidas, el grupo alquildilo comprende desde 1 hasta 6 átomos de carbono (alquildilo C₁-C₆). También se prefieren grupos alcanildiilo saturados acíclicos en los que los centros del radical están en los carbonos terminales, por ejemplo, metandiilo (metano); etan-1,2-diilo (etano); propan-1,3-diilo (propano); butan-1,4-diilo (butano); y similares (también denominados alquilenos, definidos a continuación).

“Alcoxilo”, por sí mismo o como parte de otro sustituyente, se refiere a un radical de la fórmula -OR, en la que R es un grupo alquilo o cicloalquilo tal como se define en el presente documento. Los ejemplos representativos de grupos alcoxilo incluyen, pero no se limitan a, metoxilo, etoxilo, propoxilo, isopropoxilo, butoxilo, terc-butoxilo, ciclopropiloxilo, ciclopentiloxilo, ciclohexiloxilo y similares.

“Alcoxicarbonilo”, por sí mismo o como parte de otro sustituyente, se refiere a un radical de la fórmula -C(O)-alcoxilo, en la que alcoxilo es tal como se define en el presente documento.

“Alquiltio”, por sí mismo o como parte de otro sustituyente, se refiere a un radical de la fórmula -SR, en la que R es un grupo alquilo o cicloalquilo tal como se define en el presente documento. Los ejemplos representativos de alquiltio incluyen, pero no se limitan a, metiltio, etiltio, propiltio, isopropiltio, butiltio, terc-butiltio, ciclopropiltio, ciclopentiltio, ciclohexiltio, y similares.

“Arilo”, por sí mismo o como parte de otro sustituyente, se refiere a un grupo hidrocarbonado monovalente aromático derivado mediante la eliminación de un átomo de hidrógeno de un átomo de carbono individual de un sistema de anillos aromático original, tal como se define en el presente documento. Los grupos arilo típicos incluyen, pero no se limitan a, grupos derivados de aceantrileno, acenaftileno, acefenantrileno, antraceno, azuleno, benceno, criseno, coroneno, fluoranteno, fluoreno, hexaceno, hexafeno, hexaleno, as-indaceno, s-indaceno, indano, indeno, naftaleno, octaceno, octafeno, octaleno, ovaleno, penta-2,4-dieno, pentaceno, pentaleno, penta-feno, perileno, fenaleno, fenantreno, piceno, pleyadeno, pireno, pirantreno, rubiceno, trifenileno, trinaftaleno y similares. Un grupo arilo comprende desde 6 hasta 20 átomos de carbono (arilo C₆-C₂₀), preferiblemente desde 6 hasta 15 átomos de carbono (arilo C₆-C₁₅) y más preferiblemente desde 6 hasta 10 átomos de carbono (arilo C₆-C₁₀).

“Arilalquilo”, por sí mismo o como parte de otro sustituyente, se refiere a un grupo alquilo acíclico en el que uno de los átomos de hidrógeno unido a un átomo de carbono, normalmente un átomo de carbono terminal o sp^3 , está sustituido con un grupo arilo, tal como se define en el presente documento. Los grupos arilalquilo típicos incluyen, pero no se limitan a, bencilo, 2-feniletan-1-ilo, 2-feniletan-1-ilo, naftilmetilo, 2-naftiletan-1-ilo, 2-naftiletan-1-ilo, naftobencilo, 2-naftofeniletan-1-ilo y similares. Cuando se pretenden restos alquilo específicos, se usa la nomenclatura arilalcanilo, arilalquenilo y/o arilalquinilo. Preferiblemente, un grupo arilalquilo es arilalquilo (C_6-C_{30}), por ejemplo, el resto alcanilo, alquenilo o alquinilo del grupo arilalquilo es alquilo (C_1-C_{10}) y el resto arilo es arilo (C_6-C_{20}), más preferiblemente, un grupo arilalquilo es arilalquilo (C_6-C_{20}), por ejemplo, el resto alcanilo, alquenilo o alquinilo del grupo arilalquilo es alquilo (C_1-C_8) y el resto arilo es arilo (C_6-C_{12}), e incluso más preferiblemente, un grupo arilalquilo es arilalquilo (C_6-C_{15}), por ejemplo, el resto alcanilo, alquenilo o alquinilo del grupo arilalquilo es alquilo (C_1-C_5) y el resto arilo es arilo (C_6-C_{10}).

“Ariloxilo”, por sí mismo o como parte de otro sustituyente, se refiere a un radical de la fórmula -O-arilo, en la que arilo es tal como se define en el presente documento.

“Arilalquinoxilo”, por sí mismo o como parte de otro sustituyente, se refiere a un radical de la fórmula -O-arilalquilo, en la que arilalquilo es tal como se define en el presente documento.

“Ariloxicarbonilo”, por sí mismo o como parte de otro sustituyente, se refiere a un radical de la fórmula -C(O)-O-arilo, en la que arilo es tal como se define en el presente documento.

“Atropoisómeros” son estereoisómeros que resultan de la rotación impedida alrededor de enlaces sencillos en los que la barrera a la rotación es lo suficientemente alta para permitir el aislamiento de los conformeros (Eliel, E. L.; Wilen, S. H. Stereochemistry of Organic Compounds; Wiley & Sons: Nueva York, 1994; capítulo 14). La atropoisomería es significativa debido a que introduce un elemento de quiralidad en ausencia de átomos estereogénicos. La invención pretende abarcar atropoisómeros.

“Carbamoiilo”, por sí mismo o como parte de otro sustituyente, se refiere a un radical de la fórmula -C(O)NR'R", en la que R' y R" se seleccionan cada uno, independientemente entre sí, del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo y cicloalquilo tal como se definen en el presente documento, o alternativamente, R' y R", tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo de cicloheteroalquilo de 5, 6 ó 7 miembros tal como se define en el presente documento, que puede incluir opcionalmente desde 1 hasta 4 de los mismos o diferentes heteroátomos adicionales seleccionados del grupo que consiste en O, S y N.

“Compuestos de la invención” se refiere a compuestos abarcados por las diversas descripciones y fórmulas estructurales dadas a conocer en el presente documento. Los compuestos de la invención pueden identificarse mediante o bien su estructura química y/o bien su nombre químico. Cuando la estructura química y el nombre químico discrepan, la estructura química determina la identidad del compuesto. Los compuestos de la invención pueden contener uno o más centros quirales y/o dobles enlaces y por tanto pueden existir como estereoisómeros, tales como isómeros de doble enlace (es decir, isómeros geométricos), rotámeros, enantiómeros o diastereómeros. Por consiguiente, cuando no se especifique la estereoquímica en los centros quirales, las estructuras químicas representadas en el presente documento abarcan todas las configuraciones posibles en esos centros quirales incluyendo la forma estereoisoméricamente pura (por ejemplo, geoméricamente pura, enantioméricamente pura o diastereoméricamente pura) y mezclas enantioméricas y estereoisoméricas. Las mezclas enantioméricas y estereoisoméricas pueden resolverse en sus enantiómeros o estereoisómeros componentes usando técnicas de separación o técnicas de síntesis quiral conocidas por el experto en la técnica. Los compuestos de la invención también pueden existir en varias formas tautoméricas incluyendo la forma enólica, la forma ceto y mezclas de las mismas. Por consiguiente, las estructuras químicas representadas en el presente documento abarcan todas las formas tautoméricas posibles de los compuestos ilustrados. Los compuestos de la invención también pueden incluir compuestos marcados isotópicamente en los que uno o más átomos tienen una masa atómica diferente de la masa atómica encontrada convencionalmente en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en los compuestos de la invención incluyen, pero no se limitan a, 2H , 3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F y ^{36}Cl . Los compuestos de la invención pueden existir en formas no solvatadas así como en formas solvatadas, incluyendo formas hidratadas y como N-óxidos. En general, las formas hidratadas, solvatadas y N-óxido están dentro del alcance de la presente invención. Determinados compuestos de la presente invención pueden existir en múltiples formas cristalinas o amorfas. En general, todas las formas físicas son equivalentes para los usos contemplados por la presente invención y se pretende que estén dentro del alcance de la presente invención.

“Cicloalquilo”, por sí mismo o como parte de otro sustituyente, se refiere a un radical alquilo saturado o insaturado cíclico, tal como se define en el presente documento. Cuando se pretende un nivel específico de saturación, se usa la nomenclatura “cicloalcanilo” o “cicloalquenilo”. Los grupos cicloalquilo típicos incluyen, pero no se limitan a, grupos derivados de ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano, ciclohexano, cicloheptano, y similares. Preferiblemente, el grupo cicloalquilo comprende desde 3 hasta 10 átomos de anillo (cicloalquilo C_3-C_{10}) y más preferiblemente desde 3 hasta 7 átomos de anillo (cicloalquilo C_3-C_7).

“Cicloheteroalquilo”, por sí mismo o como parte de otro sustituyente, se refiere a un radical alquilo saturado o

insaturado cíclico en el que uno o más átomos de carbono (y opcionalmente cualquier átomo de hidrógeno asociado) están sustituidos independientemente con los mismos o diferentes heteroátomos. Los heteroátomos típicos para sustituir el/los átomo(s) de carbono incluyen, pero no se limitan a, N, P, O, S, Si, etc. Cuando se pretende un nivel específico de saturación, se usa la nomenclatura "cicloheteroalcanilo" o "cicloheteroalquenilo". Los grupos

5 cicloheteroalquilo típicos incluyen, pero no se limitan a, grupos derivados de epóxidos, azirinas, tiiranos, imidazolidina, morfolina, piperazina, piperidina, pirazolidina, pirrolidona, quinuclidina, y similares. Preferiblemente, el grupo cicloheteroalquilo comprende desde 3 hasta 10 átomos de anillo (cicloheteroalquilo de 3-10 miembros) y más preferiblemente desde 5 hasta 7 átomos de anillo (cicloheteroalquilo de 5-7 miembros).

10 Un grupo cicloheteroalquilo puede sustituirse en un heteroátomo, por ejemplo, un átomo de nitrógeno, con un grupo alquilo inferior. Como ejemplos específicos se incluyen, N-metil-imidazolidinilo, N-metil-morfolinilo, N-metil-piperazinilo, N-metil-piperidinilo, N-metil-pirazolidinilo y N-metil-pirrolidinilo dentro de la definición de "cicloheteroalquilo". Un grupo cicloheteroalquilo puede estar unido al resto de la molécula por medio de un átomo de carbono de anillo o un heteroátomo de anillo.

15 "Dialquilamino" o "monoalquilamino", por sí mismos o como parte de otros sustituyentes, se refiere a radicales de la fórmula -NRR y -NHR, respectivamente, en la que cada R se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo y cicloalquilo, tal como se define en el presente documento. Los ejemplos representativos de grupos dialquilamino incluyen, pero no se limitan a, dimetilamino, metiletilamino, di-(1-metiletil)amino,

20 (ciclohexil)(metil)amino, (ciclohexil)(etil)amino, (ciclohexil)(propil)amino y similares. Los ejemplos representativos de grupos monalquilamino incluyen, pero no se limitan a, metilamino, etilamino, propilamino, isopropilamino, ciclohexilamino, y similares.

"Electronegativo" por sí mismo o como parte de otro sustituyente, se refiere a la tendencia de un sustituyente de atraer electrones de valencia de los átomos vecinales. Los grupos que retiran electrones a modo de ejemplo

25 incluyen, acilo, formilo, sulfonilo, alcoxilo, carboxilato, haloalquilo, cloruro, fluoruro, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometilo, fluorometilo, trifluorometoxilo, difluorometoxilo, fluorometoxilo, MeO, y similares.

"Halógeno" o "halo", por sí mismos o como parte de otro sustituyente, se refieren a un radical fluoro, cloro, bromo y/o

30 yodo.

"Haloalquilo", por sí mismo o como parte de otro sustituyente, se refiere a un grupo alquilo tal como se define en el presente documento en el que uno o más de los átomos de hidrógeno están sustituidos por un grupo halo. Se pretende específicamente que el término "haloalquilo" incluya monohaloalquilos, dihaloalquilos, trihaloalquilos, etc.

35 hasta perhaloalquilos. Los grupos halo que sustituyen un haloalquilo pueden ser iguales, o pueden ser diferentes. Por ejemplo, la expresión "haloalquilo (C₁-C₂)" incluye 1-fluorometilo, 1-fluoro-2-cloroetilo, difluorometilo, trifluorometilo, 1-fluoroetilo, 1,1-difluoroetilo, 1,2-difluoroetilo, 1,1,1-trifluoroetilo, perfluoroetilo, etc.

"Haloalquiloxilo", por sí mismo o como parte de otro sustituyente, se refiere a un grupo de la fórmula -O-haloalquilo, en la que haloalquilo es tal como se define en el presente documento.

40

"Heteroalquilo", "heteroalcanilo", "heteroalquenilo", "heteroalquinilo", "heteroalquildiilo" y "heteroalquileno", por sí mismos o como parte de otros sustituyentes, se refieren a grupos alquilo, alcanilo, alquenilo, alquinilo, alquildiilo y alquileno, respectivamente, en los que uno o más de los átomos de carbono (y opcionalmente cualquier átomo de hidrógeno asociado), están sustituidos cada uno, independientemente entre sí, por los mismos o diferentes heteroátomos o grupos heteroatómicos. Los heteroátomos o grupos heteroatómicos que pueden sustituir los átomos de carbono incluyen, pero no se limitan a, O, S, N, Si, -NH-, -S(O)-, -S(O)₂-, -S(O)NH-, -S(O)₂NH- y similares y combinaciones de los mismos. Los heteroátomos o grupos heteroatómicos pueden ubicarse en cualquier posición interior de los grupos alquilo, alquenilo o alquinilo. Los ejemplos de tales grupos heteroalquilo, heteroalcanilo,

45 heteroalquenilo y/o heteroalquinilo incluyen -CH₂-CH₂-O-CH₃, -CH₂-CH₂-NH-CH₃, -CH₂-CH₂-N(CH₃)-CH₃, -CH₂-S-CH₂, -CH₃, -CH₂-CH₂-S(O)-CH₃, -CH₂-CH₂-S(O)₂-CH₃, -CH=CH-O-CH₃, -CH₂-CH=N-O-CH₃ y -CH₂-CH₂-O-C=CH. Para los grupos heteroalquildiilo y heteroalquileno, el heteroátomo o grupo heteroatómico también puede ocupar uno o los dos extremos terminales de la cadena. Para tales grupos, no está implicada la orientación del grupo.

50

"Heteroarilo", por sí mismo o como parte de otro sustituyente, se refiere a un radical monovalente heteroaromático derivado mediante la eliminación de un átomo de hidrógeno de un único átomo de un sistema de anillos heteroaromático original, tal como se define en el presente documento. Los grupos heteroarilo típicos incluyen, pero no se limitan a, grupos derivados de acridina, $\square$ -carbolina, cromano, cromeno, cinolina, furano, imidazol, indazol, indol, indolina, indolizina, isobenzofurano, isocromeno, isoindol, isoindolina, isoquinolina, isotiazol, isoxazol, naftiridina, oxadiazol, oxazol, pirimidina, fenantridina, fenantrolina, fenazina, ftalazina, pteridina, purina, pirano,

60 pirazina, pirazol, piridazina, piridina, pirimidina, pirrol, pirrolizina, quinazolina, quinolina, quinolizina, quinoxalina, tetrazol, tiadiazol, tiazol, tiofeno, triazol, xanteno, y similares. El grupo heteroarilo comprende desde 5 hasta 20 átomos de anillo (heteroarilo de 5-20 miembros), preferiblemente desde 5 hasta 10 átomos de anillo (heteroarilo de 5-10 miembros). Los grupos heteroarilo preferidos son los derivados de furano, tiofeno, pirrol, benzotiofeno,

65 benzofurano, bencimidazol, indol, piridina, pirazol, quinolina, imidazol, oxazol, isoxazol y pirazina.

“Heteroarilalquilo” por sí mismo o como parte de otro sustituyente se refiere a un grupo alquilo acíclico en el que uno de los átomos de hidrógeno unidos a un átomo de carbono, normalmente un átomo de carbono terminal o sp^3 , está sustituido con un grupo heteroarilo. Cuando se pretenden restos alquilo específicos, se usa la nomenclatura heteroarilalcanilo, heteroarilalquenilo y/o heteroarilalquinilo. En realizaciones preferidas, el grupo heteroarilalquilo es un heteroarilalquilo de 6-21 miembros, por ejemplo, el resto alcanilo, alquenilo o alquinilo del heteroarilalquilo es alquilo (C_1-C_6) y el resto heteroarilo es un heteroarilo de 5-15 miembros. En realizaciones particularmente preferidas, el heteroarilalquilo es un heteroarilalquilo de 6-13 miembros, por ejemplo, el resto alcanilo, alquenilo o alquinilo es alquilo (C_1-C_3) y el resto heteroarilo es un heteroarilo de 5-10 miembros.

“Sistema de anillos aromático original” se refiere a un sistema de anillos insaturado cíclico o policíclico que tiene un sistema de electrones π conjugados. Específicamente incluidos dentro de la definición de “sistema de anillos aromático original” están 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, tal como, por ejemplo, fluoreno, indano, indeno, fenaleno, etc. Los sistemas de anillos aromáticos originales típicos incluyen, pero no se limitan a, aceantrileno, acenaftileno, acefenantrileno, antraceno, azuleno, benceno, crisen, coroneno, fluoranteno, fluoreno, hexaceno, hexafeno, hexaleno, as-indaceno, s-indaceno, indano, indeno, naftaleno, octaceno, octafeno, octaleno, ovaleno, penta-2,4-dieno, pentaceno, pentaleno, pentafeno, perileno, fenaleno, fenantreno, piceno, pleiaden, pireno, pirantreno, rubiceno, trifenileno, trinaftaleno y similares.

“Sistema de anillos heteroaromático original” se refiere a un sistema de anillos aromático original en el que uno o más átomos de carbono (y opcionalmente cualquier átomo de hidrógeno asociado) están sustituidos cada uno independientemente por los mismos o diferentes heteroátomos. Los heteroátomos típicos para sustituir los átomos de carbono incluyen, pero no se limitan a, N, P, O, S, Si, etc. Específicamente incluidos dentro de la definición de “sistema de anillos heteroaromático original” están 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, benzodioxano, benzofurano, cromano, cromeno, indol, indolina, xanteno, etc. Los sistemas de anillos heteroaromáticos originales típicos incluyen, pero no se limitan a, arsindol, carbazol, $\square$ -carbolina, cromano, cromeno, cinolina, furano, imidazol, indazol, indol, indolina, indolizina, isobenzofurano, isocromeno, isoindol, isoindolina, isoquinolina, isotiazol, isoxazol, naftiridina, oxadiazol, oxazol, perimidina, fenantridina, fenantrolina, fenazina, ftalazina, pteridina, purina, pirano, pirazina, pirazol, piridazina, piridina, pirimidina, pirrol, pirrolizina, quinazolina, quinolina, quinolizina, quinoxalina, tetrazol, tiadiazol, tiazol, tiofeno, triazol, xanteno y similares.

“Sal farmacéuticamente aceptable” se refiere a una sal de un compuesto de la invención que está preparada con contraiones, que se entiende en la técnica que es aceptable de manera general para usos farmacéuticos y que presenta la actividad farmacológica deseada del compuesto original. Tales sales incluyen: (1) sales de adición de ácido, formadas con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, y similares; o formadas con ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido propiónico, ácido hexanoico, ácido ciclopentanopropiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido láctico, ácido malónico, ácido succínico, ácido málico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido 3-(4-hidroxibenzoil)benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 1,2-etano-disulfónico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido 4-clorobencenosulfónico, ácido 2-naftalenosulfónico, ácido 4-toluenosulfónico, ácido canforsulfónico, ácido 4-metilbencilo[2.2.2]-oct-2-eno-1-carboxílico, ácido glucoheptónico, ácido 3-fenilpropiónico, ácido trimetilacético, ácido butilacético terciario, ácido laurilsulfónico, ácido glucónico, ácido glutámico, ácido hidroxinaftoico, ácido salicílico, ácido esteárico, ácido mucónico y similares; o (2) sales formadas cuando un protón ácido presente en el compuesto original está sustituido por un ión metálico, por ejemplo, un ion de metal alcalino, un ion alcalino térreo, o un ion de aluminio; o están coordinados con una base orgánica tal como etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, N-metilglucamina, morfina, piperidina, dimetilamina, dietilamina y similares. También se incluyen sales de aminoácidos tales como arginatos y similares, y sales de ácidos orgánicos como ácidos glucurónico o galacturónico y similares (véase, por ejemplo, Berge *et al.*, 1977, J. Pharm. Sci. 66:1-19).

“Vehículo farmacéuticamente aceptable” se refiere a un diluyente, adyuvante, excipiente o portador con el que se administra un compuesto de la invención.

“Grupo protector” se refiere a un grupo de átomos que, cuando están unidos a un grupo funcional reactivo en una molécula, enmascaran, reducen o impiden la reactividad del grupo funcional. Normalmente, un grupo protector puede eliminarse selectivamente según se desee durante el transcurso de una síntesis. Pueden encontrarse ejemplos de grupos protectores en Greene y Wuts, *Protective Groups in Organic Chemistry*, 3ª ed., 1999, John Wiley & Sons, NY y Harrison *et al.*, *Compendium of Synthetic Organic Methods*, vol. 1-8, 1971-1996, John Wiley & Sons, NY. Los grupos protectores de amino representativos incluyen, pero no se limitan a, formilo, acetilo, trifluoroacetilo, bencilo, benciloxicarbonilo (“CBZ”), terc-butoxicarbonilo (“Boc”), trimetilsililo (“TMS”), 2-trimetilsilil-etanosulfonilo (“SES”), tritilo y grupos de tritilo sustituido, alloxycarbonilo, 9-fluorenilmetiloxicarbonilo (“Fmoc”), nitro-veratriloxicarbonilo (“NVOC”) y similares. Los grupos protectores de hidroxilo representativos incluyen, pero no se limitan a, aquellos en los que el grupo hidroxilo está o bien acilado (por ejemplo, ésteres metílicos y etílicos, grupos acetato o propionato o ésteres glicólicos) o bien alquilado tal como éteres de bencilo y tritilo, así como éteres de alquilo, éteres de tetrahidropirani, éteres de trialkilsililo (por ejemplo, grupos TMS o TIPPS) y éteres de alilo.

“**Profármaco**” se refiere a un derivado de un compuesto activo (fármaco) que experimenta una transformación en condiciones de uso, tal como dentro del cuerpo, para liberar un fármaco activo. Los profármacos son frecuentemente, pero no necesariamente, farmacológicamente inactivos hasta que se convierten en el fármaco activo. Los profármacos se obtienen normalmente enmascarando un grupo funcional en el fármaco que se cree que se requiere en parte para la actividad con un progrupo (definido a continuación) para formar un prorresto o “progrupo” que experimenta una transformación, tal como escisión, en las condiciones de uso especificadas para liberar el grupo funcional, y por tanto el fármaco activo. La escisión del prorresto puede producirse espontáneamente, tal como mediante una reacción de hidrólisis, o puede estar catalizada o inducida por otro agente, tal como por una enzima, por la luz, por ácido o por un cambio de o exposición a un parámetro físico o ambiental, tal como un cambio de temperatura, o combinación de los mismos. El agente puede ser endógeno en las condiciones de uso, tal como una enzima presente en las células a las que se administra el profármaco o las condiciones ácidas del estómago o puede administrarse de manera exógena.

En la técnica se conoce bien una amplia variedad de progrupos adecuados para enmascarar grupos funcionales en compuestos activos para proporcionar profármacos. Por ejemplo, un grupo funcional hidroxilo puede enmascararse como un prorresto sulfonato, éster o carbonato, que puede hidrolizarse *in vitro* para proporcionar el grupo hidroxilo. Un grupo funcional amino puede enmascararse como un prorresto amida, imina, fosfinilo, fosfonilo, fosforilo o sulfenilo, que puede hidrolizarse *in vivo* para proporcionar el grupo amino. Un grupo carboxilo puede enmascararse como un prorresto éster (incluyendo ésteres y tioésteres silícicos), amida o hidrazida, que puede hidrolizarse *in vivo* para proporcionar el grupo carboxilo. Otros ejemplos específicos de progrupos adecuados y sus prorrestos respectivos resultarán evidentes para los expertos en la técnica.

“**Progrupo**” se refiere a un tipo de grupo protector que, cuando se usa para enmascarar un grupo funcional dentro de un fármaco activo, convierte el fármaco en un profármaco. Los progrupos están unidos normalmente al grupo funcional del fármaco por medio de enlaces que pueden escindirse en las condiciones de uso especificadas.

“**Sustituido**”, cuando se usa para modificar un grupo o radical especificado, significa que uno o más átomos de hidrógeno del grupo o radical especificado están sustituidos cada uno, independientemente entre sí, por los mismos o diferentes sustituyentes. Los grupos sustituyentes para sustituir átomos de carbono saturados en el grupo o radical especificado son $-R^a$, halo, $-O^-$, $=O$, $-OR^b$, $-SR^b$, $-S^-$, $=S$, $-NR^cR^c=NR^b$, $=N-OR^b$, trihalometilo, $-CF_3$, $-CN$, $-OCN$, $-SCN$, $-NO$, $-NO_2$, $=N_2$, $-N_3$, $-S(O)_2R^b$, $-S(O)_2O^-$, $-(CH_2)_{0-4}S(O)_2OR^b$, $-OS(O)_2R^b$, $-OS(O)_2O^-$, $-OS(O)_2OR^b$, $-P(O)(O^-)_2$, $-P(O)(OR^b)(O^-)$, $-P(O)(OR^b)(OR^b)$, $-C(O)R^b$, $-C(S)R^b$, $-C(NR^b)R^b$, $-C(O)O^-$, $-C(O)OR^b$, $-C(S)OR^b$, $-C(O)NR^cR^c$, $-C(NR^b)NR^cR^c$, $-OC(O)R^b$, $-OC(S)R^b$, $-OC(O)O^-$, $-OC(O)OR^b$, $-OC(S)OR^b$, $-NR^bC(O)R^b$, $-NR^bC(S)R^b$, $-NR^bC(O)O^-$, $-NR^bC(O)OR^b$, $-NR^bC(S)OR^b$, $-NR^bC(O)NR^cR^c$, $-NR^bC(NR^b)R^b$ y $-NR^bC(NR^b)NR^cR^c$, en los que R^a se selecciona del grupo que consiste en alquilo, cicloalquilo, heteroalquilo, cicloheteroalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo y heteroarilalquilo; cada R^b es independientemente hidrógeno o R^a , y cada R^c es independientemente R^b o alternativamente, los dos R^c se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un cicloheteroalquilo de 5, 6 ó 7 miembros que puede incluir opcionalmente desde 1 hasta 4 de los mismos o diferentes heteroátomos adicionales seleccionados del grupo que consiste en O, N y S. Como ejemplos específicos, se pretende que $-NR^cR^c$ incluya $-NH_2$, NH -alquilo, N -pirrolidinilo y N -morfolinilo.

De manera similar, los grupos sustituyentes para sustituir átomos de carbono insaturados en el grupo o radical especificado son $-R^a$, halo, $-O^-$, $-OR^b$, $-SR^b$, $-S^-$, $-NR^cR^c$, trihalometilo, $-CF_3$, $-CN$, $-OCN$, $-SCN$, $-NO$, $-NO_2$, $-N_3$, $-S(O)_2R^b$, $-S(O)_2O^-$, $-S(O)_2OR^b$, $-OS(O)_2R^b$, $-OS(O)_2O^-$, $-OS(O)_2OR^b$, $-P(O)(O^-)_2$, $-P(O)(OR^b)(O^-)$, $-P(O)(OR^b)(OR^b)$, $-C(O)R^b$, $-C(S)R^b$, $-C(NR^b)R^b$, $-C(O)O^-$, $-C(O)OR^b$, $-C(S)OR^b$, $-C(O)NR^cR^c$, $-C(NR^b)NR^cR^c$, $-OC(O)R^b$, $-OC(S)R^b$, $-OC(O)O^-$, $-OC(O)OR^b$, $-OC(S)OR^b$, $-NR^bC(O)R^b$, $-NR^bC(S)R^b$, $-NR^bC(O)O^-$, $-NR^bC(O)OR^b$, $-NR^bC(S)OR^b$, $-NR^bC(O)NR^cR^c$, $-NR^bC(NR^b)R^b$ y $-NR^bC(NR^b)NR^cR^c$, en los que R^a , R^b y R^c son tal como se definieron anteriormente.

Los grupos sustituyentes para sustituir átomos de nitrógeno en grupos heteroalquilo y cicloheteroalquilo son $-R^a$, $-O^-$, $-OR^b$, $-SR^b$, $-S^-$, $-NR^cR^c$, trihalometilo, $-CF_3$, $-CN$, $-NO$, $-NO_2$, $-S(O)_2R^b$, $-S(O)_2O^-$, $-S(O)_2OR^b$, $-OS(O)_2R^b$, $-OS(O)_2O^-$, $-OS(O)_2OR^b$, $-P(O)(O^-)_2$, $-P(O)(OR^b)(O^-)$, $-P(O)(OR^b)(OR^b)$, $-C(O)R^b$, $-C(S)R^b$, $-C(NR^b)R^b$, $-C(O)OR^b$, $-C(S)OR^b$, $-C(O)NR^cR^c$, $-C(NR^b)NR^cR^c$, $-OC(O)R^b$, $-OC(S)R^b$, $-OC(O)O^-$, $-OC(S)OR^b$, $-NR^bC(O)R^b$, $-NR^bC(S)R^b$, $-NR^bC(O)OR^b$, $-NR^bC(S)OR^b$, $-NR^bC(O)NR^cR^c$, $-NR^bC(NR^b)R^b$ y $-NR^bC(NR^b)NR^cR^c$, en los que R^a , R^b y R^c son tal como se definieron anteriormente.

Los grupos sustituyentes de las listas anteriores útiles para sustituir otros grupos o átomos especificados resultarán evidentes para los expertos en la técnica.

“**Cinasa Syk**” se refiere a la proteína tirosina cinasa del bazo (citoplasmática) no receptora de 72 kDa bien conocida expresada en células B y otras células hematopoyéticas. La cinasa Syk incluye dos dominios de homología 2 con Src (SH2) de consenso en tándem que se unen a motivos de activación basados en tirosina inmunorreceptora fosforilada (“ITAM”), un dominio “ligador” y un dominio catalítico (para una revisión de la estructura y función de la cinasa Syk véase Sada *et al.*, 2001, J. Biochem. (Tokyo) 130:177-186); véase también Turner *et al.*, 2000, Immunology Today 21:148-154). La cinasa Syk se ha estudiado extensamente como un efector de la señalización de receptor de células B (BCR) (Turner *et al.*, 2000, citado anteriormente). La cinasa Syk también es crítica para la

fosforilación de tirosina de múltiples proteínas que regulan importantes rutas que conducen desde inmunorreceptores, tales como Ca^{2+} movilización y desgranulación y cascadas de proteína cinasa (MAPK) activadas por mitógeno. La cinasa Syk también desempeña un papel crítico en la señalización de integrinas en neutrófilos (véase, *por ejemplo*, Mocsai *et al.* 2002, *Immunity* 16:547-558).

Tal como se usa en el presente documento, la cinasa Syk incluye cinasas de cualquier especie de animal, incluyendo pero sin limitarse a, *homo sapiens*, simios, bovinos, porcinos, roedores, etc., que se reconoce que pertenecen a la familia de Syk. Se incluyen específicamente isoformas, variantes de corte y empalme, variantes alélicas, mutantes, tanto que se producen en la naturaleza como artificiales. Las secuencias de aminoácidos de tales cinasas Syk se conocen bien y están disponibles de GENBANK. Los ejemplos específicos de ARNm que codifica para diferentes isoformas de cinasa Syk humana pueden encontrarse en el n.º de registro de GENBANK gi|21361552|ref|NM_003177.2|, gi|496899|emb|Z29630.1|HSSYKPTK[496899] y gi|15030258|gb|BC011399.1|BC011399[15030258].

Tal como se usa en el presente documento, el término “sujeto” abarca mamíferos y no mamíferos. Los ejemplos de mamíferos incluyen, pero no se limitan a, cualquier miembro de la clase de mamíferos: seres humanos, primates no humanos tales como chimpancés, y otras especies de simios y de monos; animales de granja tales como ganado, caballos, ovejas, cabras, cerdos; animales domésticos tales como conejos, perros y gatos; animales de laboratorio incluyendo roedores, tales como ratas, ratones y cobayas, y similares. Los ejemplos de no mamíferos incluyen, pero no se limitan a, pájaros, peces, y similares. El término no indica una edad o un género particular.

Tal como se usa en el presente documento, los términos “tratar” o “tratamiento” se usan de manera intercambiable y se pretende que indiquen un aplazamiento del desarrollo de una enfermedad y/o una reducción en la gravedad de tales síntomas que se desarrollarán o se espera que se desarrollen, en donde la enfermedad está asociada con el funcionamiento de una cinasa. Los términos incluyen además mejorar los síntomas existentes, prevenir síntomas adicionales, y mejorar o prevenir las causas metabólicas subyacentes de los síntomas.

Los compuestos de la presente invención pueden usarse para inhibir o reducir la actividad de cinasas. En estos contextos, inhibición y reducción de la actividad de cinasas se refiere a un nivel inferior de la actividad medida en relación con un experimento de control en el que las células o los sujetos no están tratados con el compuesto de prueba. En aspectos particulares, la inhibición o reducción en la actividad medida es al menos una inhibición o reducción del 10%. Un experto en la técnica apreciará que la inhibición o reducción de la actividad medida de al menos el 20%, el 50%, el 75%, el 90% o el 100%, o cualquier número intermedio, puede preferirse para aplicaciones particulares.

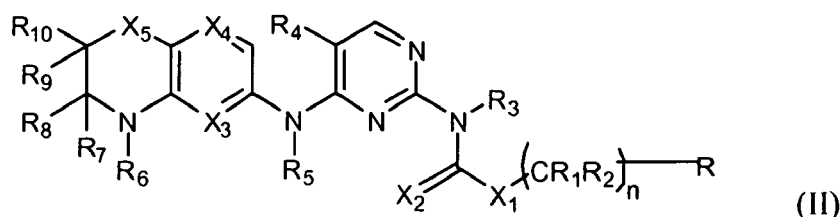
Los compuestos

Tal como se describe en el sumario, la presente descripción proporciona profármacos de compuestos de 2,4-pirimidindiamina biológicamente activos, tal como se definen en la fórmula (II). Diversos compuestos de 2,4-pirimidindiamina se describen en la solicitud estadounidense con n.º de serie 10/355.543 presentada el 31 de enero de 2003 (documento US 2004/0029902A1), la solicitud internacional con n.º de serie PCT/US03/03022 presentada el 31 de enero de 2003 (documento WO 03/063794), la solicitud estadounidense con n.º de serie 10/631.029 presentada el 29 de julio de 2003, la solicitud internacional con n.º de serie PCT/US03/24087 (documento WO 2004/014382), la solicitud estadounidense con n.º de serie 10/903.263 presentada el 30 de julio de 2004 (documento US 2005/0234049) y la solicitud internacional con n.º de serie PCT/US2004/24716 (documento WO 2005/016893). Los profármacos de compuestos de pirimidin-2,4-diamina tal como se definen en la fórmula (II) son de interés particular, ya que estos compuestos inhiben cinasas, tal como inhibiendo cascadas de señalización del receptor de Fc anterior así como cinasa Syk y cascadas de señalización dependientes de cinasa Syk. Los profármacos definidos en la fórmula (II) incluyen tales compuestos de 2,4-pirimidindiamina activos en los que el grupo amina en la posición 2 del grupo pirimidina está enmascarado con un progrupo $-(\text{C}=\text{X}_2)\text{X}_1-\text{X}(\text{CR}_1\text{R}_2)_n\text{R}$ que se metaboliza *in vivo* por medio del producto intermedio hidroxilo, tio- o amino-metilamina correspondiente para proporcionar el fármaco de 2,4-pirimidindiamina activo.

La naturaleza del progrupo puede variar, y dependerá de, entre otros factores, la solubilidad en agua deseada del profármaco, su modo de administración pretendido y/o su mecanismo o sitio de metabolismo pretendido con el compuesto de 2,4-pirimidindiamina activo. La identidad del grupo R_3 también puede seleccionarse como para conferir al profármaco características deseables. Por ejemplo, pueden usarse grupos lipófilos para disminuir la solubilidad en agua y pueden usarse grupos hidrófilos para aumentar la solubilidad en agua. De esta manera, pueden obtenerse profármacos adaptados específicamente para los modos de administración seleccionados. El grupo R_3 también puede diseñarse para que confiera al profármaco otras propiedades, tales como, por ejemplo, absorción intestinal pasiva mejorada, absorción intestinal mediada por transporte mejorada, protección frente al metabolismo rápido (profármacos de liberación lenta), administración selectiva de tejido, enriquecimiento pasivo en tejidos diana, transportadores específicos de direccionamiento, etc. Los grupos R_3 que pueden conferir a profármacos estas características se conocen bien, y se describen, por ejemplo, en Etmayer *et al.* (2004) *J. Med. Chem.* 47: 2393-2404. Los diversos grupos R_3 descritos en estas referencias pueden utilizarse en los profármacos descritos en el presente documento.

La idoneidad de cualquier progrupo particular para un modo de administración deseado puede confirmarse en ensayos bioquímicos. Por ejemplo, si va a administrarse un profármaco mediante inyección en un tejido u órgano particular, y se conocen las identidades de las diversas enzimas expresadas en el tejido u órgano, puede someterse a prueba el profármaco particular para determinar su metabolismo en ensayos bioquímicos con la(s) enzima(s) aislada(s). Alternativamente, puede someterse a prueba el profármaco particular para determinar su metabolismo con respecto al compuesto de 2,4-pirimidindiamina activo con extractos de tejido y/u órgano. Usar extractos de tejido y/u órgano puede ser particularmente conveniente cuando la(s) identidad(es) de las enzimas expresadas en los tejidos u órganos diana son desconocidas, o en casos en los que las enzimas aisladas no están disponibles de manera conveniente. Los expertos en la técnica serán capaces de seleccionar fácilmente progrupos que tienen propiedades metabólicas (tales como cinética) adecuadas para aplicaciones particulares usando tales pruebas *in vitro*. Los profármacos específicos también podrían someterse a prueba para determinar el metabolismo adecuado en modelos animales *in vitro*.

La presente invención proporciona compuestos de fórmula (II)



o sal del mismo, en la que R₃ es arilo o heteroarilo, cada uno opcionalmente sustituido;

X₃ y X₄ se seleccionan independientemente de CH o N;

X₅ se selecciona del grupo que consiste en CR₁₂R₁₃, O, S, SO, SO₂ y NR₁₄ en los que R₁₂ y R₁₃ se seleccionan independientemente de H, OH, alquilo inferior o juntos forman un grupo oxo;

R₄ se selecciona del grupo que consiste en -NO₂, halo, -CN, haloalquilo, alcoxilo, carboxilato y -OCF₃;

R₅ y R₆ se seleccionan independientemente de H, alquilo inferior, cicloalquilo o arilo;

R₁₄ es H o alquilo inferior;

X₁ se selecciona del grupo que consiste en O, S y NR₁₁ en el que R₁₁ es H o alquilo inferior;

X₂ es O o S;

R₁ y R₂ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en H, OH, -OR₁₁, NR₁₅R₁₅, halo, alquilo inferior, -C(O)O-alquilo, -C(O)OH, -OP(=O)(OR₁₁)₂, -OC(=O)OR₁₁, -OC(=O)R₁₁, cicloalquilo, arilo y heteroarilo o juntos forman un oxo, en los que cada R₁₅ se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, alquilo, prenilo, alilo, -C(O)O-alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, alcarilo y alk-heteroarilo, o dos de R₁₅ se combinan para formar un cicloheteroalquilo opcionalmente sustituido;

R se selecciona del grupo que consiste en alquilo lineal o ramificado, saturado o insaturado, alilo, cicloalquilo, cicloheteroalquilo, arilo, heteroarilo, prenilalcarilo y heteroarilalquilo

n es un número entero de desde 0 hasta 10;

R₇, R₈, R₉ y R₁₀ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, halógeno, -OH, alquilo inferior, cicloalquilo, arilo y heteroarilo o en los que R₇ y R₈, o R₉ y R₁₀ juntos forman un grupo oxo,

en los que

alquilo se refiere a un radical hidrocarbonado monovalente C₁-C₁₅ saturado o insaturado, ramificado, de cadena lineal o cíclico;

alquilo inferior se refiere a un alquilo C₁-C₆

arilo se refiere a un sistema de anillos C₆-C₂₀ monovalente aromático insaturado cíclico o policíclico que tiene un sistema de electrones π conjugados, en el que cada anillo en un arilo policíclico condensado está saturado o insaturado siempre que al menos un anillo sea aromático;

heteroarilo se refiere a un radical aromático monovalente de 5-20 miembros en el que uno o más carbonos están sustituidos independientemente por los mismos o diferentes heteroátomos seleccionados de N, P, O y S, en el que cada anillo en un heteroarilo policíclico condensado está saturado o insaturado siempre que al menos un anillo sea aromático,

y en los que

sustituyentes opcionales en átomos de carbono saturados se seleccionan de $_R^a$, halo, $-O^-$, $=O$, $-OR^b$, $-SR^b$, $-S^-$, $=S$, $-NR^cR^c$, $=NR^b$, $=N-OR^b$, trihalometilo, $-CF_3$, $-CN$, $-OCN$, $-SCN$, $-NO$, $-NO_2$, $=N_2$, $-N_3$, $-S(O)_2R^b$, $-S(O)_2O^-$, $-(CH_2)_0-4S(O)_2OR^b$, $-OS(O)_2R^b$, $-OS(O)_2O^-$, $-OS(O)_2OR^b$, $-P(O)(O)_2$, $-P(O)(OR^b)(O^-)$, $-P(O)(OR^b)(OR^b)$, $-C(O)R^b$, $-C(S)R^b$, $-C(NR^b)R^b$, $-C(O)O^-$, $-C(O)OR^b$, $-C(S)OR^b$, $-C(O)NR^cR^c$, $-C(NR^b)NR^cR^c$, $-OC(O)R^b$, $-OC(S)R^b$, $-OC(O)O^-OC(O)OR^b$, $-OC(S)OR^b$, $-NR^bC(O)R^b$, $-NR^bC(S)R^b$, $-NR^bC(O)O^-$, $-NR^bC(O)OR^b$, $-NR^bC(S)OR^b$, $-NR^bC(O)NR^cR^c$, $-NR^bC(NR^b)R^b$ y $-NR^bC(NR^b)NR^cR^c$, en los que

sustituyentes opcionales en átomos de carbono insaturados se seleccionan de R^a , halo, $-O^-$, $-OR^b$, SR^b , $-S^-$, $-NR^cR^c$, trihalometilo, $-CF_3$, $-CN$, $-OCN$, $-SCN$, $-NO$, $-NO_2$, $-N_3$, $-S(O)_2R^b$, $-S(O)_2O^-$, $-S(O)_2OR^b$, $-OS(O)_2R^b$, $-OS(O)_2O^-$, $-OS(O)_2OR^b$, $-P(O)(O)_2$, $-P(O)(OR^b)(O^-)$, $-P(O)(OR^b)(OR^b)$, $-C(O)R^b$, $-C(S)R^b$, $-C(NR^b)R^b$, $-C(O)O^-$, $-C(O)OR^b$, $-C(S)OR^b$, $-C(O)NR^cR^c$, $-C(NR^b)NR^cR^c$, $-OC(O)R^b$, $-OC(S)R^b$, $-OC(O)O^-$, $-OC(O)OR^b$, $-OC(S)OR^b$, $-NR^bC(O)R^b$, $-NR^bC(S)R^b$, $-NR^bC(O)O^-$, $-NR^bC(O)OR^b$, $-NR^bC(S)OR^b$, $-NR^bC(O)NR^cR^c$, $-NR^bC(NR^b)R^b$ y $-NR^bC(NR^b)NR^cR^c$,

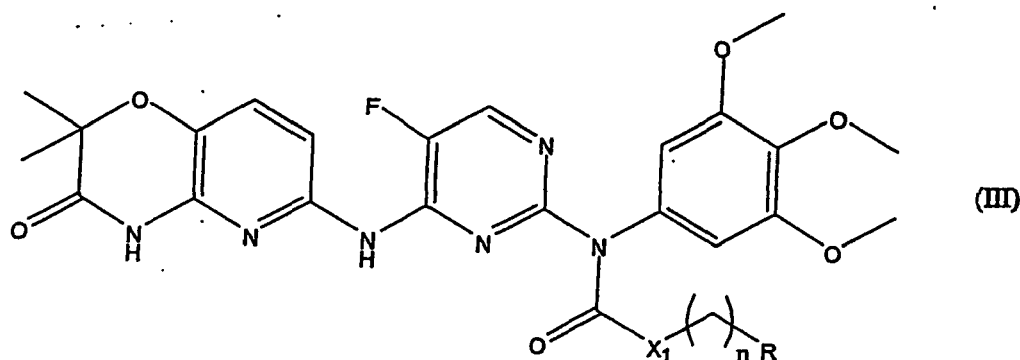
sustituyentes opcionales en átomos de nitrógeno en grupos heteroalquilo y cicloheteroalquilo se seleccionan de $_R^a$, $-O^-$, $-OR^b$, $-SR^b$, $-S^-$, $-NR^cR^c$, trihalometilo, $-CF_3$, $-CN$, $-NO$, $-NO_2$, $-S(O)_2R^b$, $-S(O)_2O^-$, $-S(O)_2OR^b$, $-OS(O)_2R^b$, $-OS(O)_2O^-$, $-OS(O)_2OR^b$, $-P(O)(O)_2$, $-P(O)(OR^b)(O^-)$, $-P(O)(OR^b)(OR^b)$, $-C(O)R^b$, $-C(S)R^b$, $-C(NR^b)R^b$, $-C(O)OR^b$, $-C(S)OR^b$, $-C(O)NR^cR^c$, $-C(NR^b)NR^cR^c$, $-OC(O)R^b$, $-OC(S)R^b$, $-OC(O)OR^b$, $-OC(S)OR^b$, $-NR^bC(O)R^b$, $-NR^bC(S)R^b$, $-NR^bC(O)OR^b$, $-NR^bC(S)OR^b$, $-NR^bC(O)NR^cR^c$, $-NR^bC(NR^b)R^b$ y $-NR^bC(NR^b)NR^cR^c$,

R^a se selecciona del grupo que consiste en alquilo, cicloalquilo, heteroalquilo, cicloheteroalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo y heteroarilalquilo;

cada R^b es independientemente hidrógeno o R^a ; y

cada R^c es independientemente R^b o alternatively, los R^c se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un cicloheteroalquilo de 5, 6 ó 7 miembros que puede incluir opcionalmente desde 1 hasta 4 de los mismos o diferentes heteroátomos adicionales seleccionados del grupo que consiste en O, N y S.

En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (III):



en la que X_1 es O o NR_{11} ; R se selecciona del grupo que consiste en alquilo lineal o ramificado, saturado o insaturado, alilo, cicloalquilo, cicloheteroalquilo, arilo y heteroarilo; y n es un número entero entre 0 y 10. Por tanto, por ejemplo, R puede ser morfolina, 1-metilpiperidina, piperazina, 4-(ácido 3-propano-1-sulfónico)piperazin-1-ilo, dimetilamino, triptamina, N-terc-butilacetilriptamina, fosfato, metilfosfato, dimetilfosfato, fosfonato, y similares. Los profármacos a modo de ejemplo se describen en los ejemplos 1-10 y en la figura 1.

En los ejemplos 1-10, (también tal como se representa en los esquemas 1-3) se produce un cloruro de carbamoilo que entonces se usa para preparar profármacos de la invención. Además, tal como se representa en la figura 1, los productos intermedios de carbamato de haloalquilo, por ejemplo pero sin limitarse a producto intermedio 10 en el que el carbamato está en el nitrógeno N2, pueden prepararse en diversas posiciones en la 2,4-pirimidindiamina y convertirse adicionalmente en profármacos de la invención. Por ejemplo, pueden hacerse reaccionar carbamatos de éter de clorometilo con iminas, como piridina, para preparar profármacos de sal de piridinio, 11. En otro ejemplo, pueden hacerse reaccionar carbamatos de éter de clorometilo con alcoholes o alcóxidos para preparar profármacos de acetal-carbamato, 12. En otro ejemplo, pueden hacerse reaccionar carbamatos de éter de clorometilo con sales

de fosfonato de plata para preparar profármacos de fosfato-acetal-carbamato mixtos, 13. En otro ejemplo, pueden hacerse reaccionar carbamatos de éter de clorometilo con sales de carboxilato para preparar profármacos de éster-acetal-carbamato, 14.

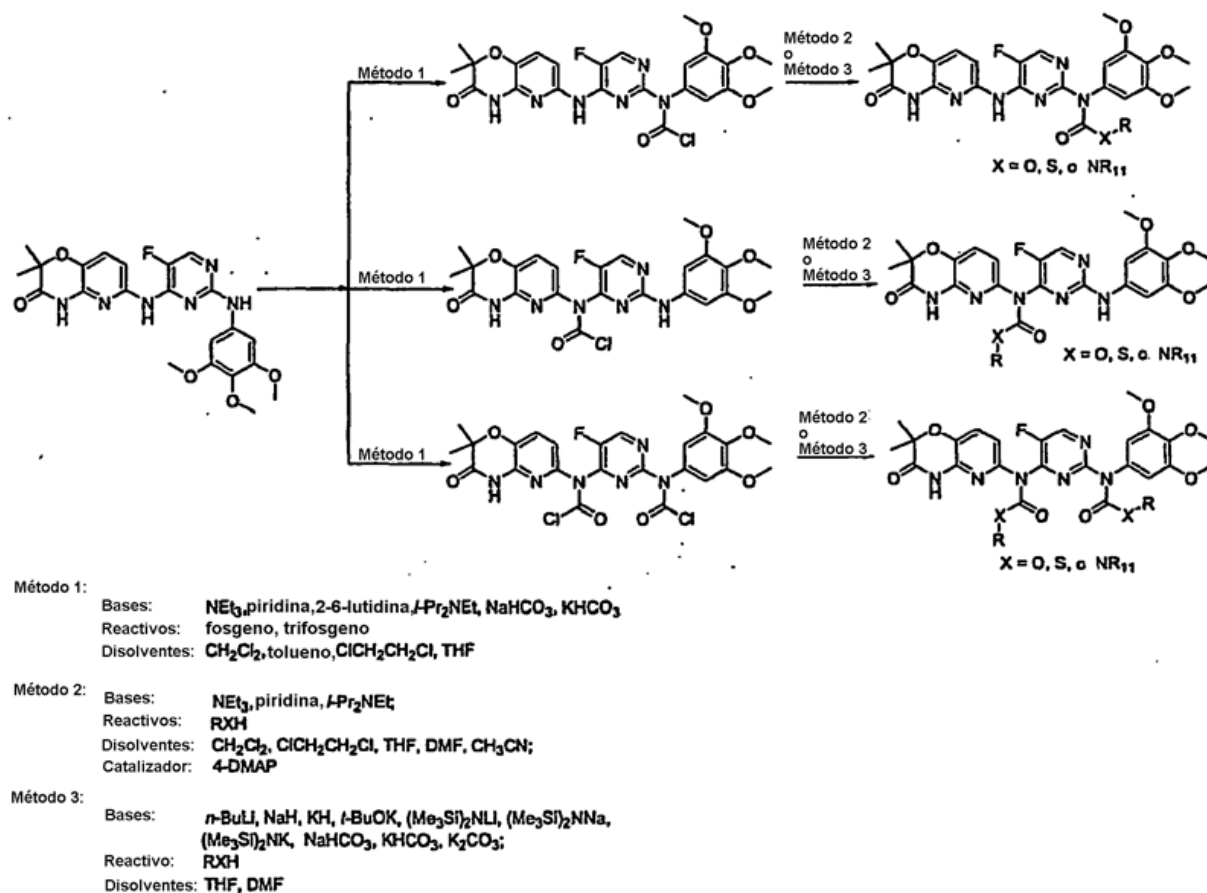
Los expertos en la técnica apreciarán que los compuestos de la invención descritos en el presente documento pueden incluir grupos funcionales que pueden enmascarse con progrupos para crear profármacos. Tales profármacos son habitualmente, pero no necesariamente, farmacológicamente inactivos hasta que se convierten en su forma de fármaco activa. En la técnica se conocen muchos progrupos adecuados para enmascarar tales grupos funcionales para proporcionar prorrestos que pueden escindirse en las condiciones de uso deseadas.

Métodos de síntesis

Los compuestos de la invención comprenden isoxazoloantronas, tal como se describió anteriormente. Los compuestos pueden obtenerse de fuentes comerciales, tales como Aldrich Chemical Co. (Milwaukee, Wis.), Sigma Chemical Co. (St. Louis, Mo.) o Maybridge (Cornwall, Inglaterra), o los compuestos pueden sintetizarse. Los compuestos de la presente invención, y otros compuestos relacionados que tienen diferentes sustituyentes identificados mediante cualquier de los métodos descritos anteriormente pueden sintetizarse usando técnicas y materiales conocidos por los expertos en la técnica, tal como se describe, por ejemplo, en March, *ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY* 4ª ed., (Wiley 1992); Carey y Sundberg, *ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY* 3ª ed., vol. A y B (Plenum 1992) y Green y Wuts, *PROTECTIVE GROUPS IN ORGANIC SYNTHESIS* 2ª ed. (Wiley 1991). Los materiales de partida útiles para preparar los compuestos de la invención y productos intermedios de los mismos están disponibles comercialmente o pueden prepararse mediante métodos de síntesis bien conocidos (véase, por ejemplo, Harrison *et al.*, "Compendium of Synthetic Organic Methods", vol. 1-8 (John Wiley y Sons, 1971-1996); "Beilstein Handbook of Organic Chemistry," Beilstein Institute of Organic Chemistry, Frankfurt, Alemania; Feiser *et al.*, "Reagents for Organic Synthesis," volúmenes 1-21, Wiley Interscience; Trost *et al.*, "Comprehensive Organic Synthesis," Pergamon Press, 1991; "Theilheimer's Synthetic Methods of Organic Chemistry," volúmenes 1-45, Karger, 1991; March, "Advanced Organic Chemistry," Wiley Interscience, 1991; Larock "Comprehensive Organic Transformations," VCH Publishers, 1989; Paquette, "Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis," 3ª edición, John Wiley & Sons, 1995). Otros métodos para la síntesis de los compuestos descritos en el presente documento y/o materiales de partida o bien se describen en la técnica o bien resultarán fácilmente evidentes para el experto en la técnica. Pueden encontrarse alternativas a los reactivos y/o grupos protectores en las referencias proporcionadas anteriormente y en otros compendios bien conocidos por el experto en la técnica. Puede encontrarse orientación para seleccionar grupos protectores adecuados, por ejemplo, en Greene & Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", Wiley Interscience, 1999. Por consiguiente, la estrategia y los métodos de síntesis presentados en el presente documento son ilustrativos en vez de exhaustivos.

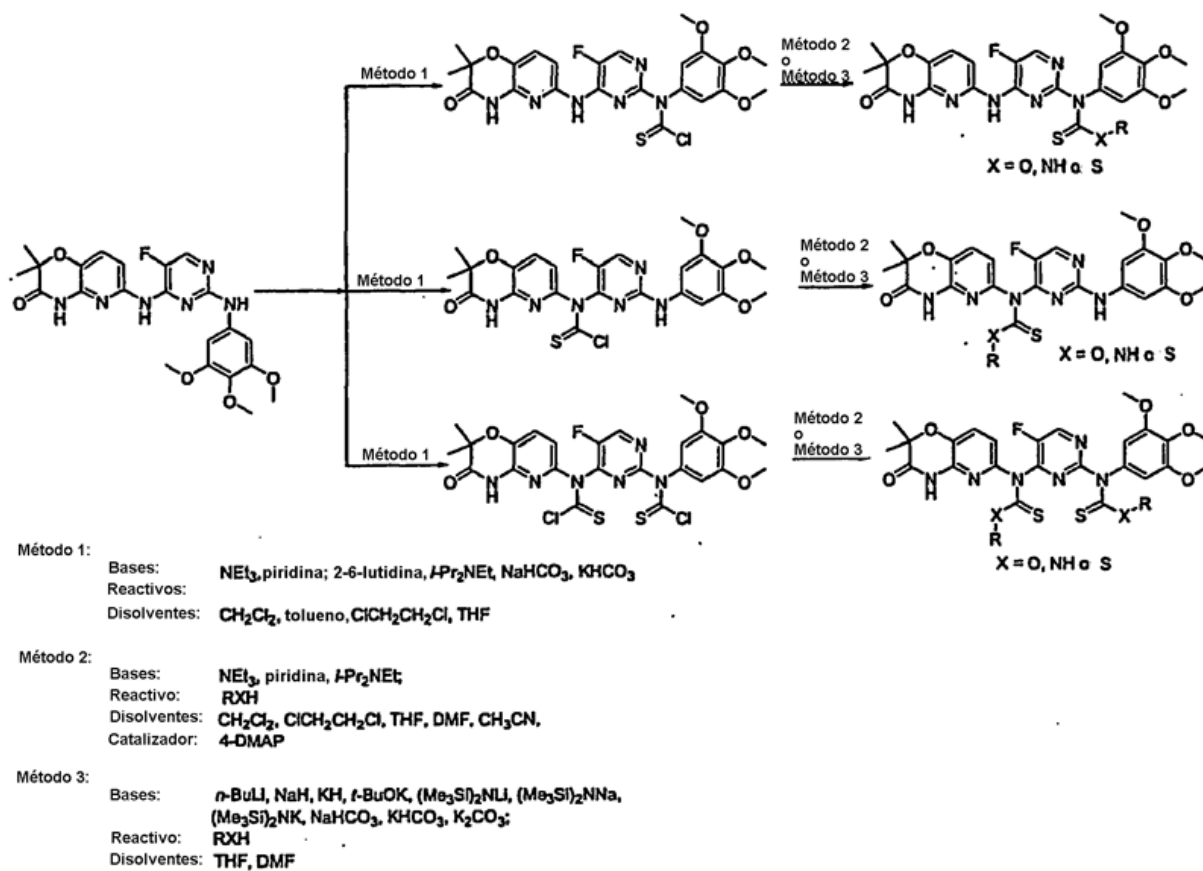
Los compuestos y productos intermedios descritos en el presente documento pueden sintetizarse por medio de una variedad de diferentes rutas sintéticas usando materiales de partida disponibles comercialmente y/o materiales de partida preparados mediante métodos de síntesis convencionales. Pueden encontrarse métodos a modo de ejemplo adecuados que pueden usarse de manera rutinaria y/o adaptarse para sintetizar compuestos de 2,4-pirimidindiamina activos en la patente estadounidense n.º 5.958.935, la solicitud estadounidense con n.º de serie 10/355.543 presentada el 31 de enero de 2003 (documento US 2004/0029902A1), la solicitud internacional con n.º de serie PCT/US03/03022 presentada el 31 de enero de 2003 (documento WO 03/063794), la solicitud estadounidense con n.º de serie 10/631.029 presentada el 29 de julio de 2003, la solicitud internacional con n.º de serie PCT/US03/24087 (documento WO 2004/014382), la solicitud estadounidense con n.º de serie 10/903.263 presentada el 30 de julio de 2004 (documento US 2005/0234049) y la solicitud internacional con n.º de serie PCT/US2004/24716 (documento WO 2005/0168). Estos compuestos de 2,4-pirimidindiamina activos pueden usarse como materiales de partida para sintetizar los profármacos.

Pueden sintetizarse compuestos que tienen enlaces carbamato, tiocarbamato o urea usando las reacciones mostradas en el esquema 1 a continuación:



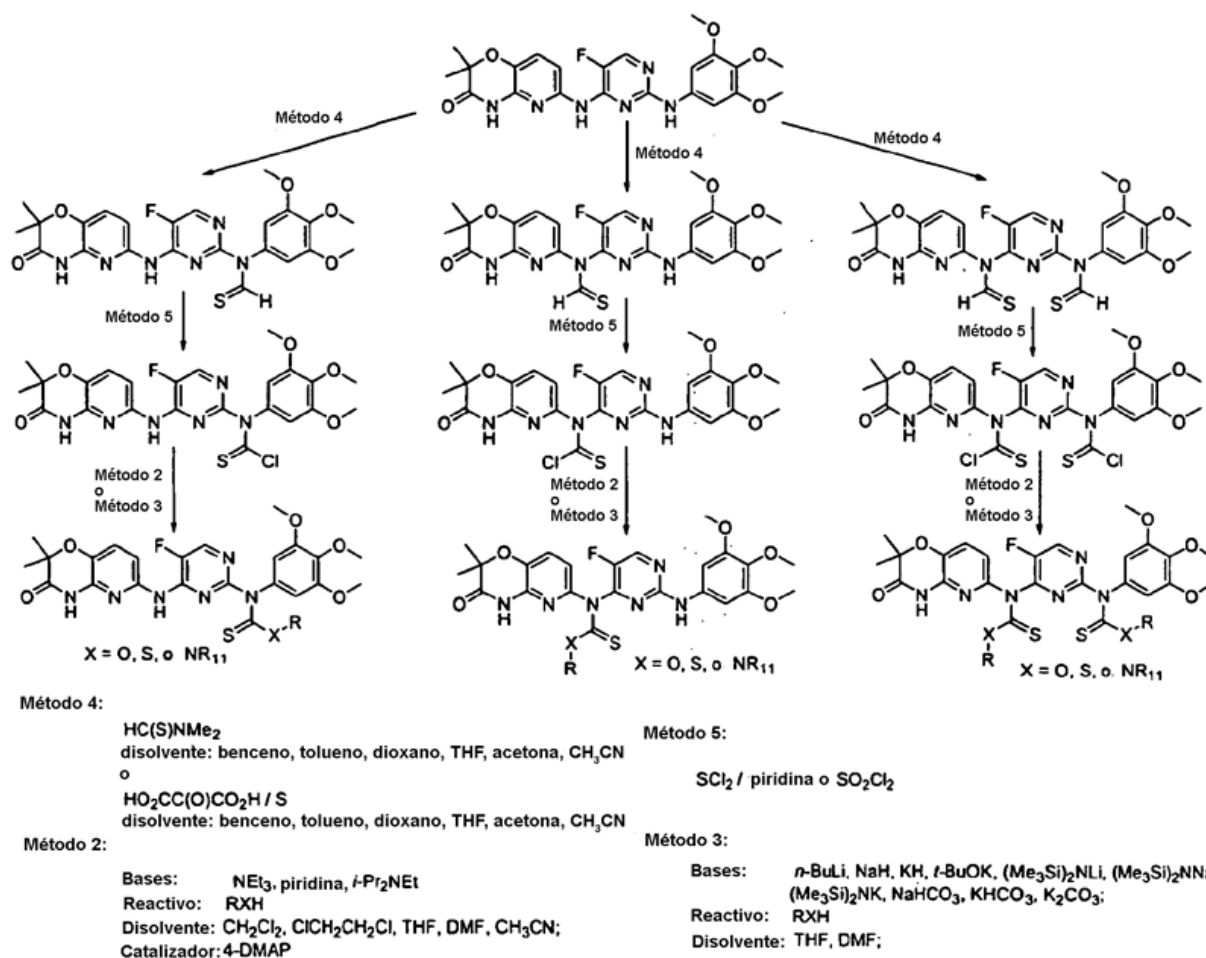
Esquema 1.

Pueden sintetizarse compuestos que tienen uniones tiocarbamato, ditiocarbamato o tiourea usando las reacciones mostradas en el esquema 2 a continuación:



Esquema 2.

Se muestran métodos alternativos para la síntesis de compuestos que tienen uniones tiocarbamato, ditiocarbamato o tiourea en el esquema 3 a continuación:



Esquema 3.

Los procedimientos descritos en el presente documento para sintetizar los compuestos de la invención pueden incluir una o más etapas de protección y desprotección (por ejemplo, la formación y eliminación de grupos acetal). Además, los procedimientos sintéticos dados a conocer a continuación pueden incluir diversas purificaciones, tales como cromatografía en columna, cromatografía ultrarrápida, cromatografía en capa fina (CCF), recristalización, destilación, cromatografía de líquidos de alta resolución (HPLC) y similares. Además, pueden usarse también diversas técnicas bien conocidas en las técnicas químicas para la identificación y cuantificación de productos de reacción químicos, tales como resonancia magnética nuclear de protón y carbono-13 (^1H - y ^{13}C -RMN), espectroscopía infrarroja y ultravioleta (IR y UV), cristalografía de rayos X, análisis elemental (EA), HPLC y espectroscopía de masas (MS). Se conocen bien en las técnicas químicas métodos de protección y desprotección, purificación e identificación y cuantificación.

Indicaciones

Los compuestos de la presente invención son útiles para, pero sin limitarse a, la prevención o el tratamiento de cáncer y enfermedades relacionadas. Los compuestos de la invención tienen actividad inhibidora de cinasas, tal como actividad inhibidora de cinasa Syk, actividad inhibidora de cinasa Src, actividad inhibidora de IGF-1R, y similares. Los compuestos de la invención son útiles en terapia como agentes antineoplásicos.

Se describen en detalle ensayos *in vitro* y celulares adecuados para confirmar la actividad de un compuesto de 2,4-pirimidindiamina particular en la solicitud estadounidense con n.º de serie 10/355.543 presentada el 31 de enero de 2003 (US2004/0029902A1), la solicitud internacional con n.º de serie PCT/US03/03022 presentada el 31 de enero de 2003 (documento WO 03/063794), la solicitud estadounidense con n.º de serie 10/631.029 presentada el 29 de julio de 2003, la solicitud internacional con n.º de serie PCT/US03/24087 (documento WO 2004/014382), la solicitud estadounidense con n.º de serie 10/903.263 presentada el 30 de julio de 2004 (documento US 2005/0234049) y la solicitud internacional con n.º de serie PCT/US2004/24716 (documento WO 2005/016893).

La capacidad de un profármaco particular para metabolizarse en un compuesto de 2,4-pirimidindiamina activo en las condiciones de uso deseadas puede confirmarse en ensayos *in vitro* y/o *in vivo*, tal como se describió anteriormente.

Los compuestos de la invención pueden ser útiles para el tratamiento de neoplasia incluyendo cáncer y metástasis, incluyendo, pero sin limitarse a: carcinoma tal como cáncer de la vejiga, de mama, de colon, de riñón, de hígado, de pulmón (incluyendo cáncer de pulmón de células pequeñas), de esófago, de vesícula biliar, de ovario, de páncreas, de estómago, de cuello uterino, de tiroides, de próstata y de piel (incluyendo carcinoma de células escamosas); tumores hematopoyéticos de linaje linfóide (incluyendo leucemia, leucemia linfocítica aguda, leucemia linfoblástica aguda, linfoma de células B, linfoma de células T, linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, linfoma de células pilosas y linfoma de Burkett); tumores hematopoyéticos de linaje mieloide (incluyendo leucemias mielógenas aguda y crónica, síndrome mielodisplásico y leucemia promielocítica); tumores de origen mesenquimatoso (incluyendo fibrosarcoma y rhabdomyosarcoma, y otros sarcomas, por ejemplo de tejido blando y hueso); tumores del sistema nervioso central y periférico (incluyendo astrocitoma, neuroblastoma, glioma y schwannomas); y otros tumores (incluyendo melanoma, seminoma, teratocarcinoma, osteosarcoma, xerodermia pigmentosa, queratoacantoma, cáncer folicular de tiroides y sarcoma de Kaposi). Los compuestos de la presente invención también son útiles en el tratamiento de indicaciones relacionadas con cáncer tales como tumores sólidos, sarcomas (especialmente sarcoma de Ewing y osteosarcoma), retinoblastoma, rhabdomyosarcomas, neuroblastoma, tumores malignos hematopoyéticos, incluyendo leucemia y linfoma, efusiones pericárdicas o pleurales inducidas por tumores y ascitis maligna.

Los compuestos de la presente invención también pueden ser útiles para promover la apoptosis.

Los compuestos de esta invención también pueden actuar como inhibidores de otras proteínas cinasas, por ejemplo ErbB, KDR, CDK-2, LCK, CDK-5, IKK, JNK3, y por tanto ser eficaces en el tratamiento de enfermedades asociadas con otras proteínas cinasas.

Además de ser útiles para el tratamiento de seres humanos, estos compuestos son también útiles para el tratamiento veterinario de animales de compañía, animales exóticos y animales de granja, incluyendo mamíferos, roedores, y similares. Animales más preferidos incluyen caballos, perros y gatos. Tal como se usa en el presente documento, los compuestos de la presente invención incluyen los derivados farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Usos y administración

Los compuestos de la invención y/o las composiciones de los mismos son útiles en el tratamiento y/o la prevención enfermedades en animales y seres humanos provocadas por cinasas. Cuando se usan en este contexto, los compuestos pueden ser para su administración *per se*, pero se formulan normalmente para su administración en forma de una composición farmacéutica. La composición exacta dependerá de, entre otras cosas, el método de administración y resultará evidente para los expertos en la técnica. Se describen una amplia variedad de composiciones farmacéuticas adecuadas, por ejemplo, en Remington's Pharmaceutical Sciences, 20ª ed., 2001).

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

Las formulaciones adecuadas para administración oral pueden consistir en (a) disoluciones líquidas, tales como una cantidad eficaz del compuesto activo suspendido en diluyentes, tales como agua, solución salina o PEG 400; (b) cápsulas, sobres o comprimidos, que contienen cada uno una cantidad predeterminada del principio activo, como líquidos, sólidos, gránulos o gelatina; (c) suspensiones en un líquido apropiado; y (d) emulsiones adecuadas. Las formas de comprimido pueden incluir uno o más de lactosa, sacarosa, manitol, sorbitol, fosfatos de calcio, almidón de maíz, almidón de patata, celulosa microcristalina, gelatina, dióxido de silicio coloidal, talco, estearato de magnesio, ácido esteárico y otros excipientes, colorantes, cargas, aglutinantes, diluyentes, agentes de tamponamiento, agentes humectantes, conservantes, agentes aromatizantes, colorantes, agentes disgregantes y portadores farmacéuticamente compatibles. Las formas de pastilla para chupar pueden comprender el principio activo en un aroma, por ejemplo, sacarosa, así como pastillas que comprenden el principio activo en una base inerte, tal como gelatina y glicerina o emulsiones, geles y similares de sacarosa y goma arábiga que contienen, además del principio activo, portadores conocidos en la técnica.

El compuesto de elección, solo o en combinación con otros componentes adecuados, puede prepararse en formulaciones de aerosol (es decir, pueden "nebulizarse") para administrarse por medio de inhalación. Las formulaciones de aerosol pueden colocarse en propelentes aceptables presurizados, tales como diclorodifluorometano, propano, nitrógeno, y similares.

Las formulaciones adecuadas para administración rectal incluyen, por ejemplo, supositorios, que consisten en el ácido nucleico envasado con una base de supositorio. Las bases de supositorio adecuadas incluyen hidrocarburos de parafina o triglicéridos sintéticos o naturales. Además, también es posible usar cápsulas rectales de gelatina que consisten en una combinación del compuesto de elección con una base, incluyendo, por ejemplo, triglicéridos

líquidos, polietilenglicoles e hidrocarburos de parafina.

Las formulaciones adecuadas para administración parenteral, tal como, por ejemplo, por las vías intraarticular (en las articulaciones), intravenosa, intramuscular, intradérmica, intraperitoneal y subcutánea, incluyen disoluciones de inyección estériles acuosas y no acuosas, isotónicas, que pueden contener antioxidantes, tampones, bacteriostáticos y solutos que hacen que la formulación sea isotónica con la sangre del receptor previsto, y suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden incluir agentes de suspensión, solubilizantes, agentes espesantes, estabilizadores y conservantes. En la práctica de esta invención, pueden administrarse composiciones, por ejemplo, mediante infusión intravenosa, por vía oral, por vía tópica, por vía intraperitoneal, por vía intravesical o por vía intratecal. Administración parenteral, administración oral, administración subcutánea y administración intravenosa son los métodos de administración preferidos. Un ejemplo específico de una formulación de disolución adecuada puede comprender desde aproximadamente 0,5-100 mg/ml de compuesto y aproximadamente 1000 mg/ml de propilenglicol en agua. Otro ejemplo específico de una formulación de disolución adecuada puede comprender desde aproximadamente 0,5-100 mg/ml de compuesto y desde aproximadamente 800-1000 mg/ml de polietilenglicol 400 (PEG 400) en agua.

Un ejemplo específico de una formulación de suspensión adecuada puede incluir desde aproximadamente 0,5-30 mg/ml de compuesto y uno o más excipientes seleccionados del grupo que consiste en: aproximadamente 200 mg/ml de etanol, aproximadamente 1000 mg/ml de aceite vegetal (por ejemplo, aceite de maíz), aproximadamente 600-1000 mg/ml de zumo de frutas (por ejemplo, zumo de uva), aproximadamente 400-860 mg/ml de leche, aproximadamente 0,1 mg/ml de carboximetilcelulosa (o celulosa microcristalina), aproximadamente 0,5 mg/ml de alcohol bencílico (o una combinación de alcohol bencílico y cloruro de benzalconio) y tampón aproximadamente 40-50 mM, pH 7 (por ejemplo, tampón fosfato, tampón acetato o tampón citrato o, alternativamente puede usarse dextrosa al 5% en lugar del tampón) en agua.

Un ejemplo específico de una formulación de suspensión de liposomas adecuada puede comprender desde aproximadamente 0,5-30 mg/ml de compuesto, aproximadamente 100-200 mg/ml de lecitina (u otro fosfolípido o mezcla de fosfolípidos) y de manera opcional aproximadamente 5 mg/ml de colesterol en agua.

Las formulaciones de compuestos pueden presentarse en recipientes sellados de dosis unitaria o de múltiples dosis, tales como ampollas y viales. Pueden prepararse disoluciones y suspensiones para inyección a partir de comprimidos, gránulos y polvos estériles de la clase anteriormente descrita.

La preparación farmacéutica es preferiblemente en forma farmacéutica unitaria. En tal forma la preparación se subdivide en dosis unitarias que contienen cantidades apropiadas del componente activo. La forma farmacéutica unitaria puede ser una preparación envasada, conteniendo el envase cantidades diferenciadas de la preparación, tales como polvos, cápsulas y comprimidos envasados en viales o ampollas. Además, la forma farmacéutica unitaria puede ser una cápsula, un comprimido, un sello, o una pastilla para chupar por sí misma, o puede ser el número apropiado de cualquiera de estos en forma envasada. Si se desea, la composición puede contener también otros agentes terapéuticos compatibles, comentados en más detalle, a continuación.

Cuando son para uso terapéutico, los compuestos de la invención son para su administración a pacientes a niveles de dosificación adecuados para lograr beneficio terapéutico. Por beneficio terapéutico quiere decirse que la administración del compuesto conduce a un efecto beneficioso en el paciente a lo largo del tiempo.

Pueden determinarse dosificaciones iniciales para su administración a seres humanos a partir de ensayos *in vitro* o modelos animales. Por ejemplo, puede formularse una dosificación inicial para lograr una concentración en suero que incluye la CI_{50} del compuesto particular que está administrándose, tal como se mide en un ensayo *in vitro*. Alternativamente, una dosificación inicial para seres humanos puede basarse en dosificaciones que se encuentran que son eficaces en modelos animales de la enfermedad. Como ejemplo, la dosificación inicial puede estar en el intervalo de aproximadamente 0,01 mg/kg/día a aproximadamente 200 mg/kg/día, o también puede usarse de aproximadamente 0,1 mg/kg/día a aproximadamente 100 mg/kg/día, o de aproximadamente 1 mg/kg/día a aproximadamente 50 mg/kg/día, o de aproximadamente 10 mg/kg/día a aproximadamente 50 mg/kg/día. Sin embargo, las dosificaciones pueden variarse dependiendo de los requisitos del paciente, la gravedad del estado que está tratándose y el compuesto que está empleándose. El tamaño de la dosis también se determinará por la existencia, la naturaleza y el grado de cualquier efecto secundario que acompañe a la administración de un compuesto particular en un paciente particular. La determinación de la dosificación apropiada para una situación particular está dentro de la experiencia del profesional sanitario. Generalmente, los compuestos de la invención son para su uso en tratamiento que se inicia con dosificaciones más pequeñas que son inferiores a la dosis óptima del compuesto. Después de eso, la dosificación se aumenta mediante pequeños incrementos hasta que se alcanza el efecto óptimo en las circunstancias. Por comodidad, la dosificación diaria total puede dividirse y administrarse en porciones durante el día, si se desea.

Terapia de combinación

En determinadas realizaciones de la presente invención, los compuestos de la invención y/o las composiciones de

los mismos pueden ser para su uso en terapia de combinación con al menos otro agente terapéutico. Un compuesto de la invención y/o composición del mismo y el agente terapéutico pueden actuar de manera aditiva o, más preferiblemente, de manera sinérgica.

- 5 Aunque los compuestos de la invención pueden ser para su administración como el único agente farmacéutico activo, también pueden ser para su uso en combinación con uno o más compuestos de la invención u otros agentes. Cuando se administran como una combinación, los agentes terapéuticos pueden formularse como composiciones separadas que se administran al mismo tiempo o secuencialmente a diferentes tiempos, o los agentes terapéuticos pueden administrarse como una única composición.

10 La administración conjunta de un compuesto de la presente invención y otro agente farmacéutico pretende abarcar la administración de cada agente de una manera secuencial en un régimen que proporcionará efectos beneficiosos de la combinación de fármacos, y también pretende abarcar la administración conjunta de estos agentes de una manera sustancialmente simultánea, tal como en una única cápsula que tiene una razón fija de estos agentes activos o en múltiples cápsulas separadas para cada agente.

15 Específicamente, la administración de compuestos de la presente invención puede ser conjuntamente con terapias adicionales conocidas por los expertos en la técnica en la prevención o el tratamiento de neoplasia, tal como con radioterapia o con agentes citostáticos o citotóxicos.

20 Si se formula como una dosis fija, tales productos de combinación emplean los compuestos de esta invención dentro de los intervalos de dosificación aceptados. Los compuestos de fórmulas I, II o III también pueden administrarse secuencialmente con agentes citotóxicos o anticancerígenos conocidos cuando es inapropiada una formulación de combinación. La invención no está limitada en la secuencia de administración; los compuestos de fórmula I pueden administrarse o bien antes o bien después de la administración del agente citotóxico o anticancerígeno conocido.

25 Hay grandes números de agentes antineoplásicos disponibles en uso comercial, en evaluación clínica y en desarrollo preclínico, que se seleccionarían para el tratamiento de neoplasia mediante quimioterapia farmacológica de combinación. Tales agentes antineoplásicos se encuentran dentro de varias categorías principales, concretamente, agentes de tipo antibiótico, agentes alquilantes, agentes antimetabolitos, agentes hormonales, agentes inmunológicos, agentes de tipo interferón y una categoría de agentes misceláneos.

30 En un aspecto, los compuestos de la invención pueden administrarse conjuntamente con agentes antineoplásicos inhibidores de timidilato sintasa/de tipo antimetabolito. Pueden seleccionarse agentes antineoplásicos antimetabolitos adecuados de pero sin limitarse a el grupo que consiste en 5-FU-fibrinógeno, ácido acantifólico, aminotiadiazol, brequinar sódico, carmofur, Ciba-Geigy CGP-30694, ciclopentilcitosina, fosfato-estearato de citarabina, dezaguanina, didesoxicitidina, didesoxiguanosina, didox, doxifluridina, fazarabina, floxuridina, isopropilpirrolizina, metotrexato, uricitina, y similares.

35 En otro aspecto, los compuestos de la invención pueden administrarse conjuntamente con agentes antineoplásicos de tipo alquilante. Pueden seleccionarse agentes antineoplásicos de tipo alquilante adecuados de pero sin limitarse a el grupo que consiste en altretamina, anaxirona, bestrabucilo, budotitano, carboplatino, carmustina, clorambucilo, cisplatino, ciclofosfamida, diplatino citostático, elmustina, fotemustina, tauromustina, temozolomida, teroxirona, tetraplatino, trimelamol, y similares.

40 En un aspecto, los compuestos de la invención pueden administrarse conjuntamente con agentes antineoplásicos de tipo antibiótico. Pueden seleccionarse agentes antineoplásicos de tipo antibiótico adecuados de pero sin limitarse a el grupo que consiste en aclarubicina, actinomicina D, actinoplanona, antraciclina, sulfato de bleomicina, briostatina-1, caliqueamicina, cromoximicina, dactinomicina, daunorubicina, doxorubicina, doxorubicina-fibrinógeno, erbastatina, esorubicina, glidobactina, herbimicina, idarubicina, iludinas, oxalisina, oxaunomicina, esparsomicina, trazina, zorubicina, y similares.

45 En un aspecto, los compuestos de la invención pueden administrarse conjuntamente con otros agentes antineoplásicos, incluyendo agentes que interaccionan con la tubulina, inhibidores de topoisomerasa II, inhibidores de topoisomerasa I y agentes hormonales, seleccionados de pero sin limitarse a el grupo que consiste en a-caroteno, a-difluorometil-arginina, acitretina, amonafida, ankinomicina, antineoplaston A5, asparaginasa, Avarol, bromofosfamida, caracemida, claviridenona, citocalasina B, citarabina, citocitina, dacarbazina, paclitaxel, Efamol porfirina, espirogermanio, taxol, taliblastina, sulfato de vinblastina, y similares.

50 La invención se refiere a inhibidores de enzimas que catalizan la transferencia de fosforilo y/o que se unen a nucleótidos de ATP/GTP, a composiciones que comprenden los inhibidores y a métodos *in vitro* de uso de los inhibidores y las composiciones de inhibidores. Los inhibidores y las composiciones que los comprenden son útiles para tratar o modular una enfermedad en la que pueden estar implicadas fosforil transferasas, incluyendo cinasas, síntomas de tal enfermedad, o el efecto de otros acontecimientos fisiológicos mediados por fosforil transferasas, incluyendo cinasas. También se dan a conocer métodos de preparación de los compuestos inhibidores y métodos para tratar enfermedades en las que está implicada una o más actividades fosforil transferasa, incluyendo cinasa.

Alternativamente, los presentes compuestos también pueden usarse en terapias conjuntas con otros agentes antineoplásicos, tales como otros inhibidores de cinasas incluyendo inhibidores de p38 e inhibidores de CDK, inhibidores de TNF, inhibidores de metaloproteasas de la matriz (MMP), inhibidores de EGFR tales como Iressa, inhibidores de KDR, inhibidores de COX-2 incluyendo celecoxib, rofecoxib, parecoxib, valdecoxib y etoricoxib, AINE, miméticos de SOD o inhibidores de $\alpha\beta 3$.

Aún como otro ejemplo específico, los compuestos de la invención y/o las composiciones de los mismos pueden administrarse en combinación con tanto ribovirina como un interferón.

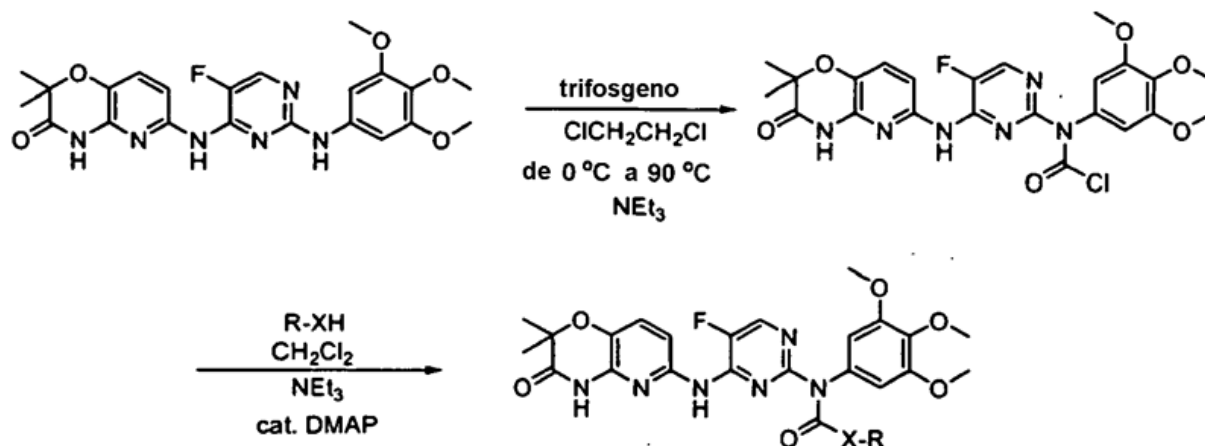
Ejemplos

Los siguientes ejemplos se proporcionan a modo de ilustración sólo y no a modo de limitación. Los expertos en la técnica reconocerán fácilmente una variedad de parámetros no críticos que podrían cambiarse o modificarse para producir resultados esencialmente similares.

Los ejemplos se ofrecen sólo con fines ilustrativos, y no pretenden limitar el alcance de la presente invención de ningún modo. Se han hecho esfuerzos para garantizar la precisión con respecto a los números usados (por ejemplo, cantidades, temperaturas, etc.), pero por supuesto debe permitirse algo de error experimental y desviación.

Ejemplo 1

Síntesis de N2-clorocarbonil-N4-(2,2-dimetil-3-oxo-4H-5-pirido[1,4]oxazin-6-il)-5-fluoro-N2-(3,4,5-trimetoxifenil)-2,4-pirimidindiamina



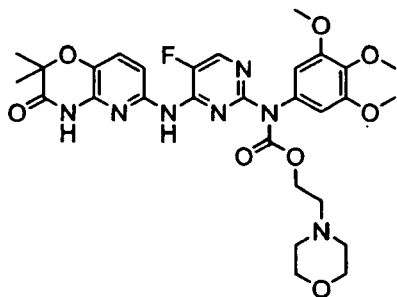
A una mezcla con agitación de color amarillo pálido de N4-(2,2-dimetil-3-oxo-4H-5-pirido[1,4]oxazin-6-il)-5-fluoro-N2-(3,4,5-trimetoxifenil)-2,4-pirimidindiamina (2,5 g, 5,31 mmol) y trifosgeno (1,67 g, 5,62 mmol) en dicloroetano (20 ml) a 0°C, se le añadió gota a gota NEt_3 (1,08 g, 1,5 ml, 10,76 mmol) en dicloroetano (10 ml) bajo atmósfera de nitrógeno durante 10 min. Se permitió que la mezcla de reacción de color naranja se agitase durante 15 min a 0°C seguido por reflujo a 90°C durante la noche. Se enfrió la mezcla de reacción de color naranja tostado heterogénea hasta temperatura ambiente. Se diluyó la mezcla de reacción con EtOAc (75 ml). Se filtró el sólido de color blanco precipitado formado. Se recogió el sólido de color blanco, se trató con agua, se filtró y se secó para proporcionar N2-clorocarbonil-N4-(2,2-dimetil-3-oxo-4H-5-pirido[1,4]oxazin-6-il)-5-fluoro-N2-(3,4,5-trimetoxifenil)-2,4-pirimidindiamina (1,75 g, 61%). ^1H -RMN (DMSO-d_6): δ 11,08 (s, 1H), 9,97 (s, 1H), 8,44 (d, 1H, $J = 3,2$ Hz), 7,35 (d, 1H, $J = 8,5$ Hz), 7,24 (d, 1H, $J = 8,5$ Hz), 6,77 (s, 1H), 3,72 (s, 6H), 3,66 (s, 3H), 1,40 (s, 6H). CL/EM: tiempo de ret.: 12,53 min; pureza: 95%; EM (m/e): 534 (MH^+).

Procedimiento general para la preparación de carbamatos y tiocarbamatos:

Se disolvió N2-clorocarbonil-N4-(2,2-dimetil-3-oxo-4H-5-pirido[1,4]oxazin-6-il)-5-fluoro-N2-(3,4,5-trimetoxifenil)-2,4-pirimidindiamina (1 eq.) preparada en el ejemplo 1 en CH_2Cl_2 seco (4,8 ml/mmol), alcohol (para carbamatos) o tiol (para tiocarbamatos) (2 eq.), se añadieron sucesivamente NEt_3 (7 eq.) y DMAP (0,1 eq.) bajo atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente. Se permitió que el contenido se agitase a temperatura ambiente y se monitorizó el progreso de la reacción mediante CL/EM. Se concentró la mezcla de reacción tras el consumo del cloruro de carbamoilo. Se trató el concentrado bruto con NaHCO_3 ac. y se filtró el sólido resultante precipitado, se lavó con agua, se secó y se purificó mediante o bien cromatografía en columna de gel de sílice o bien HPLC preparativa.

Ejemplo 2

Síntesis de N4-(2,2-dimetil-3-oxo-4H-5-pirido[1,4]oxazin-6-il)-5-fluoro-N2-[[2-(morfolin-4-il)etoxi]carbonil]-N2-(3,4,5-trimetoxifenil)-2,4-pirimidindiamina



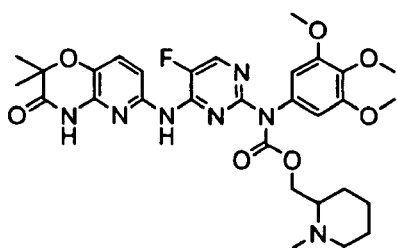
5

Se preparó N4-(2,2-dimetil-3-oxo-4H-5-pirido[1,4]oxazin-6-il)-5-fluoro-N2-[[2-(morfolin-4-il)etoxi]carbonil]-N2-(3,4,5-trimetoxifenil)-2,4-pirimidindiamina a partir de 4-(2-hidroxietil)morfolina y N2-clorocarbonil-N4-(2,2-dimetil-3-oxo-4H-5-pirido[1,4]oxazin-6-il)-5-fluoro-N2-(3,4,5-trimetoxifenil)-2,4-pirimidindiamina. Se purificó el sólido bruto, obtenido tras la concentración de la mezcla de reacción seguido por tratamiento con NaHCO₃ ac., mediante cromatografía en columna de gel de sílice tratado con NEt₃. ¹H-RMN (CDCl₃): δ 10,32 (s, 2H), 8,89 (s, 1H), 8,18 (d, 1H, J = 2,9 Hz), 7,49 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,06 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 6,52 (s, 2H), 4,29 (m, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,74 (s, 6H), 3,57 (m, 4H), 2,56 (m, 2H), 2,33 (m, 4H), 1,48 (s, 6H). CL/EM: tiempo de ret.: 8,30 min; pureza: 92%; EM (m/e): 628 (MH⁺).

10

15 Ejemplo 3

Síntesis de 4-(2,2-dimetil-3-oxo-4H-5-pirido[1,4]oxazin-6-il)-5-fluoro-N2-[[1-metil-piperidin-2-il)metoxi]carbonil]-N2-(3,4,5-trimetoxifenil)-2,4-pirimidindiamina



20

Se preparó 4-(2,2-dimetil-3-oxo-4H-5-pirido[1,4]oxazin-6-il)-5-fluoro-N2-[[1-metil-piperidin-2-il)metoxi]carbonil]-N2-(3,4,5-trimetoxifenil)-2,4-pirimidindiamina a partir de N2-clorocarbonil-N4-(2,2-dimetil-3-oxo-4H-5-pirido[1,4]oxazin-6-il)-5-fluoro-N2-(3,4,5-trimetoxifenil)-2,4-pirimidindiamina y 1-metil-2-piperidinmetanol de manera similar a la descrita en el procedimiento general. Se sometió el sólido bruto blanquecino obtenido tras el tratamiento final general a purificación por HPLC. ¹H-RMN (DMSO-d₆): δ 11,03 (s, 1H), 9,67 (s, 1H), 8,33 (d, 1H, J = 3,0 Hz), 7,41 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 7,17 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 6,56 (s, 2H), 4,10 (d, 2H, J = 4,7 Hz), 3,80 (s, 6H), 3,64 (s, 3H), 2,70-2,66 (m, 1H), 2,09 (s, 3H), 1,97-1,92 (m, 2H), 1,58-1,07 (m, 12H). CL/EM: tiempo de ret.: 8,54 min; pureza: 92%; EM (m/e): 627 (MH⁺).

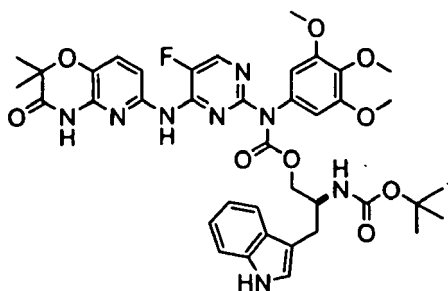
25

30

Ejemplo 4

Síntesis de 2S-N2-[[2-(t-butoxicarbonil)amino-3-(1H-indol-3-il)]propoxycarbonil]-N4-(2,2-dimetil-3-oxo-4H-5-pirido[1,4]oxazin-6-il)-5-fluoro-N2-(3,4,5-trimetoxifenil)-2,4-pirimidindiamina

35

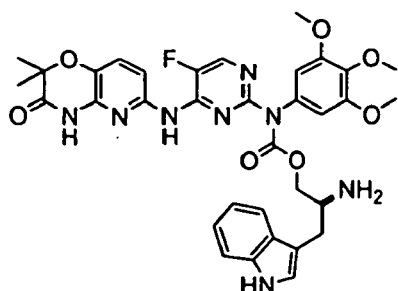


Se preparó 2S-N2-[[2-(t-butoxicarbonil)amino-3-(1H-indol-3-il)]propoxycarbonil]-N4-(2,2-dimetil-3-oxo-4H-5-

pirido[1,4]oxazin-6-il)-5-fluoro-N2-(3,4,5-trimetoxifenil)-2,4-pirimidindiamina a partir de N α -(t-butoxicarbonil)-L-triptofanol y N2-clorocarbonil-N4-(2,2-dimetil-3-oxo-4H-5-pirido[1,4]oxazin-6-il)-5-fluoro-N2-(3,4,5-trimetoxifenil)-2,4-pirimidindiamina. Se purificó el sólido bruto de color blanco recogido tras el tratamiento final mediante cromatografía en columna de gel de sílice tratado con NEt₃. ¹H-RMN (DMSO-d₆): δ 11,00 (s, 1H), 10,76 (s, 1H), 9,66 (s, 1H), 8,32 (d, 1H, J = 3,2 Hz), 7,36 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,31-7,27 (m, 2H), 7,08 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 7,03-6,99 (m, 2H), 6,91-6,86 (m, 1H), 6,78 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 6,65 (s, 2H), 4,12-4,08 (m, 1H), 3,99-3,94 (m, 1H), 3,86-3,82 (m, 1H), 3,69 (s, 6H), 3,63 (s, 3H), 2,74 (m, 2H), 1,38 (s, 6H), 1,29 (s, 9H). CL/EM: tiempo de ret.: 13,63 min; pureza: 91%; EM (m/e): 787 (MH⁺).

Ejemplo 5

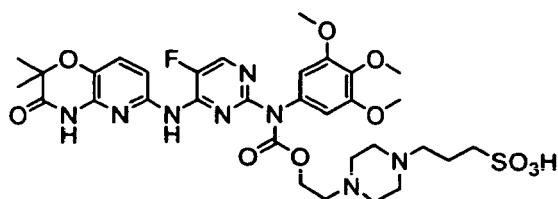
Síntesis de 2S-N2-[[2-amino-3-(1H-indol-3-il)]propoxycarbonil]-N4-(2,2-dimetil-3-oxo-4H-5-pirido[1,4]oxazin-6-il)-5-fluoro-N2-(3,4,5-trimetoxifenil)-2,4-pirimidindiamina



Se añadió ácido trifluoroacético (0,04 ml, 59 mg, 0,519 mmol) a la disolución con agitación de 2S-N2-[[2-amino-3-(1H-indol-3-il)]propoxycarbonil]-N4-(2,2-dimetil-3-oxo-4H-5-pirido[1,4]oxazin-6-il)-5-fluoro-N2-(3,4,5-trimetoxifenil)-2,4-pirimidindiamina (93 mg, 0,118 mmol) en CH₂Cl₂ (5 ml) a 0°C. Se monitorizó el progreso de la reacción mediante CL/EM. Se concentró la mezcla de reacción tras 1 h de agitación de la mezcla de reacción a 0°C. Se trituró el producto bruto con Et₂O anhidro. Se decantó la fase etérea y se secó para proporcionar un sólido blanquecino. Se purificó el sólido obtenido mediante HPLC para dar 26 mg (32%) de N2-[[[(2S)-2-amino-3-(1H-indol-3-il)]propoxi]carbonil]-N4-(2,2-dimetil-3-oxo-4H-5-pirido[1,4]oxazin-6-il)-5-fluoro-N2-(3,4,5-trimetoxifenil)-2,4-pirimidindiamina como un sólido blanco. CL/EM: tiempo de ret.: 9,34 min.; pureza: 92%; EM (m/e): 687 (MH⁺).

Ejemplo 6

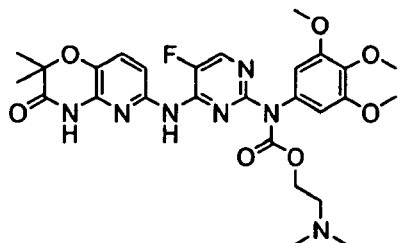
Síntesis de N4-(2,2-dimetil-3-oxo-4H-5-pirido[1,4]oxazin-6-il)-5-fluoro-N2-[2-[4-(3-sulfopropil)piperizin-1-il]etoxicarbonil]-N2-(3,4,5-trimetoxifenil)-2,4-pirimidindiamina.



Se preparó N4-(2,2-dimetil-3-oxo-4H-5-pirido[1,4]oxazin-6-il)-5-fluoro-N2-[2-[4-(3-sulfopropil)piperizin-1-il]etoxicarbonil]-N2-(3,4,5-trimetoxifenil)-2,4-pirimidindiamina de manera similar a la descrita en el procedimiento general a partir de N2-clorocarbonil-N4-(2,2-dimetil-3-oxo-4H-5-pirido[1,4]oxazin-6-il)-5-fluoro-N2-(3,4,5-trimetoxifenil)-2,4-pirimidindiamina y ácido 4-(2-hidroxiethyl)-piperazinpropanosulfónico (EPPS) en CH₃CN. Se concentró la mezcla de reacción y se diluyó con agua. Se filtró el sólido precipitado, se secó y se purificó mediante HPLC preparativa. ¹H-RMN (DMSO-d₆): δ 11,03 (s, 1H), 9,68 (s, 1H), 8,35 (d, 1H, J = 3,2 Hz), 7,34 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,15 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 6,57 (s, 2H), 4,19 (m, 2H), 3,69 (s, 6H), 3,65 (s, 3H), 3,30-2,86 (m, 8H), 2,57-2,52 (m, 4H), 2,37-2,26 (m, 2H), 1,93-1,91 (m, 2H), 1,39 (s, 6H). CL/EM: tiempo de ret.: 8,32 min; pureza: 98%; EM (m/e): 749 (MH⁺).

Ejemplo 7

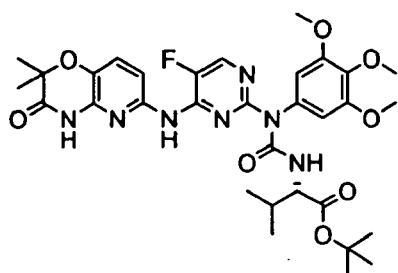
Síntesis de N2-[2-(dimetilamino)etoxicarbonil]-N4-(2,2-dimetil-3-oxo-4H-5-pirido[1,4]oxazin-6-il)-5-fluoro-N2-(3,4,5-trimetoxifenil)-2,4-pirimidindiamina



Se preparó N2-[2-(dimetilamino)etoxicarbonil]-N4-(2,2-dimetil-3-oxo-4H-5-pirido[1,4]oxazin-6-il)-5-fluoro-N2-(3,4,5-trimetoxifenil)-2,4-pirimidindiamina a partir de N2-clorocarbonil-N4-(2,2-dimetil-3-oxo-4H-5-pirido[1,4]oxazin-6-il)-5-fluoro-N2-(3,4,5-trimetoxifenil)-2,4-pirimidindiamina y N,N-dimetiletanolamina. Se purificó el sólido bruto obtenido mediante HPLC preparativa. ¹H-RMN (DMSO-d₆): δ 11,04 (s, 1H), 9,68 (s, 1H), 8,33 (d, 1H, J = 3,5 Hz), 7,39 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 7,16 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 6,54 (s, 2H), 4,17 (t, 2H, J = 5,8 Hz), 3,68 (s, 6H), 3,64 (s, 3H), 2,45 (t, 2H, J = 5,8 Hz), 2,08 (s, 6H), 1,39 (s, 6H). CL/EM: tiempo de ret.: 8,87 min; pureza: 99%; EM (m/e): 586 (MH⁺).

Ejemplo 8

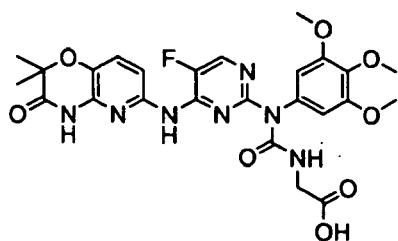
Síntesis de 1S-N2-[-1-(t-butoxicarbonil)-2-metilpropil]aminocarbonil]-N4-(2,2-dimetil-3-oxo-4H-5-pirido[1,4]oxazin-6-il)-5-fluoro-N2-(3,4,5-trimetoxifenil)-2,4-pirimidindiamina



Se preparó 1S-N2-[-1-(t-butoxicarbonil)-2-metilpropil]aminocarbonil]-N4-(2,2-dimetil-3-oxo-4H-5-pirido[1,4]oxazin-6-il)-5-fluoro-N2-(3,4,5-trimetoxifenil)-2,4-pirimidindiamina a partir de N2-clorocarbonil-N4-(2,2-dimetil-3-oxo-4H-5-pirido[1,4]oxazin-6-il)-5-fluoro-N2-(3,4,5-trimetoxifenil)-2,4-pirimidindiamina y clorhidrato de éster L-valina-t-butilico de manera similar a la descrita en el procedimiento general. ¹H-RMN (DMSO-d₆): δ 10,97 (s, 1H), 10,45 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 8,35 (d, 1H, J = 3,5 Hz), 6,75 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 6,71 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 6,52 (s, 2H), 4,15 (dd, 1H, J = 4,7 y 6,7 Hz), 3,71 (s, 3H), 3,66 (s, 6H), 2,15 (m, 1H), 1,42 (s, 9H), 1,38 (s, 6H), 0,93 (dd, 6H, J = 1,7 y 6,7 Hz). CL/EM: tiempo de ret.: 14,87 min; pureza: 93%; EM (m/e): 670 (MH⁺).

Ejemplo 9

Síntesis de N2-[2-(carboximetil)aminocarbonil]-N4-(2,2-dimetil-3-oxo-4H-5-pirido[1,4]oxazin-6-il)-5-fluoro-N2-(3,4,5-trimetoxifenil)-2,4-pirimidindiamina



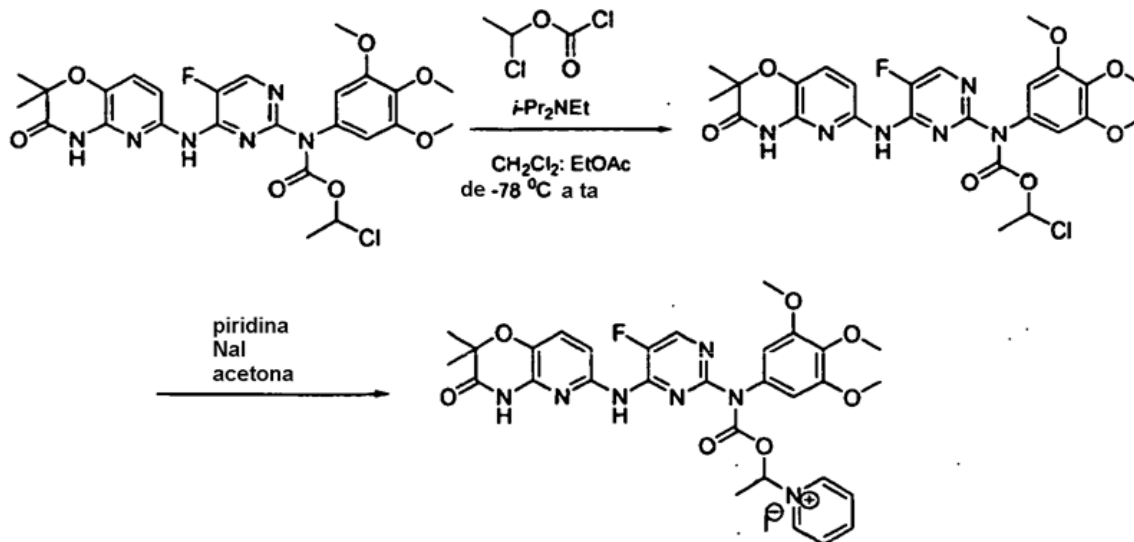
Se preparó N2-[2-(carboximetil)aminocarbonil]-N4-(2,2-dimetil-3-oxo-4H-5-pirido[1,4]oxazin-6-il)-5-fluoro N2-(3,4,5-trimetoxifenil)-2,4-pirimidindiamina de manera similar a la descrita en el procedimiento general a partir de glicina y N2-clorocarbonil-N4-(2,2-dimetil-3-oxo-4H-5-pirido[1,4]oxazin-6-il)-5-fluoro-N2-(3,4,5-trimetoxifenil)-2,4-pirimidindiamina. Se trató la mezcla de reacción concentrada bruta con HCl ac. 1 N. Se secó el sólido precipitado y se purificó mediante HPLC preparativa. ¹H-RMN (DMSO-d₆): δ 10,99 (s, 1H), 10,06 (t, 1H, J = 5,0 Hz), 8,26 (d, 1H,

J = 3,8 Hz), 6,78 (s ap., 2H), 6,51 (s, 2H), 3,85 (d, 2H, J = 5,0 Hz), 3,71 (s, 3H), 3,67 (s, 6H), 1,37 (s, 6H). CL/EM: tiempo de ret.: 9,74 min; pureza: 97%; EM (m/e): 572 (MH⁺).

Ejemplo 10

5

Síntesis de sal de yoduro de (+/-)-N4-(2,2-dimetil-3-oxo-4H-5-pirido[1,4]oxazin-6-il)-5-fluoro-N2-[[1(1-piridinio)etoxi]carbonil]-N2-(3,4,5-trimetoxifenil)-2,4-pirimidindiamina



10

Se sintetizó en primer lugar el producto intermedio (+/-)-N2-(1-cloroetoxicarbonil)-N4-(2,2-dimetil-3-oxo-4H-5-pirido[1,4]oxazin-6-il)-5-fluoro-N2-(3,4,5-trimetoxifenil)-2,4-pirimidindiamina. A una mezcla con agitación de N4-(2,2-dimetil-3-oxo-4H-5-pirido[1,4]oxazin-6-il)-5-fluoro-N2-(3,4,5-trimetoxifenil)-2,4-pirimidindiamina (250 mg, 0,53 mmol) e i-Pr₂NEt (0,14 ml, 102 mg, 0,78 mmol) en dicloroetano (10 ml) a -78°C, se le añadió gota a gota cloroformiato de 1-cloroetilo (0,07 ml, 90 mg, 0,638 mmol) bajo atmósfera de nitrógeno a lo largo de 5 min. Tras 1 h, se diluyó la mezcla de reacción con EtOAc (10 ml) a -78°C. Se permitió que la mezcla de reacción se calentase hasta temperatura ambiente mientras se agitaba. Precipitó un sólido de la mezcla de reacción transparente de color marrón pálido tras agitar el contenido a temperatura ambiente durante 1 h. Se concentró la mezcla de reacción y se diluyó con agua (15 ml). Se filtró el sólido precipitado y se secó para proporcionar (+/-)-N2-(1-cloroetoxicarbonil)-N4-(2,2-dimetil-3-oxo-4H-5-pirido[1,4]oxazin-6-il)-5-fluoro-N2-(3,4,5-trimetoxifenil)-2,4-pirimidindiamina (250 mg, 81%). ¹H-RMN (DMSO-d₆): δ 11,04 (s, 1H), 9,78 (s, 1H), 8,37 (d, 1H, J = 3,2 Hz), 7,39 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 7,17 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 6,64 (qt, 1H, J = 5,7 Hz), 6,57 (s, 2H), 3,69 (s, 6H), 3,65 (s, 3H), 1,65 (d, 3H, J = 5,7 Hz), 1,39 (s, 6H). CL/EM: tiempo de ret.: 10,35 min; pureza: 95%; EM (m/e): 578 (MH⁺).

15

20

25

Síntesis de sal de yoduro de (+/-)-N4-(2,2-dimetil-3-oxo-4H-5-pirido[1,4]oxazin-6-il)-5-fluoro-N2-[[1(1-piridinio)etoxi]carbonil]-N2-(3,4,5-trimetoxifenil)-2,4-pirimidindiamina

Se agitaron (+/-)-N2-(1-cloroetoxicarbonil)-N4-(2,2-dimetil-3-oxo-4H-5-pirido[1,4]oxazin-6-il)-5-fluoro-N2-(3,4,5-trimetoxifenil)-2,4-pirimidindiamina (50 mg, 0,086 mmol), piridina (34 mg, 0,43 mmol) y NaI (129 mg, 0,86 mmol) en acetona a temperatura ambiente durante 24 h. Se concentró la mezcla de reacción, se diluyó con agua (5 ml) y EtOAc (5 ml). Se filtró el precipitado (de color marrón pálido) y se secó para proporcionar el producto deseado, sal de yoduro de (+/-)-N4-(2,2-dimetil-3-oxo-4H-5-pirido[1,4]oxazin-6-il)-5-fluoro-N2-[[1(1-piridinio)etoxi]carbonil]-N2-(3,4,5-trimetoxifenil)-2,4-pirimidindiamina. CL/EM: tiempo de ret.: 8,82 min; pureza: 90%; EM (m/e): 620 (M⁺). Se caracterizó la impureza que quedaba como N4-(2,2-dimetil-3-oxo-4H-5-pirido[1,4]oxazin-6-il)-5-fluoro-N2-(3,4,5-trimetoxifenil)-2,4-pirimidindiamina.

30

35

Ejemplo 11

Farmacocinética y metabolismo de los compuestos

40

Se administraron los compuestos a ratas por vía oral a una dosis de 4-5 mg/kg usando PEG-400 como vehículo. Se administraron también compuestos seleccionados como un bolo i.v. a una dosis de 1 mg/kg. Se obtuvieron muestras de plasma de las venas o bien porta o bien yugular y se analizaron mediante CL/EM/EM para determinar tanto la pirimidin-2,4-diamina original como los compuestos de profármaco sintetizados en los ejemplos anteriores. Se calculó la biodisponibilidad usando el AUC de pirimidin-2,4-diamina en muestras de vena yugular y el AUC de una dosis de bolo i.v. pirimidin-2,4-diamina. Para compuestos seleccionados, se evaluaron muestras de vena porta para determinar tanto el profármaco como la pirimidin-2,4-diamina y se usó la información para determinar el porcentaje

45

de absorción de la dosis administrada por vía oral. Se muestran en la tabla 1 los resultados de la evaluación *in vivo* de los compuestos en ratas.

Tabla 1. Resumen de la farmacocinética de los compuestos en ratas Sprague-Dawley.

Compuesto dado a conocer en:	Estudio n.º	Modo de administración	% de F ¹	Cmáx. de pirimidin-2,4-diamina ²	Tasa de aclaramiento de profármaco, ml/min/kg	% de profármaco absorbido ³
Ejemplo 2	VO40197	i.v. y v.o.	3,1	41,6	72	20
Ejemplo 3	VO40219	v.o.	3	26,3	-	-
Ejemplo 5	VO40219	v.o.	27	237	-	-
Ejemplo 6	VO40219	v.o.	0	0	-	-
Ejemplo 9	VO40219	v.o.	3	26,3	-	-

¹% de F calculado basándose en las concentraciones de pirimidin-2,4-diamina en muestras de vena yugular.

²Concentración máxima observada de pirimidin-2,4-diamina en plasma tras una dosis oral de 4 mg/kg de profármaco.

³Calculado basándose en la siguiente fórmula:

% de absorción = (AUC de profármaco en vena porta tras administración oral / AUC de profármaco en vena yugular tras administración i.v.) * (dosis i.v./e) * 100

Muchos de los profármacos evaluados por vía oral en ratas muestran la presencia de pirimidin-2,4-diamina en la circulación sistémica tal como se muestra en la tabla 1 (% de F y Cmáx.). Por tanto, los estudios *in vivo* demuestran que el resto de profármaco se escinde enzimáticamente *in vivo* y da como resultado circulación sistémica de la molécula original pirimidin-2,4-diamina.

Se incubaron compuestos seleccionados en microsomas hepáticos de rata y ser humano (con y sin NADPH) y se analizaron mediante CL/EM/EM para determinar tanto el profármaco como la pirimidin-2,4-diamina. Se enumeran en la tabla 2 los resultados de los compuestos evaluados *in vitro* en estudios de microsomas hepáticos.

Tabla 2. Estabilidad metabólica de profármacos en microsomas hepáticos.

Compuesto dado a conocer en	Sistema	T _{1/2} ⁴	Resultados	
			¿Dependiente de CYP450 ⁵ ?	¿Se produjo pirimidin-2,4-diamina?
Ejemplo 2	Microsomas de rata y ser humano	<5 / <5	S	S
Ejemplo 3	Microsomas de rata y ser humano	<5 / <5	S	S
Ejemplo 8	Microsomas de rata y ser humano	35 / 10	S	S

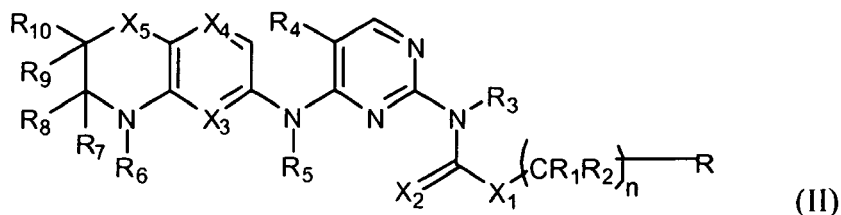
⁴ Semivida del profármaco en presencia de NADPH

⁵ Determinado incubando los compuestos en microsomas en ausencia de NADPH. Todos los compuestos en la lista eran estables en ausencia de NADPH.

Se realizaron estudios en microsomas para determinar si los restos de profármaco podían hidrolizarse mediante enzimas CYP450. Los resultados del uso de los compuestos preparados en los ejemplos 2, 3 y 8 proporcionan prueba clara de la escisión dependiente de P450 del resto de profármaco. Puesto que los microsomas carecen de muchas de las enzimas citosólicas presentes en hígado de rata y de ser humano, que no se detecte pirimidin-2,4-diamina en incubaciones microsomales no excluye la conversión *in vivo*.

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula (II)



o sal del mismo, en la que

R₃ es arilo o heteroarilo, cada uno opcionalmente sustituido;

X₃ y X₄ se seleccionan independientemente de CH o N;

X₅ se selecciona del grupo que consiste en CR₁₂R₁₃, O, S, SO, SO₂ y NR₁₄ en los que R₁₂ y R₁₃ se seleccionan independientemente de H, OH, alquilo inferior o juntos forman un grupo oxo;

R₄ se selecciona del grupo que consiste en -NO₂, halo, -CN, haloalquilo, alcoxilo, carboxilato y -OCF₃;

R₅ y R₆ se seleccionan independientemente de H, alquilo inferior, cicloalquilo o arilo;

R₁₄ es H o alquilo inferior;

X₁ se selecciona del grupo que consiste en O, S y NR₁₁ en el que R₁₁ es H o alquilo inferior;

X₂ es O o S;

R₁ y R₂ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en H, OH, -OR₁₁, NR₁₅R₁₅, halo, alquilo inferior, -C(O)O-alquilo, -C(O)OH, -OP(=O)(OR₁₁)₂, -OC(=O)OR₁₁, -OC(=O)R₁₁, cicloalquilo, arilo y heteroarilo o juntos forman un oxo, en los que cada R₁₅ se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, alquilo, prenilo, alilo, -C(O)O-alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, alcarilo y alk-heteroarilo, o dos de R₁₅ se combinan para formar un cicloheteroalquilo opcionalmente sustituido;

R se selecciona del grupo que consiste en alquilo lineal o ramificado, saturado o insaturado, alilo, cicloalquilo, cicloheteroalquilo, arilo, heteroarilo, prenilalcarilo y heteroarilalquilo

n es un número entero de desde 0 hasta 10;

R₇, R₈, R₉ y R₁₀ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, halógeno, -OH, alquilo inferior, cicloalquilo, arilo y heteroarilo o en los que R₇ y R₈, o R₉ y R₁₀ juntos forman un grupo oxo,

en los que

alquilo se refiere a un radical hidrocarbonado monovalente C₁-C₁₅ saturado o insaturado, ramificado, de cadena lineal o cíclico;

alquilo inferior se refiere a un alquilo C₁-C₆;

arilo se refiere a un sistema de anillos monovalente C₆-C₂₀ aromático insaturado cíclico o policíclico que tiene un sistema de electrones π conjugados, en el que cada anillo en un arilo policíclico condensado está saturado o insaturado siempre que al menos un anillo sea aromático;

heteroarilo se refiere a un radical aromático monovalente de 5-20 miembros en el que uno o más carbonos están sustituidos independientemente por los mismos o diferentes heteroátomos seleccionados de N, P, O y S, en el que cada anillo en un heteroarilo policíclico condensado está saturado o insaturado siempre que al menos un anillo sea aromático,

y en los que

sustituyentes opcionales en átomos de carbono saturados se seleccionan de --R^a , halo, --O^- , =O , --OR^b , --SR^b , --S^- , =S , $\text{--NR}^c\text{R}^c$, =NR^b , =N--OR^b , trihalometilo, --CF_3 , --CN , --OCN , --SCN , --NO , --NO_2 , =N_2 , --N_3 , $\text{--S(O)}_2\text{R}^b$, $\text{--S(O)}_2\text{O}^-$, $\text{--(CH}_2\text{)}_0$.

$4S(O)_2OR^b$, $-OS(O)_2R^b$, $-OS(O)_2O^-$, $-OS(O)_2OR^b$, $-P(O)(O)_2$, $-P(O)(OR^b)(O^-)$, $-P(O)(OR^b)(OR^b)$, $-C(O)R^b$, $-C(S)R^b$, $-C(NR^b)R^b$, $-C(O)O^-$, $-C(O)OR^b$, $-C(S)OR^b$, $-C(O)NR^cR^c$, $-C(NR^b)NR^cR^c$, $-OC(O)R^b$, $-OC(S)R^b$, $-OC(O)O^-$, $-OC(O)OR^b$, $-OC(S)OR^b$, $-NR^bC(O)R^b$, $-NR^bC(S)R^b$, $-NR^bC(O)O^-$, $-NR^bC(O)OR^b$, $-NR^bC(S)OR^b$, $-NR^bC(O)NR^cR^c$, $-NR^bC(NR^b)R^b$ y $-NR^bC(NR)NR^cR^c$, en los que

sustituyentes opcionales en átomos de carbono insaturados se seleccionan de R^a , halo, $-O^-$, $-OR^b$, $-SR^b$, $-S^-$, $-NR^cR^c$, trihalometilo, $-CF_3$, $-CN$, $-OCN$, $-SCN$, $-NO$, $-NO_2$, $-N_3$, $-S(O)_2R^b$, $-S(O)_2O^-$, $-S(O)_2OR^b$, $-OS(O)_2R^b$, $-OS(O)_2O^-$, $-OS(O)_2OR^b$, $-P(O)(O)_2$, $-P(O)(OR^b)(O^-)$, $-P(O)(OR^b)(OR^b)$, $-C(O)R^b$, $-C(S)R^b$, $-C(NR^b)R^b$, $-C(O)O^-$, $-C(O)OR^b$, $-C(S)OR^b$, $-C(O)NR^cR^c$, $-C(NR^b)NR^cR^c$, $-OC(O)R^b$, $-OC(S)R^b$, $-OC(O)O^-$, $-OC(O)OR^b$, $-OC(S)OR^b$, $-NR^bC(O)R^b$, $-NR^bC(S)R^b$, $-NR^bC(O)O^-$, $-NR^bC(O)OR^b$, $-NR^bC(S)OR^b$, $-NR^bC(O)NR^cR^c$, $-NR^bC(NR^b)R^b$ y $-NR^bC(NR^b)NR^cR^c$,

sustituyentes opcionales en átomos de nitrógeno en grupos heteroalquilo y cicloheteroalquilo se seleccionan de R^a , $-O^-$, $-OR^b$, $-SR^b$, $-S^-$, $-NR^cR^c$, trihalometilo, $-CF_3$, $-CN$, $-NO$, $-NO_2$, $-S(O)_2R^b$, $-S(O)_2O^-$, $-S(O)_2OR^b$, $-OS(O)_2R^b$, $-OS(O)_2O^-$, $-OS(O)_2OR^b$, $-P(O)(O)_2$, $-P(O)(OR^b)(O^-)$, $-P(O)(OR^b)(OR^b)$, $-C(O)R^b$, $-C(S)R^b$, $-C(NR^b)R^b$, $-C(O)O^-$, $-C(O)OR^b$, $-C(S)OR^b$, $-C(O)NR^cR^c$, $-C(NR^b)NR^cR^c$, $-OC(O)R^b$, $-OC(S)R^b$, $-OC(O)O^-$, $-OC(O)OR^b$, $-OC(S)OR^b$, $-NR^bC(O)R^b$, $-NR^bC(S)R^b$, $-NR^bC(O)OR^b$, $-NR^bC(S)OR^b$, $-NR^bC(O)NR^cR^c$, $-NR^bC(NR^b)R^b$ y $-NR^bC(NR^b)NR^cR^c$,

R^a se selecciona del grupo que consiste en alquilo, cicloalquilo, heteroalquilo, cicloheteroalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo y heteroarilalquilo;

cada R^b es independientemente hidrógeno o R^a ; y

cada R^c es independientemente R^b o alternatively, los dos R^c se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un cicloheteroalquilo de 5, 6 ó 7 miembros que puede incluir opcionalmente desde 1 hasta 4 de los mismos o diferentes heteroátomos adicionales seleccionados del grupo que consiste en O, N y S.

2. Compuesto o sal del mismo según la reivindicación 1, en el que

(a) X_1 es O, y opcionalmente X_2 es O; o

(b) R_3 es arilo opcionalmente sustituido, en el que dicho arilo es preferiblemente alcoxifenilo, dialcoxifenilo o trialcoxifenilo, y dicho trialcoxifenilo es opcionalmente trimetoxifenilo; o

(c) R_4 es H, OH, halógeno (opcionalmente F), ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometilo, fluorometilo, trifluorometoxilo, difluorometoxilo o fluorometoxilo; o

(d) R_5 y R_6 son H; o

(e) X_4 es CH o N; o

(f) X_5 es CH_2 u O; o

(g) R_7 y R_8 son H o juntos forman el grupo oxo; o

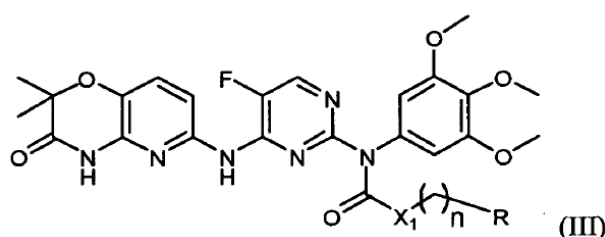
(h) R_9 y R_{10} son metilo; o

(i) R es cicloheteroalquilo, opcionalmente es morfolina sustituida o no sustituida, o pirrolidina sustituida o no sustituida; o es heteroarilo, indol opcionalmente sustituido o no sustituido; o se selecciona de acetato, amino, un dialquilamino; o

(j) n es 1, 2 ó 3.

3. Compuesto o sal del mismo según la reivindicación 1, en el que X_1 es NR_{11} y X_2 es opcionalmente O o S; o X_1 es S y X_2 es opcionalmente O.

4. Compuesto según la reivindicación 1 de fórmula (III):



o sal del mismo, en la que R se selecciona del grupo que consiste en alquilo lineal o ramificado, saturado o insaturado, alilo, cicloalquilo, cicloheteroalquilo, arilo y heteroarilo;

5 X_1 es O o NR_{11} ;

R_{11} es H o alquilo inferior; y

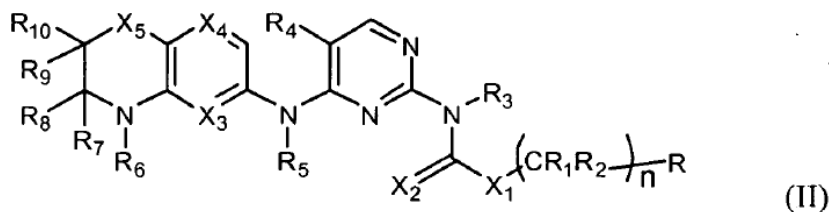
n es un número entero entre 0 y 10.

10 5. Compuesto según la reivindicación 4, en el que R se selecciona de morfolina, 1-metilpiperidina, piperazina, sulfonato de 3-piperazinapropano, dimetilamina, triptamina o N-terc-butilacetilriptamina.

15 6. Compuesto según la reivindicación 4, en el que n es 0, 1, 2 ó 3.

7. Método *in vitro* de inhibición de una cinasa, comprendiendo el método poner en contacto la cinasa con un compuesto o sal del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, opcionalmente en el que la cinasa es una tirosina cinasa, preferiblemente cinasa Syk.

20 8. Método según la reivindicación 7, en el que el compuesto o sal del mismo es según la fórmula (II)



en la que

25 X_1 se selecciona del grupo que consiste en O, S y NR_{11} en el que R_{11} es H o alquilo inferior;

X_2 es O o S;

30 X_3 y X_4 se seleccionan independientemente de CH o N;

X_5 se selecciona del grupo que consiste en $CR_{12}R_{13}$, O, S, SO, SO_2 y NR_{14} en los que R_{12} y R_{13} se seleccionan independientemente de H, OH, alquilo inferior juntos forman un grupo oxo, y R_{14} es H o alquilo inferior;

35 R se selecciona del grupo que consiste en alquilo lineal o ramificado, saturado o insaturado, alilo, cicloalquilo, cicloheteroalquilo, arilo, heteroarilo, prenilalcarilo y heteroarilalquilo;

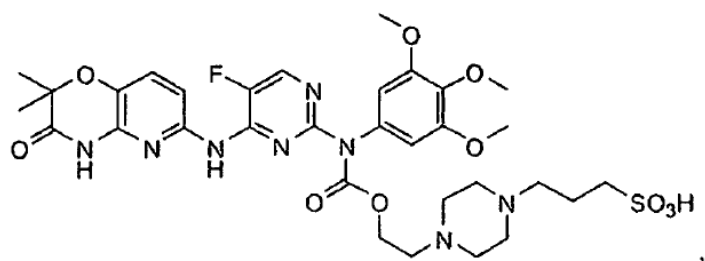
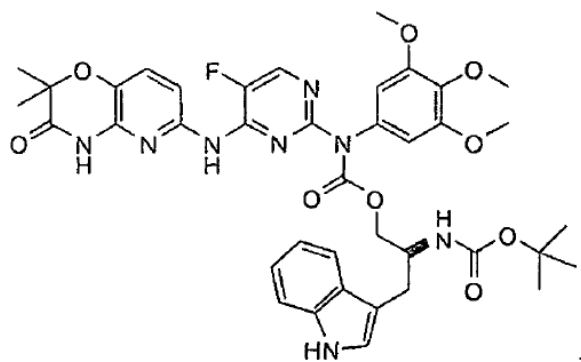
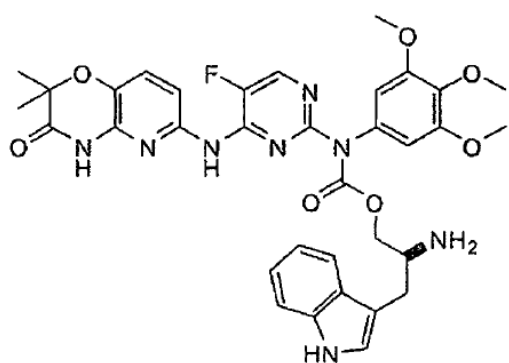
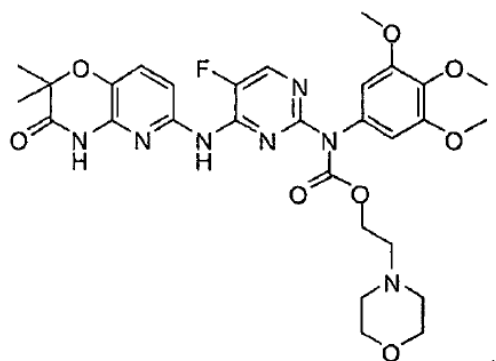
40 R_1 y R_2 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en H, OH, $-OR_{11}$, $NR_{15}R_{15}$, halo, alquilo inferior, $-C(O)O$ -alquilo, $-C(O)OH$, $-OP(=O)(OR_{11})_2$, $-OC(=O)OR_{11}$, $-OC(=O)R_{11}$, cicloalquilo, arilo y heteroarilo o juntos forman un oxo, en los que cada R_{15} se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, alquilo inferior, prenilo, alilo, $-C(O)O$ -alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, alcarilo y alk-heteroarilo, o dos de R_{15} se combinan para formar un cicloheteroalquilo opcionalmente sustituido;

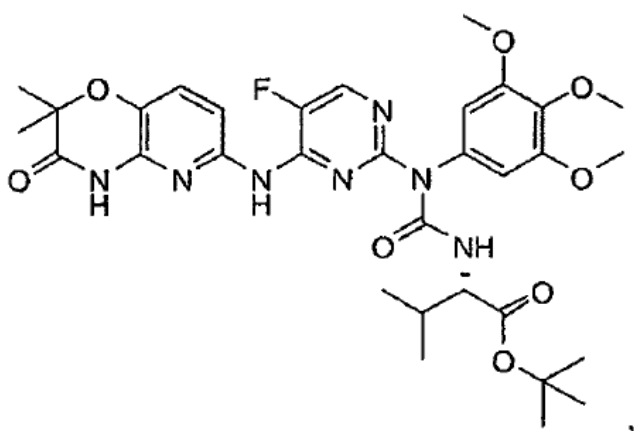
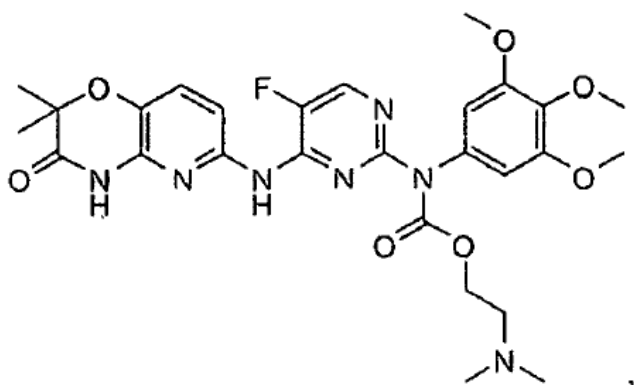
R_3 es arilo o heteroarilo, cada uno opcionalmente sustituido;

45 R_5 y R_6 se seleccionan independientemente de H, alquilo inferior, cicloalquilo o arilo; R_7 , R_8 , R_9 y R_{10} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, OH, halógeno, alquilo inferior, cicloalquilo, arilo y heteroarilo, o en los que R_7 y R_8 , o R_9 y R_{10} juntos forman un grupo oxo; y

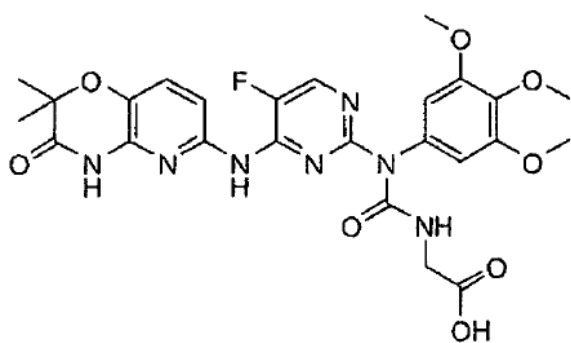
50 n es un número entero de desde 0 hasta 10.

9. Método según la reivindicación 8, en el que el compuesto es según cualquiera de las siguientes fórmulas:





o



5

y sales de cualquiera de los mismos.

10. Compuesto o sal del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 para su uso en un método de prevención o tratamiento de neoplasia.

11. Compuesto o sal del mismo para su uso según la reivindicación 10, en el que dicho compuesto es tal como se definió en la reivindicación 8 ó 9.

12. Compuesto o sal del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 o una sal aceptable, N-óxido, hidrato o solvato del mismo para su uso en un método para la prevención o el tratamiento de neoplasia, en el que dicho compuesto o sal aceptable, N-óxido, hidrato o solvato del mismo se administra al sujeto en un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable.

13. Compuesto o sal del mismo para su uso según la reivindicación 12, en el que la neoplasia es cáncer.

14. Compuesto o sal del mismo para su uso según la reivindicación 13, en el que el cáncer es cáncer de mama, cáncer de colon, cáncer de pulmón, cáncer de próstata o un tumor hematopoyético de linaje linfoide.

5 15. Compuesto o sal del mismo para su uso según la reivindicación 12, en el que el sujeto es un animal doméstico o un ser humano.

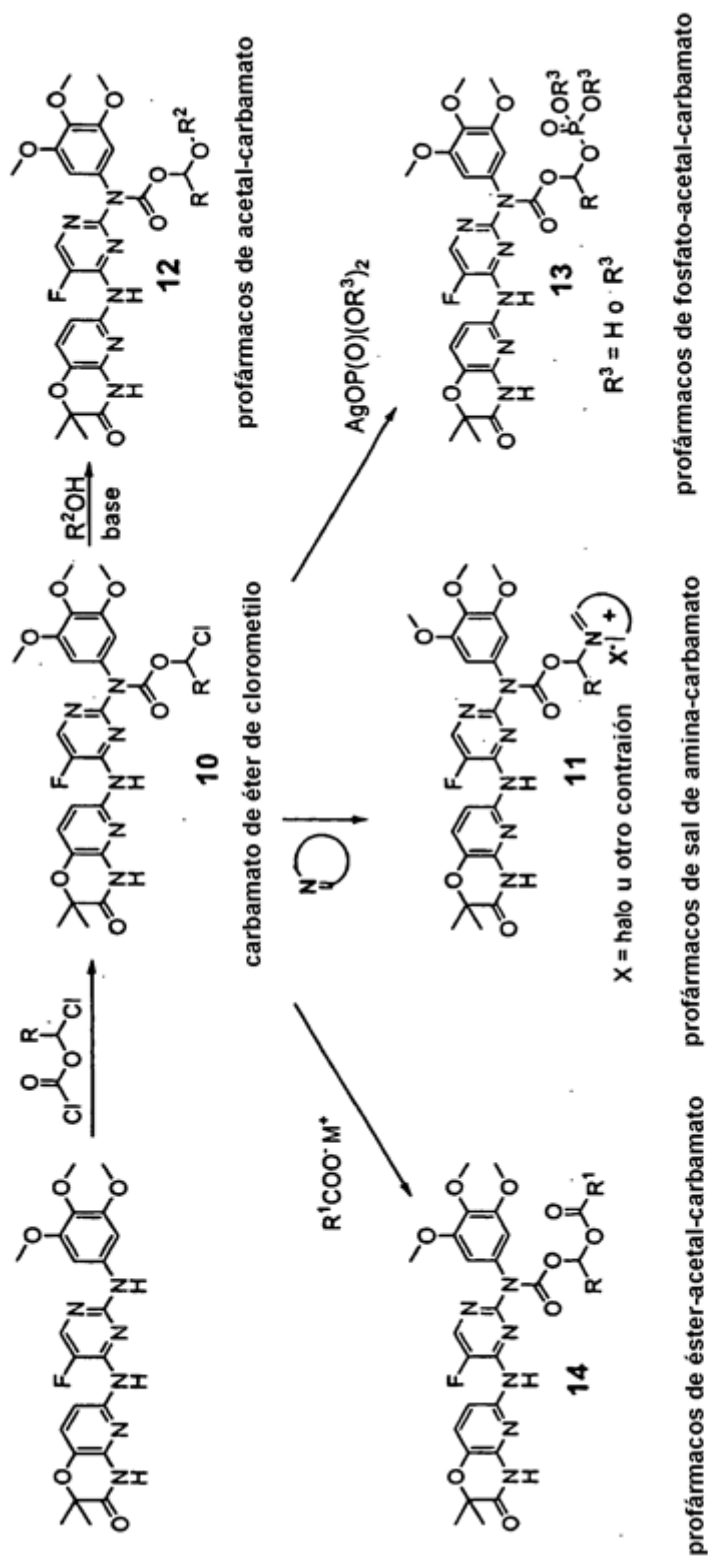


Figura 1