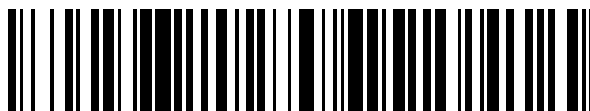


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 610 880**

51 Int. Cl.:

A61K 31/5383 (2006.01)

A61K 31/662 (2006.01)

A61P 9/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **20.02.2009 PCT/US2009/034718**

87 Fecha y número de publicación internacional: **27.08.2009 WO09105675**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.02.2009 E 09711944 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.10.2016 EP 2252300**

54 Título: **Uso de 2,4-pirimidinadiazinas para el tratamiento de la aterosclerosis**

30 Prioridad:

22.02.2008 US 30903

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

03.05.2017

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**MASUDA, ESTEBAN y
SCHMITZ, JOCHEN**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 610 880 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

Uso de 2,4-pirimidinadiaminas para el tratamiento de la aterosclerosis

5 I. INTRODUCCIÓN

A. Campo de la invención

10 La presente invención se refiere en general al campo del tratamiento farmacéutico de la aterosclerosis y su riesgo cardiovascular asociado.

B. Antecedentes de la invención

15 Las enfermedades cardiovasculares, principalmente la enfermedad cardíaca y el ictus, provocan la muerte de aproximadamente un millón de estadounidenses cada año, por lo que es la principal causa de muerte en los Estados Unidos. Los niveles elevados de colesterol en la sangre se reconocen desde hace tiempo como un factor de riesgo y un precursor para una amplia gama de problemas de salud. Las enfermedades cardiovasculares incluyen afecciones que conducen al estrechamiento o al bloqueo del corazón, las arterias y venas. La aterosclerosis, con frecuencia descrita como un endurecimiento de las arterias, se produce cuando el revestimiento normal de las arterias se

20 deteriora, las paredes de las arterias se engrosan y se forman depósitos de grasa y placa en las arterias, provocando el estrechamiento (o incluso el bloqueo). La hipertensión, o presión arterial alta, es resultado del estrechamiento de los vasos debido a depósitos similares, lo que reduce el suministro de sangre a todas las áreas del cuerpo y provoca que el corazón trabaje más para bombear la misma cantidad de sangre. El flujo inadecuado de oxígeno al cerebro provoca ictus.

25 La contaminación ambiental, el estrés diario y los comportamientos del estilo de vida pueden contribuir todos a las enfermedades cardiovasculares, al igual que una serie de comportamientos relacionados con la salud, incluyendo el consumo de tabaco, la falta de actividad física y la mala nutrición. Los enfoques tradicionales de tratamiento incluyen los medicamentos y la cirugía y muchos estudios científicos muestran un efecto positivo de los cambios en la dieta y el estilo de vida. Por tanto, los regímenes de tratamiento óptimos pueden ser complejos.

30 Las enfermedades cardiovasculares son la principal causa de muerte en el mundo desarrollado, en los Estados Unidos, las muertes por enfermedades cardíacas e ictus representan el 35 % de la mortalidad anual. Los fármacos para bajar el colesterol son una de las terapias más exitosas en el mundo, generando más de 27 mil millones de dólares solo en 2005. Si bien es evidente que la reducción de colesterol "malo" (LDL, lipoproteínas de baja densidad) puede ayudar a prevenir una serie de eventos cardiovasculares graves y el aumento de los niveles de colesterol "bueno" (HDL, lipoproteínas de alta densidad) se relaciona con una mejor salud cardíaca, los niveles de colesterol por sí solos no son el único factor importante para determinar el riesgo cardiovascular. Por tanto, es importante entender los vínculos entre el colesterol alto, el aumento de formación de depósitos de grasa (placa) en las arterias y las enfermedades cardíacas, de manera que los tratamientos pueden optimizarse para pacientes específicos.

35 Una conexión entre los mastocitos y la patogenia de la aterosclerosis se señaló por primera vez en 1953 (Constantinides, *Science* 117: 505-6 (1953); Cairns et al., *Science* 120: 31-2 (1954)). Las investigaciones posteriores han apoyado esta propuesta (véase Kovanen, *Immunol Rev* 217:105-122 (2007), que se incorpora en el presente documento por referencia). Por ejemplo, el número de mastocitos activados en las placas ateroscleróticas es especialmente alto en las regiones salientes propensas a la ruptura de la placa en comparación con la íntima normal. Adicionalmente, el número de erosiones de la placa y la proporción de mastocitos asociados a erosiones aumentan en particular a medida que la enfermedad se vuelve más grave. Un mecanismo importante que conduce a la ruptura de placa es el aumento de la degradación de los componentes de la matriz extracelular y pericelular en la

45 capa fibrosa. Los mastocitos activados secretan proteasas, tales como la tripsina y la quimasa, que inactivan HDL y potencian la degradación de la matriz extracelular a través de la activación de metaloproteasas de la matriz (MMP). El componente de proteoglicanos de heparina de los gránulos excitados une la apolipoproteína (apo) B-100 de las partículas de LDL y conduce a la captación de LDL por los macrófagos y las células espumosas y, en última instancia, al depósito de estrías grasas en la placa vascular. La histamina liberada por los mastocitos activados

50 también provoca espasmo coronario, que puede conducir a la ruptura y la erosión de placas. Por tanto, se espera que la intervención farmacéutica destinada a inhibir la activación de los mastocitos y la desgranulación posterior, inhiba el desarrollo y la progresión de la aterosclerosis.

55 Una etapa clave en la activación de los mastocitos es el entrecruzamiento de los receptores Fc, tales como el receptor de alta afinidad para IgE (FcεRI) y/o el receptor de alta afinidad para IgG (FcγRI). Dicha reticulación activa una cascada de señalización en los mastocitos y otras células inmunitarias que da como resultado la liberación de mediadores químicos responsables de numerosos efectos adversos. Por ejemplo, dicha reticulación conduce a la liberación de mediadores preformados, tales como histamina y proteasas, desde los sitios de almacenamiento en los gránulos a través de la desgranulación. También conduce a la síntesis y la liberación de otros mediadores, incluyendo factores de crecimiento, diversas citocinas y factores activadores de plaquetas (PAP), que desempeñan papeles importantes en el desarrollo y la progresión de la aterosclerosis. La cascada o cascadas de señalización

60

65

activadas por receptores de Fc entrecruzados tales como FcεRI y/o FcγRI comprenden una serie de proteínas celulares (véase la figura 1). Entre los propagadores más importantes de señales intracelulares están las tirosina cinasas. Y, una tirosina cinasa importante implicada en las vías de transducción de señales asociadas al entrecruzamiento de los receptores FcεRI y/o FcγRI, así como otras cascadas de transducción de señales, es la cinasa Syk (véase Valent et al., 2002, *Inti. J. Hematol.* 75(4):257-362 para una revisión).

En segundo lugar, las plaquetas desempeñan un papel fundamental en la etapa tardía de la aterosclerosis, durante la rotura de la placa y la formación de trombos. En particular, se ha demostrado que la P-selectina de las plaquetas desempeña un papel crítico en el desarrollo de la aterosclerosis (Huo et al, *Nat Med.* 9:61-67 (2003); Burger et al., *Blood* 101:2661-2666 (2003)). CD62P participa en las etapas tempranas de reclutamiento de leucocitos y media las interacciones de plaquetas y leucocitos con la pared del vaso dañado a través de múltiples mecanismos. La P-selectina (CD62P) se expresa constitutivamente y se almacena en los gránulos α de plaquetas y se transloca rápidamente a la superficie celular en respuesta a varios estímulos inflamatorios. La activación y la desgranulación de las plaquetas también están mediadas por la vía Syk.

Como los mediadores liberados como resultado del entrecruzamiento de los receptores FcεRI y FcγRI en los mastocitos y plaquetas son responsables de, o desempeñan papeles importantes en, el desarrollo y la progresión de la aterosclerosis, la disponibilidad de compuestos capaces de inhibir la cascada o cascadas de señalización responsables de su liberación sería muy deseable.

El documento WO2005/026158 desvela derivados de 2,4 di (hetero) -arilamino-pirimidina como inhibidores de ZAP-70 y/o Syk.

El documento WO 2007/053452 desvela inhibidores de cinasas de bi-aril meta-pirimidina.

El documento WO 2008/005538 desvela métodos de uso de moduladores de igf1r y de la cinasa abl.

El documento WO 2007/008541 desvela modificadores de la absorción de colesterol celular.

El documento WO 2006/108487 desvela derivados de (1H-indol-7-il)-((pirimidin-2-il-amino)metanona y compuestos relacionados como inhibidores de igf-1r para tratar el cáncer.

El documento WO 00/39101 desvela compuestos de pirimidina.

El documento WO 03/002544 desvela inhibidores n-heterocíclicos de la expresión de TNF-alfa.

El documento WO 03/062227 desvela inhibidores de la Rho-cinasa.

El documento WO 03/076437 desvela 2-heteroaril pirimidina inhibidora de cdk, la producción de la misma y su uso como un medicamento.

El documento WO 2007/146977 desvela 2-anilino-4-aminoalquilenaminopirimidinas.

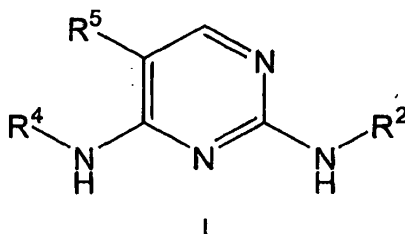
El documento WO 00/12485 desvela compuestos de pirimidina.

El documento WO2009012421 desvela pirimidindiaminas sustituidas con amina cíclica como inhibidores de pkc.

I. SUMARIO DE LA INVENCION

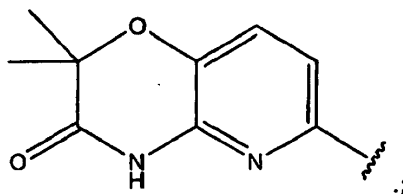
Se describen métodos y composiciones para la prevención y el tratamiento de todas las formas de aterosclerosis con compuestos de 2,4 pirimidindiamina. También se desvela el revestimiento de dispositivos protésicos, tales como endoprótesis vasculares, con los compuestos de la invención para la prevención y/o el tratamiento de la reestenosis.

La invención proporciona un compuesto que es un inhibidor de la cinasa Syk para su uso en un método de tratamiento de la aterosclerosis o la regresión o la disminución de la formación de lesiones ateroscleróticas arteriales, comprendiendo dicho método la administración a un mamífero que tiene aterosclerosis de una cantidad efectiva del compuesto que tiene la fórmula estructural I:



en la que:

R² se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más de los mismos o diferentes grupos R⁸, cicloalquilo C₃₋₈ opcionalmente sustituido con uno o más de los mismos o diferentes grupos R⁸, cicloheteroalquilo de 3-8 miembros opcionalmente sustituido con uno o más de los mismos o diferentes grupos R⁸, arilo C₅₋₁₅ opcionalmente sustituido con uno o más de los mismos o diferentes grupos R⁸, y heteroarilo de 5-15 miembros opcionalmente sustituido con uno o más de los mismos o diferentes grupos R⁸, R⁴ es



R^5 se selecciona entre el grupo que consiste en R^6 y alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más de los mismos o diferentes grupos R^6 ;

5 cada R^6 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, $-OR^d$, $-SR^d$, haloalquilo C_{1-3} , perhaloalquilo C_{1-3} , $-NR^cR^c$, halógeno, haloalquilo C_{1-3} , perhaloalquilo C_{1-3} , $-CN$, $-NC$, $-OCN$, $-SCN$, $-NO$, $-NO_2$, $-N_3$, $-S(O)R^d$, $-S(O)_2R^d$, $-S(O)_2OR^d$, $-S(O)NR^cR^c$, $-S(O)_2NR^cR^c$, $-OS(O)R^d$, $-OS(O)_2R^d$, $-OS(O)_2OR^d$, $-OS(O)NR^cR^c$, $-OS(O)_2NR^cR^c$, $-C(O)R^d$, $-C(O)OR^d$, $-C(O)NR^cR^c$, $-C(NH)NR^cR^c$, $-OC(O)R^d$, $-SC(O)R^d$, $-OC(O)OR^d$, $-SC(O)OR^d$, $-OC(O)NR^cR^c$, $-SC(O)NR^cR^c$, $-OC(NH)NR^cR^c$, $-SC(NH)NR^cR^c$, $-[NHC(O)]_nR^d$, $-[NHC(O)]_nOR^d$, $-[NHC(O)]_nNR^cR^c$ y $-[NHC(NH)]_nNR^cR^c$, arilo C_{5-10} opcionalmente sustituido con uno o más de los mismos o diferentes grupos R^6 , arilalquilo C_{6-16} opcionalmente sustituido con uno o más de los mismos o diferentes grupos R^6 , heteroarilo de 5-10 miembros opcionalmente sustituido con uno o más de los mismos o diferentes grupos R^6 y heteroarilalquilo de 6-16 miembros opcionalmente sustituido con uno o más de los mismos o diferentes grupos R^6 ;

15 R^8 se selecciona entre el grupo que consiste en R^e , R^b , R^e sustituido con uno o más de R^a o R^b iguales o diferentes, $-OR^a$ sustituido con uno o más de R^a o R^b iguales o diferentes, $-B(OR^a)_2$, $-B(NR^cR^c)_2$, $-(CH_2)_mR^b$, $-(CHR^a)_mR^b$, $-O-(CH_2)_mR^b$, $S(CH_2)_mR^b$, $-O-CHR^aR^b$, $-O-CR^a(R^a)_2$, $-O-(CHR^a)_mR^b$, $-O-(CH_2)_m-CH[(CH_2)_mR^b]R^b$, $-S-(CHR^a)_mR^b$, $-C(O)NH-(CH_2)_mR^b$, $-C(O)NH-(CHR^a)_mR^b$, $-O(CH_2)_m-C(O)NH-(CH_2)_mR^b$, $-S-(CH_2)_mR^b$, $-C(O)NH-(CH_2)_mR^b$, $-O-(CHR^a)_m-C(O)NH-(CHR^a)_mR^b$, $-S-(CHR^a)_m-C(O)NH-(CHR^a)_mR^b$, $-NH-(CH_2)_mR^b$, $-NH-(CHR^a)_mR^b$, $-NH[(CH_2)_mR^b]_2$, $-N[(CH_2)_mR^b]_2$, $-NH-C(O)-NH-(CH_2)_mR^b$, $-NH-C(O)-(CH_2)_m-CHR^bR^b$ y $-NH-(CH_2)_m-C(O)-NH-(CH_2)_mR^b$;

20 cada R^a se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-8} , cicloalquilalquilo C_{4-11} , arilo C_{5-10} , arilalquilo C_{6-16} , heteroalquilo de 2-6 miembros, cicloheteroalquilo de 3-8 miembros, cicloheteroalquilalquilo de 4-11 miembros, heteroarilo de 5-10 miembros y heteroarilalquilo de 6-16 miembros;

25 cada R^b se selecciona independientemente del grupo que consiste en $=O$, $-OR^d$, haloalquilo C_{1-3} , $=S$, $-SR^d$, $=NR^d$, $=NOR^d$, $-NR^cR^c$, halógeno, $-CF_3$, $-CN$, $-NC$, $-OCN$, $-SCN$, $-NO$, $-NO_2$, $=N_2$, $-N_3$, $-S(O)R^d$, $-S(O)_2R^d$, $-S(O)_2OR^d$, $-S(O)NR^cR^c$, $-S(O)_2NR^cR^c$, $-OS(O)R^d$, $-OS(O)_2R^d$, $-OS(O)_2OR^d$, $-OS(O)_2NR^cR^c$, $-C(O)R^d$, $-C(O)OR^d$, $-C(O)NR^cR^c$, $-C(NH)NR^cR^c$, $-C(NR^a)NR^cR^c$, $-C(NOH)R^a$, $-C(NOH)NR^cR^c$, $-OC(O)R^d$, $-OC(O)OR^d$, $-OC(O)NR^cR^c$, $-OC(NH)NR^cR^c$, $-OC(NR^a)NR^cR^c$, $-[NHC(O)]_nR^d$, $-[NR^aC(O)]_nR^d$, $-[NHC(O)]_nOR^d$, $-[NR^aC(O)]_nOR^d$, $-[NHC(O)]_nNR^cR^c$, $-[NR^aC(O)]_nNR^cR^c$, $-[NHC(NH)]_nNR^cR^c$ y $-[NR^aC(NR^a)]_nNR^cR^c$;

30 cada R^c es independientemente un grupo protector o R^a , o, como alternativa, cada R^c se toma junto con el átomo de nitrógeno al que está unido para formar un cicloheteroalquilo o heteroarilo de 5 a 8 miembros que pueden incluir opcionalmente uno o más de los mismos o diferentes heteroátomos adicionales y que pueden estar sustituidos opcionalmente con uno o más de los grupos R^a o R^b iguales o diferentes;

35 cada R^d es independientemente un grupo protector o R^a ;

40 cada R^e se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-8} , cicloalquilalquilo C_{4-11} , arilo C_{5-10} , arilalquilo C_{6-16} , heteroalquilo de 2-6 miembros, cicloheteroalquilo de 3-8 miembros, cicloheteroalquilalquilo de 4-11 miembros, heteroarilo de 5-10 miembros y heteroarilalquilo de 6-16 miembros;

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

cada n es independientemente un número entero de 0 a 3.

III. Breve descripción de los dibujos

45 El experto en la materia entenderá que los dibujos, que se describen a continuación, son solo con fines ilustrativos. Los dibujos no pretenden limitar el alcance del presente contenido de ninguna manera.

La FIG. 1 proporciona un dibujo que ilustra la cascada de transducción de señales de $Fc\epsilon R1$ que conduce a la desgranulación de los mastocitos.

50 La FIG. 2 proporciona los resultados de la expresión en superficie de CD62P inducida por colágeno, ADP y PMA por las plaquetas tratadas con una 2,4 pirimidindiamina de la invención o wortmanina.

IV. Descripción detallada

A. Visión general

En el presente documento se desvelan métodos y composiciones para la prevención y el tratamiento de todas las formas de aterosclerosis con compuestos de 2,4 pirimidindiamina. También se desvela el revestimiento de

dispositivos protésicos, tales como endoprótesis vasculares, con los compuestos de la invención para la prevención y/o el tratamiento de la reestenosis.

B. Definiciones

5 Como se usa en el presente documento, se aplicarán las siguientes definiciones a menos que se indique otra cosa.

10 "Alquilo" se refiere a grupos hidrocarbilo alifáticos saturados monovalentes que tienen de 1 a 10 átomos de carbono y preferiblemente de 1 a 6 átomos de carbono. Este término incluye, a modo de ejemplo, grupos hidrocarbilo lineales y ramificados tales como metilo (CH₃-), etilo (CH₃CH₂-), *n*-propilo (CH₃CH₂CH₂-), Isopropilo ((CH₃)₂CH-), *n*-butilo (CH₃CH₂CH₂CH₂-), isobutilo ((CH₃)₂CHCH₂-), *sec*-butilo ((CH₃)(CH₃CH₂)CH-), *t*-butilo ((CH₃)₃C-), *n*-pentilo (CH₃CH₂CH₂CH₂CH₂-), y neopentilo ((CH₃)₃CCH₂-).

15 "Alquilo sustituido" se refiere a un grupo alquilo que tiene de 1 a 5 hidrógenos reemplazados con sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alcoxi, alcoxi sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, amino, amino sustituido, aminocarbonilo, aminotiocarbonilo, aminocarbonilamino, aminotiocarbonilamino, aminocarboniloxi, aminosulfonilo, aminosulfoniloxi, sulfonilamino, aminosulfonilamino, amidino, arilo, arilo sustituido, ariloxi, ariloxi sustituido, ariltio, ariltio sustituido, carboxilo, carboxil éster, (carboxil éster)amino, (carboxil éster)oxi, ciano, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquiloxi, cicloalquiloxi sustituido, cicloalquiltio, cicloalquiltio sustituido, cicloalquenilo, cicloalquenilo sustituido, cicloalqueniloxi, cicloalqueniloxi sustituido, cicloalqueniltio, cicloalqueniltio sustituido, guanidino, guanidino sustituido, halo, hidroxilo, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroariloxi, heteroariloxi sustituido, heteroariltio, heteroariltio sustituido, heterocíclico, heterocíclico sustituido, heterocícliciloxi, heterocícliciloxi sustituido, heterocícliciltio, heterocícliciltio sustituido, nitro, SO₃H, sulfonilo, sulfoniloxi, tioacilo, tiol, alquiltio, y alquiltio sustituido, en el que dichos sustituyentes se definen en el presente documento. En algunas realizaciones, el alquilo tiene de 1 a 3 de los grupos que se han mencionado anteriormente. En otras realizaciones, el alquilo tiene de 1 a 2 de los grupos que se han mencionado anteriormente.

30 "Alquilenilo" se refiere a grupos hidrocarbilo alifáticos saturados divalentes que tienen preferiblemente de 1 a 6 y más preferiblemente de 1 a 3 átomos de carbono que son de cadena lineal o ramificada. Este término se ilustra por grupos tales como metileno (-CH₂-), etileno (-CH₂CH₂-), *n*-propileno (-CH₂CH₂CH₂-), iso-propileno (-CH₂CH(CH₃)-) o (-CH(CH₃)CH₂-), y similares.

35 "Alquilenilo sustituido" se refiere a un grupo alquilenilo que tiene de 1 a 3 hidrógenos reemplazados con sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, alquilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, amino, amino sustituido, aminocarbonilo, arilo, arilo sustituido, ariloxi, ariloxi sustituido, ciano, halógeno, hidroxilo, nitro, carboxilo, carboxil éster, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico, heterocíclico sustituido, y oxo en el que dichos sustituyentes se definen en el presente documento. En algunas realizaciones, el alquilenilo tiene de 1 a 2 de los grupos que se han mencionado anteriormente. Se apreciará que cuando el alquilenilo está sustituido con un grupo oxo, 2 hidrógenos unidos al mismo carbono del grupo alquilenilo se reemplazan por "=O".

"Alcoxi" se refiere a los grupos -O-alquilo, -O-alquenilo, y -O-alquinilo, en los que alquilo, alquenilo y alquinilo son como se definen en el presente documento.

45 "Alcoxi sustituido" se refiere a los grupos -O-(alquilo sustituido), -O-(alquenilo sustituido), y -O-(alquinilo sustituido), en los que alquilo sustituido, alquenilo sustituido, y alquinilo sustituido son como se definen en el presente documento.

50 "Acilo" se refiere a los grupos H-C(O)-, alquil-C(O)-, alquil sustituido-C(O)-, alquenil-C(O)-, alquenil sustituido-C(O)-, alquinil-C(O)-, alquinil sustituido-C(O)-cicloalquil-C(O)-, cicloalquil sustituido-C(O)-, cicloalquenil-C(O)-, cicloalquenil sustituido-C(O)-, aril-C(O)-, aril sustituido-C(O)-, heteroaril-C(O)-, heteroaril sustituido-C(O)-, heterocíclico-C(O)-, y heterocíclico sustituido-C(O)-, en los que alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo, cicloalquenilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico, y heterocíclico sustituido son como se definen en el presente documento. Acilo incluye el grupo "acetilo" CH₃C(O)-.

60 "Acilamino" se refiere a los grupos -NR²⁰C(O)alquilo, -NR²⁰C(O)alquilo sustituido, -NR²⁰C(O)cicloalquilo, -NR²⁰C(O)cicloalquilo sustituido, -NR²⁰C(O)cicloalquenilo, -NR²⁰C(O)cicloalquenilo sustituido, -NR²⁰C(O)alquenilo, -NR²⁰C(O)alquenilo sustituido, -NR²⁰C(O)alquinilo, -NR²⁰C(O)alquinilo sustituido, -NR²⁰C(O)arilo, -NR²⁰C(O)arilo sustituido, -NR²⁰C(O)heteroarilo, -NR²⁰C(O)heteroarilo sustituido, -NR²⁰C(O)heterocíclico, y -NR²⁰C(O)heterocíclico sustituido, en los que R²⁰ es hidrógeno o alquilo y en los que alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo, cicloalquenilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico, y heterocíclico sustituido son como se definen en el presente documento.

65 "Aciloxi" se refiere a los grupos alquil-C(O)O-, alquil sustituido-C(O)O-, alquenil-C(O)O-, alquenil sustituido-C(O)O-,

alquilil-C(O)O-, alquilil sustituido-C(O)O-, aril-C(O)O-, aril sustituido-C(O)O-, cicloalquil-C(O)O-, cicloalquil sustituido-C(O)O-, cicloalquenil-C(O)O-, cicloalquenil sustituido-C(O)O-, heteroaril-C(O)O-, heteroaril sustituido-C(O)O-, heterocíclico-C(O)O-, y heterocíclico sustituido-C(O)O-, en los que alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo, cicloalquenilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico, y heterocíclico sustituido son como se definen en el presente documento.

"Amino" se refiere al grupo -NH₂.

"Amino sustituido" se refiere al grupo -NR²¹R²², en el que R²¹ y R²² se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, arilo, arilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo, cicloalquenilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico, heterocíclico sustituido, donde uno de R²¹ y R²² es sulfonilo, y en el que R²¹ y R²² están unidos opcionalmente junto con nitrógeno unido a los mismos para formar un grupo heterocíclico o heterocíclico sustituido, con la condición de que R²¹ y R²² no sean ninguno hidrógeno, y en el que alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo, cicloalquenilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, sulfonilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico, y heterocíclico sustituido son como se definen en el presente documento. Cuando R²¹ es hidrógeno y R²² es alquilo, el grupo amino sustituido se define a menudo en el presente documento como "alquilamino". Cuando R²¹ y R²² son alquilo, el grupo amino sustituido se define a menudo en el presente documento como "dialquilamino". Al referirse a un amino monosustituido, significa que R²¹ o R²² es hidrógeno, pero no ambos. Al hacer referencia a un amino disustituido, significa que ni R²¹ ni R²² es hidrógeno.

"Aminocarbonilo" se refiere al grupo -C(O)NR²¹R²², en el que R²¹ y R²² se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, arilo, arilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo, cicloalquenilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico, y heterocíclico sustituido y donde R²¹ y R²² están unidos opcionalmente junto con nitrógeno unido a los mismos para formar un grupo heterocíclico o heterocíclico sustituido, y en el que alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo, cicloalquenilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico, y heterocíclico sustituido son como se definen en el presente documento.

"Aminotiocarbonilo" se refiere al grupo -C(S)NR²¹R²², en el que R²¹ y R²² se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, arilo, arilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo, cicloalquenilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico, y heterocíclico sustituido y donde R²¹ y R²² están unidos opcionalmente junto con nitrógeno unido a los mismos para formar un grupo heterocíclico o heterocíclico sustituido, y en el que alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo, cicloalquenilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico, y heterocíclico sustituido son como se definen en el presente documento.

"Aminocarbonilamino" se refiere al grupo -NR²⁰C(O)NR²¹R²², en el que R²⁰ es hidrógeno o alquilo y R²¹ y R²² se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, arilo, arilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo, cicloalquenilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico, y heterocíclico sustituido y donde R²¹ y R²² están unidos opcionalmente junto con nitrógeno unido a los mismos para formar un grupo heterocíclico o heterocíclico sustituido, y en el que alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo, cicloalquenilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico y heterocíclico sustituido son como se definen en el presente documento.

"Aminotiocarbonilamino" se refiere al grupo -NR²⁰C(S)NR²¹R²², en el que R²⁰ es hidrógeno o alquilo y R²¹ y R²² se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, arilo, arilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo, cicloalquenilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico, y heterocíclico sustituido y donde R²¹ y R²² están unidos opcionalmente junto con nitrógeno unido a los mismos para formar un grupo heterocíclico o heterocíclico sustituido, y en el que alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo, cicloalquenilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico y heterocíclico sustituido son como se definen en el presente documento.

"Aminocarboniloxi" se refiere al grupo -O-C(O)NR²¹R²², en el que R²¹ y R²² se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, arilo, arilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo, cicloalquenilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico, y heterocíclico sustituido y donde R²¹ y R²² están unidos opcionalmente junto con nitrógeno unido a los mismos para formar un grupo heterocíclico o heterocíclico sustituido,

y en el que alquilo, alquilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, alquino, alquino sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalqueno, cicloalqueno sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico y heterocíclico sustituido son como se definen en el presente documento.

5 "Aminosulfonilo" se refiere al grupo $-\text{SO}_2\text{NR}^{21}\text{R}^{22}$, en el que R^{21} y R^{22} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, alquino, alquino sustituido, arilo, arilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalqueno, cicloalqueno sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico, heterocíclico sustituido, y donde R^{21} y R^{22} están unidos opcionalmente junto con nitrógeno unido a los mismos para formar un grupo heterocíclico o heterocíclico sustituido y alquilo, alquilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, alquino, alquino sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalqueno, cicloalqueno sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico y heterocíclico sustituido son como se definen en el presente documento.

15 "Aminosulfoniloxi" se refiere al grupo $-\text{O}-\text{SO}_2\text{NR}^{21}\text{R}^{22}$, en el que R^{21} y R^{22} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, alquino, alquino sustituido, arilo, arilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalqueno, cicloalqueno sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico, y heterocíclico sustituido; R^{21} y R^{22} están unidos opcionalmente junto con nitrógeno unido a los mismos para formar un grupo heterocíclico o heterocíclico sustituido; y alquilo, alquilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, alquino, alquino sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalqueno, cicloalqueno sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico, y heterocíclico sustituido son como se definen en el presente documento.

20 "Aminosulfonilamino" se refiere al grupo $-\text{NR}^{20}-\text{SO}_2\text{NR}^{21}\text{R}^{22}$, en el que R^{20} es hidrógeno o alquilo y R^{21} y R^{22} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, alquino, alquino sustituido, arilo, arilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalqueno, cicloalqueno sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico, y heterocíclico sustituido y donde R^{21} y R^{22} están unidos opcionalmente junto con nitrógeno unido a los mismos para formar un grupo heterocíclico o heterocíclico sustituido, y en el que alquilo, alquilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, alquino, alquino sustituido, arilo, arilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalqueno, cicloalqueno sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico, y heterocíclico sustituido son como se definen en el presente documento.

25 "Sulfonilamino" se refiere al grupo $-\text{NR}^{21}\text{SO}_2\text{R}^{22}$, en el que R^{21} y R^{22} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, alquino, alquino sustituido, arilo, arilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalqueno, cicloalqueno sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico, y heterocíclico sustituido y donde R^{21} y R^{22} están unidos opcionalmente junto con los átomos unidos a los mismos para formar un grupo heterocíclico o heterocíclico sustituido, y en el que alquilo, alquilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, alquino, alquino sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalqueno, cicloalqueno sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico, y heterocíclico sustituido son como se definen en el presente documento.

30 "Amidino" se refiere al grupo $-\text{C}(=\text{NR}^{30})\text{NR}^{31}\text{R}^{32}$, en el que R^{31} y R^{32} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, alquino, alquino sustituido, arilo, arilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalqueno, cicloalqueno sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico, y heterocíclico sustituido y donde R^{31} y R^{32} están unidos opcionalmente junto con nitrógeno unido a los mismos para formar un grupo heterocíclico o heterocíclico sustituido. R^{30} se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, alquino, alquino sustituido, cicloalquino, cicloalquino sustituido, arilo, arilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalqueno, cicloalqueno sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico, heterocíclico sustituido, nitro, nitroso, hidroxilo, alcoxi, ciano, acilo, $-\text{SO}_2$ -alquilo y $-\text{SO}_2$ -alquilo sustituido, en el que alquilo, alquilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, alquino, alquino sustituido, cicloalquino, cicloalquino sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalqueno, cicloalqueno sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico, heterocíclico sustituido, nitro, nitroso, hidroxilo, alcoxi, y ciano son como se definen en el presente documento.

35 "Arilo" se refiere a un grupo carbocíclico aromático monovalente de 6 a 14 átomos de carbono que tiene un anillo sencillo (por ejemplo, fenilo) o anillos condensados múltiples (por ejemplo, naftilo o antranilo) cuyos anillos condensados pueden o no ser aromáticos, con la condición de que el punto de unión sea a través de un átomo del grupo arilo aromático. Como se usa en el presente documento, anillos múltiples se refiere a sistemas anulares condensados, puenteados o espiro que consisten en 2, 3 o 4 anillos. Por ejemplo, 1, 2, 3, 4-tetrahidronaftalen-5-ilo, 9H-fluoren-2-ilo, y similares. Los grupos arilo preferidos incluyen fenilo y naftilo.

40 "Arilo sustituido" se refiere a grupos arilo que tienen de 1 a 5 hidrógenos reemplazados con sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, alquilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, alquino, alquino sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, amino, amino sustituido, aminocarbonilo, aminotiocarbonilo, aminocarbonilamino, aminotiocarbonilamino, aminocarboniloxi, aminosulfonilo,

aminosulfoniloxi, aminosulfonilamino, amidino, arilo, arilo sustituido, ariloxi, ariloxi sustituido, ariltio, ariltio sustituido, carboxilo, carboxil éster, (carboxil éster)amino, (carboxil éster)oxi, ciano, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquiloxi, cicloalquiloxi sustituido, cicloalquiltio, cicloalquiltio sustituido, cicloalquenilo, cicloalquenilo sustituido, cicloalqueniloxi, cicloalqueniloxi sustituido, cicloalqueniltio, cicloalqueniltio sustituido, guanidino, guanidino sustituido, halo, hidroxilo, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroariloxi, heteroariloxi sustituido, heteroariltio, heteroariltio sustituido, heterocíclico, heterocíclico sustituido, heterocicililoxi, heterocicililoxi sustituido, heterocicililtio, heterocicililtio sustituido, nitro, SO₃H, sulfonilo, sulfoniloxi, tioacilo, tiol, alquiltio, y alquiltio sustituido, en los que dichos sustituyentes son como se definen en el presente documento. En algunas realizaciones, el arilo tiene de 1 a 3 de los grupos que se han mencionado anteriormente. En otras realizaciones, el arilo tiene de 1 a 2 de los grupos que se han mencionado anteriormente. En algunas realizaciones, el arilo sustituido incluye compuestos que contienen el sustituyente oxo en el anillo no aromático condensado al grupo arilo. Por ejemplo, 1-oxo-indan-4-ilo, en el que el punto de unión es a través del anillo fenilo.

"Ariloxi" se refiere al grupo -O-arilo, en el que arilo es como se define en el presente documento, incluyendo, a modo de ejemplo, fenoxi, naftoxi, y similares.

"Ariloxi sustituido" se refiere al grupo -O-(arilo sustituido), en el que arilo sustituido es como se define en el presente documento.

"Ariltio" se refiere al grupo -S-arilo, en el que arilo es como se define en el presente documento. En otras realizaciones, el azufre puede oxidarse para dar los restos -S(O)- o -SO₂-. El sulfóxido puede existir como uno o más estereoisómeros.

"Ariltio sustituido" se refiere al grupo -S-(arilo sustituido), en el que arilo sustituido es como se define en el presente documento. En otras realizaciones, el azufre puede oxidarse para dar los restos -S(O)- o -SO₂-. El sulfóxido puede existir como uno o más estereoisómeros.

"Alquenilo" se refiere a grupos hidrocarbilo de cadena lineal o ramificados que tienen de 2 a 6 átomos de carbono y preferiblemente de 2 a 4 átomos de carbono y que tienen al menos 1 y preferiblemente de 1 a 2 sitios de insaturación de vinilo (>C=C<). Dichos grupos se ilustran por vinilo, alilo, y but-3-en-1-ilo. Se incluyen en este término los isómeros *cis* y *trans* o mezclas de estos isómeros.

"Alquenilo sustituido" se refiere a grupos alquenilo que tienen de 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alcoxi, alcoxi sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, amino, amino sustituido, aminocarbonilo, aminotiocarbonilo, aminocarbonilamino, aminotiocarbonilamino, aminocarboniloxi, aminosulfonilo, aminosulfoniloxi, aminosulfonilamino, amidino, arilo, arilo sustituido, ariloxi, ariloxi sustituido, ariltio, ariltio sustituido, carboxilo, carboxil éster, (carboxil éster)amino, (carboxil éster)oxi, ciano, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquiloxi, cicloalquiloxi sustituido, cicloalquiltio, cicloalquiltio sustituido, cicloalquenilo, cicloalquenilo sustituido, cicloalqueniloxi, cicloalqueniloxi sustituido, cicloalqueniltio, cicloalqueniltio sustituido, guanidino, guanidino sustituido, halo, hidroxilo, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroariloxi, heteroariloxi sustituido, heteroariltio, heteroariltio sustituido, heterocíclico, heterocíclico sustituido, heterocicililoxi, heterocicililoxi sustituido, heterocicililtio, heterocicililtio sustituido, nitro, SO₃H, sulfonilo, sulfoniloxi, tioacilo, tiol, alquiltio, y alquiltio sustituido, en los que dichos sustituyentes son como se definen en el presente documento y con la condición de que cualquier sustitución hidroxilo no esté unida a un átomo de carbono de vinilo (insaturado). En algunas realizaciones, el alquenilo tiene de 1 a 2 de los grupos que se han mencionado anteriormente.

"Alquinilo" se refiere a grupos hidrocarbilo monovalente lineales o ramificados que tienen de 2 a 6 átomos de carbono y preferiblemente de 2 a 3 átomos de carbono y que tienen al menos 1 y preferiblemente de 1 a 2 sitios de insaturación acetilénica -C=C-. Los ejemplos de dichos grupos alquinilo incluyen acetilenilo (-C=CH), y propargilo (-CH₂C=CH).

"Alquinilo sustituido" se refiere a grupos alquinilo que tienen de 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alcoxi, alcoxi sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, amino, amino sustituido, aminocarbonilo, aminotiocarbonilo, aminocarbonilamino, aminotiocarbonilamino, aminocarboniloxi, aminosulfonilo, aminosulfoniloxi, aminosulfonilamino, amidino, arilo, arilo sustituido, ariloxi, ariloxi sustituido, ariltio, ariltio sustituido, carboxilo, carboxil éster, (carboxil éster)amino, (carboxil éster)oxi, ciano, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquiloxi, cicloalquiloxi sustituido, cicloalquiltio, cicloalquiltio sustituido, cicloalquenilo, cicloalquenilo sustituido, cicloalqueniloxi, cicloalqueniloxi sustituido, cicloalqueniltio, cicloalqueniltio sustituido, guanidino, guanidino sustituido, halo, hidroxilo, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroariloxi, heteroariloxi sustituido, heteroariltio, heteroariltio sustituido, heterocíclico, heterocíclico sustituido, heterocicililoxi, heterocicililoxi sustituido, heterocicililtio, heterocicililtio sustituido, nitro, SO₃H, sulfonilo, sulfoniloxi, tioacilo, tiol, alquiltio, y alquiltio sustituido, en los que dichos sustituyentes son como se definen en el presente documento y con la condición de que cualquier sustitución hidroxilo o tiol no esté unida a un átomo de carbono acetilénico. En algunas realizaciones, el alquinilo tiene de 1 a 2 de los grupos que se han mencionado anteriormente.

"Alquiniloxi" se refiere al grupo -O-alquinilo, en el que alquinilo es como se define en el presente documento.

Alquiniloxi incluye, a modo de ejemplo, etiniloxi, propiniloxi, y similares.

"Carboxilo" o "carboxi" se refiere a -COOH o sales del mismo.

5 "Carboxil éster" o "carboxi éster" se refiere a los grupos -C(O)O-alquilo, -C(O)O-alquilo sustituido, -C(O)O-alqueno, -C(O)O-alqueno sustituido, -C(O)O-alquino, -C(O)O-alquino sustituido, -C(O)O-arilo, -C(O)O-arilo sustituido, -C(O)O-cicloalquilo, -C(O)O-cicloalquilo sustituido, -C(O)O-cicloalqueno, -C(O)O-cicloalqueno sustituido, -C(O)O-heteroarilo, -C(O)O-heteroarilo sustituido, -C(O)O-heterocíclico, y -C(O)O-heterocíclico sustituido, en los que alquilo, alquilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, alquino, alquino sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalqueno, cicloalqueno sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico, y heterocíclico sustituido son como se definen en el presente documento.

15 "(Carboxil éster)amino" se refiere a los grupos -NR-C(O)O-alquilo, -NR-C(O)O-alquilo sustituido, -NR-C(O)O-alqueno, -NR-C(O)O-alqueno sustituido, -NR-C(O)O-alquino, -NR-C(O)O-alquino sustituido, -NR-C(O)O-arilo, -NR-C(O)O-arilo sustituido, -NR-C(O)O-cicloalquilo, -NR-C(O)O-cicloalquilo sustituido, -NR-C(O)O-cicloalqueno, -NR-C(O)O-cicloalqueno sustituido, -NR-C(O)O-heteroarilo, -NR-C(O)O-heteroarilo sustituido, -NR-C(O)O-heterocíclico, y -NR-C(O)O-heterocíclico sustituido, en los que R es alquilo o hidrógeno y alquilo, alquilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, alquino, alquino sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalqueno, cicloalqueno sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico, y heterocíclico sustituido son como se definen en el presente documento.

25 "(Carboxil éster)oxi" se refiere a los grupos -O-C(O)O-alquilo, -O-C(O)O-alquilo sustituido, -O-C(O)O-alqueno, -O-C(O)O-alqueno sustituido, -O-C(O)O-alquino, -O-C(O)O-alquino sustituido, -O-C(O)O-arilo, -O-C(O)O-arilo sustituido, -O-C(O)O-cicloalquilo, -O-C(O)O-cicloalquilo sustituido, -O-C(O)O-cicloalqueno, -O-C(O)O-cicloalqueno sustituido, -O-C(O)O-heteroarilo, -O-C(O)O-heteroarilo sustituido, -O-C(O)O-heterocíclico, y -O-C(O)O-heterocíclico sustituido, en los que alquilo, alquilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, alquino, alquino sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalqueno, cicloalqueno sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico, y heterocíclico sustituido son como se definen en el presente documento.

30 "Ciano" o "nitrilo" se refiere al grupo -CN.

35 "Cicloalquilo" se refiere a grupos alquilo cíclicos de 3 a 13 átomos de carbono que tienen anillos cíclicos sencillos o múltiples, incluyendo sistemas anulares condensados, puenteados y espiro. Los ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen adamantilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclooctilo, y similares. Uno o más anillos condensados al grupo cicloalquilo pueden ser aromáticos, con la condición de que el punto de unión sea a través del anillo no aromático, por ejemplo 9H-fluoren-9-ilo, 1, 2, 3, 4-tetrahidronaftalen-2-ilo, y similares.

40 "Cicloalqueno" se refiere a grupos alquilo cíclicos no aromáticos de 3 a 10 átomos de carbono que tienen anillos sencillos o múltiples y que tienen al menos un doble enlace y preferiblemente de 1 a 2 dobles enlaces.

45 "Cicloalquino" se refiere a grupos cicloalquilo no aromáticos de 7 a 12 átomos de carbono que tienen anillos sencillos o múltiples y que tienen al menos un triple enlace.

50 "Cicloalqueno" se refiere a grupos cicloalquilo divalentes, en los que cicloalquilo es como se define en el presente documento.

55 "Cicloalqueno sustituido" se refiere a un grupo cicloalqueno que tiene de 1 a 3 hidrógenos reemplazados con sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, alquilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, amino, amino sustituido, aminocarbonilo, arilo, arilo sustituido, ariloxi, ariloxi sustituido, ciano, halógeno, hidroxilo, nitro, carboxilo, carboxil éster, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico, heterocíclico sustituido, y oxo, en el que dichos sustituyentes son como se definen en el presente documento. En algunas realizaciones, el alqueno tiene de 1 a 2 de los grupos que se han mencionado anteriormente. Se apreciará que cuando el cicloalqueno está sustituido con un grupo oxo, 2 hidrógenos unidos al mismo carbono del grupo cicloalqueno se reemplazan por "=O".

60 "Cicloalquilo sustituido", "cicloalqueno sustituido" y "cicloalquino sustituido" se refieren a un grupo cicloalquilo, cicloalqueno o cicloalquino que tiene de 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en oxo, tioxo, alquilo, alquilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, alquino, alquino sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, amino, amino sustituido, aminocarbonilo, aminotiocarbonilo, aminocarbonilamino, aminotiocarbonilamino, aminocarboniloxi, aminosulfonilo, aminosulfoniloxi, aminosulfonilamino, amidino, arilo, arilo sustituido, ariloxi, ariloxi sustituido, ariltio, ariltio sustituido, carboxilo, carboxil éster, (carboxil éster)amino, (carboxil éster)oxi, ciano, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquiltio, cicloalquiltio sustituido, cicloalqueno, cicloalqueno sustituido, cicloalqueno, cicloalqueno sustituido, cicloalqueno, cicloalqueno sustituido, cicloalqueno, cicloalqueno sustituido, cicloalqueno, cicloalqueno sustituido, guanidino, guanidino sustituido, halo, hidroxilo, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroariloxi, heteroariloxi sustituido, heteroariltio, heteroariltio sustituido, heterocíclico, heterocíclico sustituido, heterociclioxi, heterociclioxi sustituido, heterocicliiltio, heterocicliiltio sustituido, nitro, SO₃H, sulfonilo, sulfoniloxi,

tioacilo, tiol, alquiltio, y alquiltio sustituido, en el que dichos sustituyentes son como se definen en el presente documento, siempre que cualquier sustitución hidroxilo o tiol no esté unida a un átomo de carbono insaturado. En algunas realizaciones, el cicloalquilo o cicloalqueno tiene de 1 a 3 de los grupos que se han mencionado anteriormente.

- 5 "Cicloalcoxi" se refiere a -O-cicloalquilo.
- "Cicloalcoxi sustituido" se refiere a -O-(cicloalquilo sustituido).
- 10 "Cicloalquiltio" se refiere a -S-cicloalquilo. En otras realizaciones, el azufre puede oxidarse para dar los restos -S(O)- o -SO₂-. El sulfóxido puede existir como uno o más estereoisómeros.
- "Cicloalquiltio sustituido" se refiere a -S-(cicloalquilo sustituido). En otras realizaciones, el azufre puede oxidarse para dar los restos -S(O)-, o -SO₂-. El sulfóxido puede existir como uno o más estereoisómeros.
- 15 "Cicloalquenilo" se refiere a -O-cicloalqueno.
- "Cicloalquenilo sustituido" se refiere a -O-(cicloalqueno sustituido).
- 20 "Cicloalqueno" se refiere a -S-cicloalqueno. En otras realizaciones, el azufre puede oxidarse para dar los restos sulfinilo o sulfonilo. El sulfóxido puede existir como uno o más estereoisómeros.
- "Cicloalqueno sustituido" se refiere a -S-(cicloalqueno sustituido). En otras realizaciones, el azufre puede oxidarse para dar los restos -S(O)- o -SO₂-. El sulfóxido puede existir como uno o más estereoisómeros.
- 25 "Guanidino" se refiere al grupo -NHC(=NH)NH₂.
- "Guanidino sustituido" se refiere al grupo -NR³³C(=NR³³)N(R³³)₂, en el que cada R³³ se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico, y heterocíclico sustituido; dos grupos R unidos a un átomo de nitrógeno de guanidino común están unidos opcionalmente junto con nitrógeno unido a los mismos para formar un grupo heterocíclico o heterocíclico sustituido, con la condición de que al menos un R no sea hidrógeno; y dichos sustituyentes son como se definen en el presente documento.
- 30 "Halo" o "halógeno" se refiere a flúor, cloro, bromo, y yodo y es preferiblemente flúor o cloro.
- "Hidroxi" o "hidroxilo" se refiere al grupo -OH.
- 40 "Heteroarilo" se refiere a un grupo aromático de 1 a 10 átomos de carbono y de 1 a 4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en oxígeno, nitrógeno y azufre dentro del anillo. Dichos grupos heteroarilo pueden tener un anillo sencillo (por ejemplo, piridinilo o furilo) o anillos condensados múltiples (por ejemplo, indolizínilo o benzotienilo), en los que los anillos condensados pueden o no ser aromáticos y/o contener un heteroátomo, con la condición de que el punto de unión sea a través de un átomo del grupo aromático que contiene el heteroátomo. En una realización, el átomo o átomos de nitrógeno y/o azufre del grupo heteroarilo están oxidados opcionalmente para proporcionar los restos N-óxido (N → O), sulfinilo, o sulfonilo. Los heteroarilos preferidos incluyen piridinilo, pirrolilo, indolilo, tiofenilo y furanilo.
- 45 "Heteroarilo sustituido" se refiere a grupos heteroarilo que están sustituidos con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en el mismo grupo de sustituyentes definido para arilo sustituido. En algunas realizaciones, el heteroarilo tiene de 1 a 3 de los grupos que se han mencionado anteriormente. En otras realizaciones, el heteroarilo tiene de 1 a 2 de los grupos que se han mencionado anteriormente.
- 50 "Heteroariloxi" se refiere a -O-heteroarilo.
- 55 "Heteroariloxi sustituido" se refiere al grupo -O-(heteroarilo sustituido).
- "Heteroariltio" se refiere al grupo -S-heteroarilo. En otras realizaciones, el azufre puede oxidarse para dar los restos -S(O)- o -SO₂-. El sulfóxido puede existir como uno o más estereoisómeros.
- 60 "Heteroariltio sustituido" se refiere al grupo -S-(heteroarilo sustituido). En otras realizaciones, el azufre puede oxidarse para dar los restos -S(O)- o -SO₂-. El sulfóxido puede existir como uno o más estereoisómeros.
- 65 "Heterociclo", "heterocíclico", "heterocicloalquilo" y "heterociclico" se refieren a un grupo saturado o insaturado que tiene un anillo sencillo o anillos condensados múltiples, incluyendo sistemas anulares condensados, puenteados y espiro, y que tiene de 3 a 15 átomos en el anillo, incluyendo de 1 a 4 heteroátomos. Estos átomos en el anillo se seleccionan entre el grupo que consiste en nitrógeno, azufre u oxígeno, en el que, en los sistemas anulares

condensados, uno o más de los anillos pueden ser cicloalquilo, arilo, o heteroarilo, con la condición de que el punto de unión sea a través del anillo no aromático. En una realización, el átomo o átomos de nitrógeno y/o azufre del grupo heterocíclico están opcionalmente oxidados para proporcionar los restos N-óxido, -S(O)- o -SO₂-.

5 "Heterocíclico sustituido", "heterocicloalquilo sustituido" y "heterociclilo sustituido" se refieren a grupos heterociclilo que están sustituidos con 1 a 5 de los mismos sustituyentes que se definen para cicloalquilo sustituido. En algunas realizaciones, el heterociclilo tiene de 1 a 3 de los grupos que se han mencionado anteriormente.

10 "Heterociciloxi" se refiere al grupo -O-heterociclilo.

"Heterociciloxi sustituido" se refiere al grupo -O-(heterociclilo sustituido).

15 "Heterocicilitio" se refiere al grupo -S-heterociclilo. En otras realizaciones, el azufre puede oxidarse para dar los restos -S(O)- o -SO₂-. El sulfóxido puede existir como uno o más estereoisómeros.

"Heterocicilitio sustituido" se refiere al grupo -S-(heterociclilo sustituido). En otras realizaciones, el azufre puede oxidarse para dar los restos -S(O)- o -SO₂-. El sulfóxido puede existir como uno o más estereoisómeros.

20 Los ejemplos de heterociclo y heteroarilos incluyen, pero sin limitación, azetidina, pirrol, imidazol, pirazol, piridina, pirazina, pirimidina, piridazina, indolizina, isoindol, indol, dihidroindol, indazol, purina, quinolizina, isoquinolina, quinolina, ftalazina, naftilpiridina, quinoxalina, quinazolina, cinnolina, pteridina, carbazol, carbolina, fenantridina, acridina, fenantrolina, isotiazol, fenazina, isoxazol, fenoxazina, fenotiazina, imidazolidina, imidazolina, piperidina, piperazina, indolina, ftalimida, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina, 4,5,6,7 -tetrahydrobenzo[b]tiofeno, tiazol, tiazolidina, tiofeno, benzo[b]tiofeno, morfolinilo, tiomorfolinilo (también denominado como tiamorfolinilo), 1,1-dioxotiomorfolinilo, piperidinilo, pirrolidina, tetrahidrofuranoilo, y similares.

25 "Nitro" se refiere al grupo -NO₂.

"Nitroso" se refiere al grupo -NO.

30 "Oxo" se refiere al átomo (=O).

35 "Sulfonilo" se refiere al grupo -SO₂-alquilo, -SO₂-alquilo sustituido, -SO₂-alqueno, -SO₂-alqueno sustituido, -SO₂-cicloalquilo, -SO₂-cicloalquilo sustituido, -SO₂-cicloalqueno, -SO₂-cicloalqueno sustituido, -SO₂-arilo, -SO₂-arilo sustituido, -SO₂-heteroarilo, -SO₂-heteroarilo sustituido, -SO₂-heterocíclico, y -SO₂-heterocíclico sustituido, en el que alquilo, alquilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalqueno, cicloalqueno sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico, y heterocíclico sustituido son como se definen en el presente documento. Sulfonilo incluye grupos tales como metil-SO₂-, fenil-SO₂-, y 4-metilfenil-SO₂-.

40 "Sulfoniloxi" se refiere al grupo -OSO₂-alquilo, -OSO₂-alquilo sustituido, -OSO₂-alqueno, -OSO₂-alqueno sustituido, -OSO₂-cicloalquilo, -OSO₂-cicloalquilo sustituido, -OSO₂-cicloalqueno, -OSO₂-cicloalqueno sustituido, -OSO₂-arilo, -OSO₂-arilo sustituido, -OSO₂-heteroarilo, -OSO₂-heteroarilo sustituido, -OSO₂-heterocíclico, y -OSO₂-heterocíclico sustituido, en el que alquilo, alquilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalqueno, cicloalqueno sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico, y heterocíclico sustituido son como se definen en el presente documento.

45 "Tioacilo" se refiere a los grupos H-C(S)-, alquil-C(S)-, alquil sustituido-C(S)-, alqueno-C(S)-, alqueno sustituido-C(S)-, alquinil-C(S)-, alquinil sustituido-C(S)-, cicloalquil-C(S)-, cicloalquil sustituido-C(S)-, cicloalqueno-C(S)-, cicloalqueno sustituido-C(S)-, aril-C(S)-, aril sustituido-C(S)-, heteroaril sustituido-C(S)-, heterocíclico-C(S)-, y heterocíclico sustituido-C(S)-, en los que alquilo, alquilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalqueno, cicloalqueno sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico, y heterocíclico sustituido son como se definen en el presente documento.

55 "Tiol" se refiere al grupo -SH.

"Tioxo" se refiere al grupo (=S).

60 "Alquilitio" se refiere al grupo -S-alquilo, en el que alquilo es como se define en el presente documento. En otras realizaciones, el azufre puede oxidarse para dar -S(O)-. El sulfóxido puede existir como uno o más estereoisómeros.

65 "Alquilitio sustituido" se refiere al grupo -S-(alquilo sustituido), en el que alquilo sustituido es como se define en el presente documento. En otras realizaciones, el azufre puede oxidarse para dar -S(O)-. El sulfóxido puede existir como uno o más estereoisómeros.

"Estereoisómero" y "estereoisómeros" se refieren a compuestos que difieren en la quiralidad de uno o más estereocentros. Los estereoisómeros incluyen enantiómeros y diastereómeros.

"Tautómero" se refiere a formas alternas de una molécula que difieren en la posición de un protón, tal como tautómeros enol-ceto e imina-enamina, o las formas tautoméricas de grupos heteroarilo que contienen una disposición de átomo de anillo -N=C(H)-NH-, tal como pirazoles, imidazoles, bencimidazoles, triazoles y tetrazoles. Un experto en la técnica reconocerá que son posibles otras disposiciones de átomos de anillos tautoméricos.

"Paciente" se refiere a seres humanos y a animales no humanos, especialmente mamíferos.

"Sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a sales farmacéuticamente aceptables de un compuesto, sales que derivan de una diversidad de contraiones orgánicos e inorgánicos bien conocidos en la técnica e incluyen, a modo de ejemplo solamente, sodio, potasio, calcio, magnesio, amonio, tetraalquilamonio y similares; y cuando la molécula contiene una funcionalidad básica, sales de ácidos orgánicos o inorgánicos, tales como clorhidrato, bromhidrato, tartrato, mesilato, acetato, maleato, oxalato y similares.

"Profármaco" se refiere a un derivado de un compuesto de 4-pirimidinamina activo (fármaco) que puede requerir una transformación en las condiciones de uso, tales como dentro del cuerpo, para liberar el fármaco de 2,4-pirimidindiamina activo. Los profármacos son frecuentemente, pero no necesariamente, farmacológicamente inactivos hasta que se convierten en el fármaco activo. Los profármacos se obtienen normalmente por enmascaramiento de uno o más grupos funcionales en un fármaco de 2,4-pirimidindiamina activo que se cree que es, en parte, necesario para la actividad con un progrupo (que se define a continuación) para formar un proresto que experimenta una transformación, tal como una escisión, con las condiciones especificadas de uso para liberar el grupo funcional y, por tanto, el fármaco de 2,4-pirimidindiamina activo. La escisión del proresto puede transcurrir de forma espontánea, tal como por vía de una reacción de hidrólisis, o puede ser catalizada o inducida por otro agente, tal como una enzima, la luz, un ácido o base, o un cambio de o exposición a un parámetro físico o ambiental, tal como la temperatura. El agente puede ser endógeno a las condiciones de uso, tal como una enzima presente en las células a las que se administra el profármaco o las condiciones ácidas del estómago, o puede suministrarse de forma exógena.

"Progrupo" se refiere a un tipo de grupo protector que, cuando se utiliza para enmascarar un grupo funcional en un fármaco de 2,4-pirimidindiamina activo para formar un proresto, convierte el fármaco en un profármaco. Los progrupos normalmente se unen al grupo funcional del fármaco mediante enlaces que pueden escindirse en condiciones especificadas de uso. Por tanto, un progrupo es esa porción de un proresto que se escinde para liberar el grupo funcional en las condiciones especificadas de uso. Como ejemplo específico, un proresto amida de fórmula -NH-C(O)CH₃ comprende el progrupo -C(O)CH₃.

"Cantidad farmacéuticamente eficaz" y "cantidad terapéuticamente eficaz" se refieren a una cantidad de un compuesto suficiente para tratar un trastorno o enfermedad especificado o uno o más de sus síntomas y/o para prevenir la aparición de la enfermedad o trastorno. En referencia a trastornos proliferativos oncogénicos, una cantidad farmacéutica o terapéuticamente eficaz comprende una cantidad suficiente para, entre otras cosas, provocar que el tumor se reduzca o disminuya la tasa de crecimiento del tumor.

"Solvato" se refiere a un complejo formado por la combinación de moléculas de disolvente con moléculas o iones del soluto. El disolvente puede ser un compuesto orgánico, un compuesto inorgánico, o una mezcla de ambos. Algunos de los disolventes incluyen, pero sin limitación, metanol, N,N-dimetilformamida, tetrahidrofurano, dimetilsulfóxido y agua.

"Enlazador" se refiere a un resto que une los sustituyentes N2 y/o N4 en la 2,4-pirimidindiamina a sus átomos de nitrógeno respectivos, que pueden ser los mismos o diferentes. La naturaleza de los enlazadores puede variar ampliamente, y pueden incluir virtualmente cualquier combinación de átomos o grupos útiles para separar un resto molecular de otro. Por ejemplo, el enlazador puede ser un puente hidrocarburo acíclico (por ejemplo, un alquileo saturado o insaturado, tales como metano, etano, eteno, propano, prop[1]eno, butano, but[1]eno, but[2]eno, buta[1,3]dieno, y similares), un puente hidrocarburo monocíclico o policíclico (por ejemplo, [1,2]benceno, [2,3]naftaleno, y similares), un puente acíclico sencillo heteroatómico o heteroalquildilo (por ejemplo, -O-, -S-, -S-O-, -NH-, -PH-, -C(O)-, -C(O)NH-, -S(O)-, -S(O)₂-, S(O)NH-, -S(O)₂NH-, -O-CH-, -CH₂-O-CH₂-, -O-CH=CH-CH₂-, y similares), un puente heteroarilo monocíclico o policíclico (por ejemplo, [3,4]furano, piridino, tiofeno, piperidino, piperazino, pirazidino, pirrolidino, y similares) o combinaciones dichos puentes. Los enlazadores pueden estar sustituidos adicionalmente con uno o más de los mismos o diferentes grupos de sustituyentes. La naturaleza de estos grupos de sustituyentes puede variar ampliamente. Los ejemplos no limitantes de grupos de sustituyentes adecuados incluyen alquilos ramificados, de cadena lineal o cíclicos, arilos mono o policíclicos, heteroalquilos ramificados, de cadena lineal o cíclicos, heteroarilos mono o policíclicos, halos, haloalquilos ramificados, de cadena lineal o cíclicos, hidroxilos, oxos, tiofos, alcoxis ramificados, de cadena lineal o cíclicos, haloalcoxis ramificados, de cadena lineal o cíclicos, trifluorometoxis, ariloxis mono o policíclicos, heteroariloxis mono o policíclicos, éteres, alcoholes, sulfuros, tioéteres, sulfanilos (tioles), iminas, azos, azidas, aminas (primarias, secundarias y terciarias), nitrilos (cualquier isómero), cianatos (cualquier isómero), tiocianatos (cualquier isómero), nitrosos, nitros, diazos,

sulfóxidos, sulfonilos, ácido sulfónicos, sulfamidas, sulfonamidas, ésteres sulfámicos, aldehídos, cetonas, ácido carboxílicos, ésteres, amidas, amidinas, formadinas, aminoácidos, acetilenos, carbamatos, lactonas, lactamas, glucósidos, glucurónidos, sulfonas, cetales, acetales, tiocetales, oximas, ácidos oxámicos, ésteres oxámicos, etc., y combinaciones de estos grupos. Los grupos de sustituyentes que llevan funcionalidades reactivas pueden estar protegidos o desprotegidos, como se conoce bien en la técnica.

"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. Típicamente, un grupo protector puede eliminarse selectivamente como se desee durante el transcurso de una síntesis. Los ejemplos de grupos protectores pueden encontrarse 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 amino representativos incluyen, pero sin limitación, formilo, acetilo, trifluoroacetilo, bencilo, benciloxicarbonilo ("CBZ"), terc-butoxicarbonilo ("Boc"), trimetilsililo ("TMS"), 2-trimetilsilil-etanosulfonilo ("TES"), tritilo y grupos tritilo sustituidos, aliloxicarbonilo, 9-fluorenilmetiloxicarbonilo ("Fmoc"), nitro-veratrilocarbonilo ("Nvoc") y similares. Los grupos protectores hidroxilo representativos incluyen, pero sin limitación, aquellos en los que el grupo hidroxilo está acilado o alquilado, tal como éteres bencílicos y tritílicos, así como éteres alquílicos, tetrahidropiraniil éteres, trialquilsilil éteres (por ejemplo, grupos TMS o TIPPS) y alil éteres.

A menos que se indique otra cosa, la nomenclatura de los sustituyentes que no se definen explícitamente en el presente documento se obtiene nombrando la porción terminal de la funcionalidad seguido de la funcionalidad adyacente hacia el punto de unión. Por ejemplo, el sustituyente "arilalquilocarbonilo" se refiere al grupo (aril)-(alquil)-O-C(O)-.

Se entenderá que en todos los grupos sustituidos que se han definido anteriormente, los polímeros a los que se llega definiendo los sustituyentes a sí mismos (por ejemplo, arilo sustituido que tiene un grupo arilo sustituido como un sustituyente que está sustituido por sí mismo con un grupo arilo sustituido, que está sustituido adicionalmente por un grupo arilo sustituido, etc.) no pretenden incluirse en el presente documento. En tales casos, el número máximo de dichas sustituciones es tres. Por ejemplo, las sustituciones en serie de los grupos arilo sustituidos se limitan a arilo sustituido con -aril sustituido-(aril sustituido).

De forma similar, se entiende que las definiciones anteriores no pretenden incluir patrones de sustitución no permisibles (por ejemplo, metilo sustituido con 5 grupos fluoro). Dichos patrones de sustitución no permisibles se reconocen fácilmente por una persona que tenga experiencia ordinaria en la técnica.

C. Métodos de tratamiento de trastornos cardiovasculares

En el presente documento se desvelan métodos para tratar trastornos cardiovasculares, en particular trastornos cardiovasculares relacionados con la inflamación, incluyendo, sin limitación, la aterosclerosis y la cardiomiopatía utilizando inhibidores de la cinasa Syk y compuestos de 2,4-pirimidindiamina y profármacos de los compuestos. Dada la gravedad y el padecimiento provocado por la aterosclerosis, es vital que se desarrollen nuevos tratamientos para tratar estas afecciones.

En otro aspecto, se desvelan métodos para el tratamiento de trastornos neurológicos, en particular, trastornos neurodegenerativos y neurológicos asociados a la autoinmunidad. Los ejemplos de trastornos neurodegenerativos y asociados a la autoinmunidad que pueden tratarse de acuerdo con los presentes métodos incluyen, sin limitación, el síndrome de persona rígida, el síndrome de Guillain-Barré, los trastornos neurológicos paraneoplásicos, los trastornos del movimiento (tales como los derivados de la corea de Sydenham), la esclerosis lateral amiotrófica, la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson.

Los compuestos de 2,4-pirimidindiamina activos de la invención inhiben las cascadas de señalización del receptor Fc que conducen a, entre otras cosas, la desgranulación de los mastocitos y las plaquetas. Como ejemplo específico, los compuestos inhiben las cascadas de señalización de FcεRI y/o FcγRI que conducen a la desgranulación de células inmunitarias tales como los mastocitos. Tanto los mastocitos como las plaquetas desempeñan un papel central en el desarrollo y la progresión de la aterosclerosis. Tras la activación, se activa la vía de transducción de señales del receptor de IgE, lo que conduce a la desgranulación de las células y la consiguiente liberación y/o síntesis de un grupo de mediadores químicos, incluyendo la histamina, las proteasas (por ejemplo, triptasa y quimasa), los mediadores lipídicos tales como leucotrienos (por ejemplo, LTC4), el factor activador de plaquetas (PAP) y las prostaglandinas (por ejemplo, PGD2) y una serie de citocinas, incluyendo TNF-α, IL-4, IL-13, IL-5, IL-6, IL-8, GMCSF, VEGF y TGF-β. La liberación y/o la síntesis de estos mediadores de mastocitos pueden conducir a la degradación de la matriz extracelular, el depósito de estrías grasas en la vasculatura y la rotura de placas ateroscleróticas existentes.

Los acontecimientos moleculares en la vía de transducción de señales del receptor Fc que conducen a la liberación de mediadores preformados a través de la desgranulación y la liberación y/o la síntesis de otros mediadores químicos, son bien conocidos y se ilustran en la FIG. 1. En referencia a la FIG. 1, el receptor Fc es un receptor heterotetramérico compuesto por una subunidad alfa de unión a Ig, una subunidad beta y dos subunidades gamma

(homodímero gamma). El entrecruzamiento de los receptores Fc unidos a anticuerpos induce la rápida asociación y activación de la cinasa Lyn relacionada con Src. Lyn fosforila motivos de activación inmunorreceptores a base de tirosina (ITAM) en las subunidades intracelulares beta y gamma, lo que conduce al reclutamiento de Lyn adicional a la subunidad beta y la cinasa Syk al homodímero gamma. Estas cinasas asociadas a receptores, que se activan por fosforilación intramolecular e intermolecular, fosforilan otros componentes de la vía, tales como la cinasa Btk, LAT y la fosfolipasa C-gamma PLC-gamma). El PLC-gamma activado inicia vías que conducen a la activación de la proteína cinasa C y la movilización de Ca²⁺, ambos necesarios para la desgranulación. El entrecruzamiento de FcεRI también activa las tres clases principales de proteína cinasas activadas por mitógenos (MAP), es decir, ERK1/2, JNK1/2 y p38. La activación de estas vías es importante en la regulación transcripcional de mediadores proinflamatorios, tales como TNF-α e IL-6, así como el leucotrieno CA mediador lipídico (LTC₄). Aunque no se ilustra, se cree que la cascada de señalización de FcγR comparte algunos elementos comunes con la cascada de señalización de FcεRI. Es importante destacar que, al igual que FcεRI, el FcγRI incluye un homodímero gamma que se fosforila y recluta Syk y, como FcεRI, la activación de la cascada de señalización de FcγRI conduce, entre otras cosas, a la desgranulación. Otros receptores Fc que comparten el homodímero gamma y que pueden ser regulados por los compuestos de 2,4-pirimidindiamina activos incluyen, pero no se limitan a, FcαRI y FcγIII.

La capacidad de los compuestos de 2,4-pirimidindiamina de la invención de inhibir las cascadas de señalización del receptor Fc puede determinarse o confirmarse de forma simple en ensayos *in vitro*. Se proporcionan ensayos adecuados para confirmar la inhibición de la desgranulación mediada por FcεRI en la sección de Ejemplos. En un ensayo típico, se cultivan células capaces de experimentar la desgranulación mediada por FcεRI, tal como mastocitos o basófilos, primero en presencia de IL-4, Factor de Células Madre (SCF), IL-6 e IgE para aumentar la expresión del FcεRI, se exponen a un compuesto de ensayo de 2,4-pirimidindiamina de la invención y se estimulan con anticuerpos anti-IgE (o, como alternativa, un alérgeno específico de IgE). Después de la incubación, la cantidad de un mediador químico u otro agente químico liberado y/o sintetizado como consecuencia de la activación de la cascada de señalización de FcεRI puede cuantificarse usando técnicas convencionales y compararse con la cantidad del mediador o el agente liberado de las células de control (es decir, las células que se estimulan pero que no se exponen al compuesto de ensayo). La concentración de compuesto de ensayo que produce una reducción del 50 % en la cantidad del mediador o agente el medido en comparación con las células de control es la CI₅₀ del compuesto de ensayo. El origen de los mastocitos o basófilos utilizados en el ensayo dependerá, en parte, del uso deseado para los compuestos y será evidente para los expertos en la materia. Por ejemplo, si los compuestos se utilizan para tratar o prevenir una enfermedad particular en seres humanos, una fuente conveniente de mastocitos o basófilos es un ser humano u otro animal que constituye un modelo clínico aceptado o conocido para la enfermedad particular. Por tanto, dependiendo de la aplicación particular, los mastocitos o basófilos pueden derivar de una amplia diversidad de fuentes animales, que van desde, por ejemplo, mamíferos inferiores tales como ratones y ratas, a perros, ovejas y otros mamíferos empleados habitualmente en ensayos clínicos, hasta los mamíferos superiores tales como monos, chimpancés y simios, hasta seres humanos. Los ejemplos específicos de células adecuadas para realizar los ensayos *in vitro* incluyen, pero no se limitan a, basófilos de roedores o de humanos, estirpes celulares de leucemia de basófilos de rata, mastocitos primarios de ratón (tales como mastocitos de ratón derivados de médula ósea "BMMC") y mastocitos primarios humanos aislados de sangre del cordón umbilical ("CHMC") u otros tejidos tales como pulmón. Son bien conocidos métodos para aislar y cultivar estos tipos celulares (véase, por ejemplo, Demo et al., 1999, *Cytometry* 36(4):340-348 y la patente de los EE.UU. N.º 7.060.827, cuyas divulgaciones se incorporan en el presente documento por referencia). Por supuesto, también pueden usarse otros tipos de células inmunitarias que se desgranulan tras la activación de la cascada de señalización de FcεRI, incluyendo, por ejemplo, los eosinófilos.

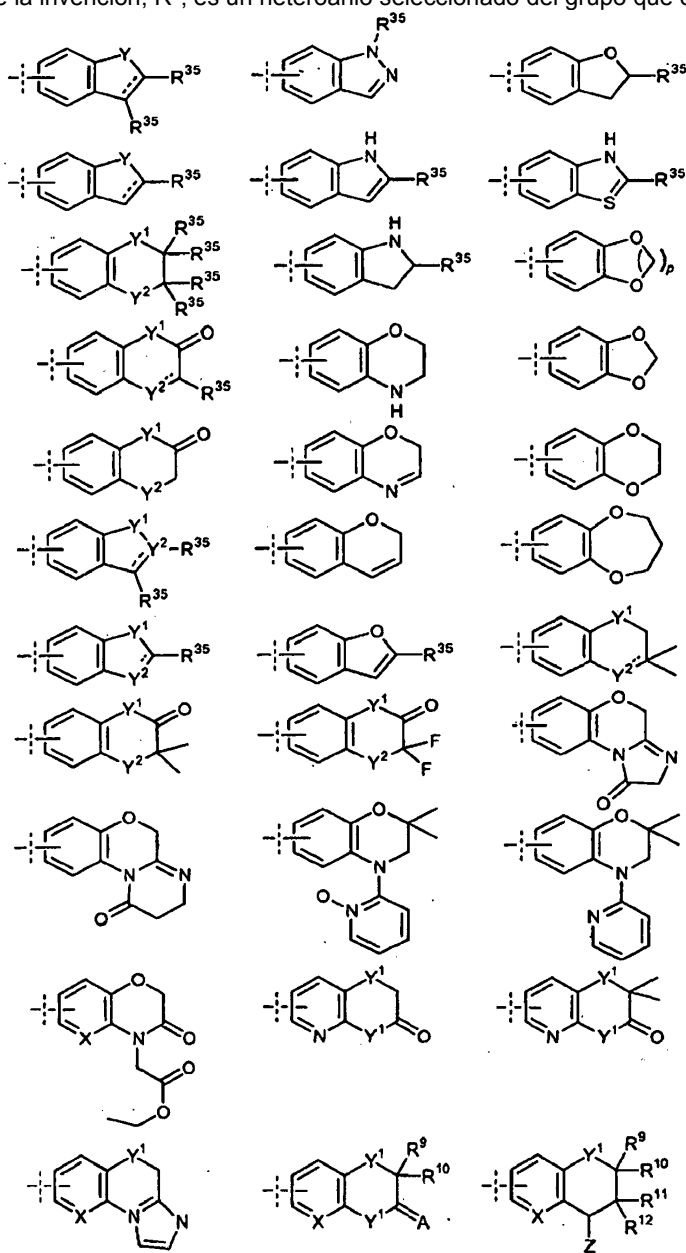
En consecuencia, la actividad de los compuestos de 2,4-pirimidindiamina de la invención también puede confirmarse en ensayos bioquímicos o celulares de actividad de la cinasa Syk. En la cascada de señalización de FcεRI en mastocitos y/o basófilos, la cinasa Syk fosforila LAT y PLC-gamma1, que conduce a, entre otras cosas, la desgranulación. Cualquiera de estas actividades puede utilizarse para confirmar la actividad de un compuesto antiaterosclerótico de la invención. En una realización, la actividad se confirma poniendo en contacto una cinasa Syk aislada, o un fragmento activo de la misma, con un compuesto en presencia de un sustrato de la cinasa Syk (por ejemplo, un péptido sintético o una proteína que se sabe que es fosforilada por Syk en una cascada de señalización) y evaluando si la cinasa Syk fosforiló el sustrato. Como alternativa, el ensayo puede realizarse con células que expresan una cinasa Syk. Las células pueden expresar la cinasa Syk endógenamente o pueden modificarse por ingeniería genética para expresar una cinasa Syk recombinante. Las células pueden opcionalmente expresar también el sustrato de la cinasa Syk. Las células adecuadas para realizar dichos ensayos de confirmación, así como los métodos de modificación por ingeniería genética de las células adecuadas, serán evidentes para los expertos en la materia. Se proporcionan ejemplos específicos de ensayos bioquímicos y celulares adecuados para confirmar la actividad de un inhibidor de Syk en la sección de Ejemplos. Generalmente, los compuestos que son inhibidores de la cinasa Syk exhibirán una CI₅₀ con respecto a una actividad de la cinasa Syk, tal como la capacidad de la cinasa Syk para fosforilar un sustrato sintético o endógeno, en un ensayo celular *in vitro* o en el intervalo de aproximadamente 20^o μM o menos. Los expertos en la materia apreciarán que los compuestos que exhiben valores de CI₅₀ inferiores, tales como en el intervalo de 10 μM, 1 μM, 100 nM, 10 nM, 1 nM, o incluso inferiores, son particularmente útiles.

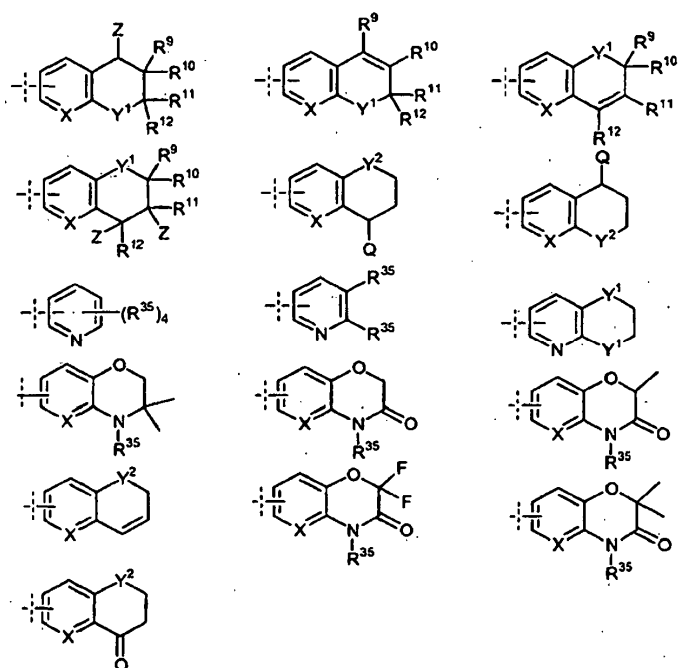
Los inhibidores de la cinasa Syk para su uso en métodos de tratamiento de la aterosclerosis o de regresión o disminución de la formación de lesiones ateroscleróticas arteriales desvelados en el presente documento incluyen

compuestos de fórmula estructural I como se ha definido anteriormente.

En una implementación preferida, R^6 es hidrógeno. Más preferiblemente, R^5 se selecciona entre el grupo que consiste en halo, $-CN$, $-NO_2$, $-C(O)R^a$, $-C(O)ORa$, $-C(O)CF_3$, $-C(O)OCF_3$, haloalquilo C_{1-3} , perhaloalquilo C_{1-3} , haloalcoxi C_{1-3} , perhaloalcoxi C_{1-3} , $-OCF_3$ y $-CF_3$. En una implementación particularmente preferida, R^5 es flúor. En otra implementación más, R^2 se selecciona entre el grupo que consiste en fenilo, naftilo, y heteroarilo de 5-10 miembros, opcionalmente sustituido con uno o más de los mismos o diferentes grupos R^8 . Preferiblemente R^2 se selecciona entre el grupo que consiste en benzodioxanilo, 1,4-benzodioxan-(5 o 6)-ilo, benzodioxolilo, 1,3-benzodioxol-(4 o 5)-ilo, benzoxazinilo, 1,4-benzoxazin-(5,6,7 u 8)-ilo, benzoxazolilo, 1,3-benzoxazol-(4,5,6 o 7)-ilo, benzopiraniilo, benzopiran-(5,6,7 u 8)-ilo, benzotriazolilo, benzotrazol-(4,5, 6 o 7)-ilo, 1,4-benzoxazinil-2-ona, 1,4-benzoxazin-(5,6,7 u 8)-il-2-ona, 2H-1,4-benzoxazinil-3(4H)-ona, 2H-1,4-benzoxazin-(5,6,7 u 8)-il-3(4H)-ona, 2H-1,3-benzoxazinil-2,4(3H)-diona, 2H-1,3-benzoxazin-(5,6,7 u 8)-il-2,4(3H)-diona, benzoxazolil-2-ona, benzoxazol-(4,5, 6 o 7)-il-2-ona, dihidrocoumarinilo, dihidrocoumarin-(5,6,7 u 8)-ilo, 1,2-benzopironilo, 1,2-benzopiron-(5,6,7 u 8)-ilo, benzofuranilo, benzofuran-(4,5,6 o 7)-ilo, benzo[b]furanilo, benzo[b]furan-(4,5,6, o -7)-ilo, indolilo, indol-(4,5,6 o 7)-ilo, pirrolilo y pirrol-(1 o 2)-ilo, opcionalmente sustituido con uno o más de los grupos R^8 iguales o diferentes.

En una implementación de la invención, R^2 , es un heteroarilo seleccionado del grupo que consiste en:

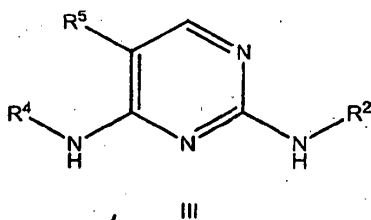




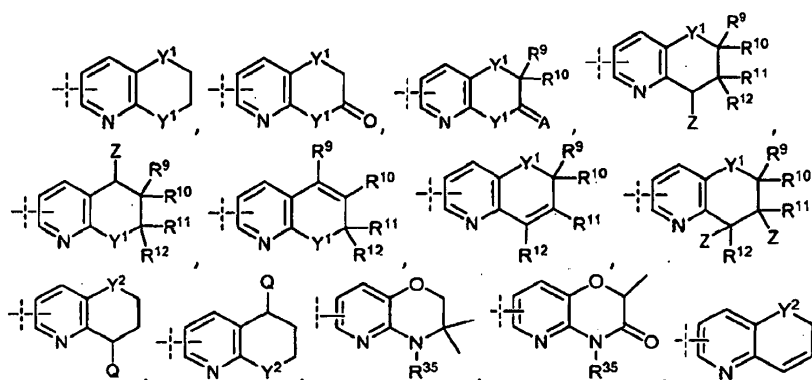
en las que:

- 5 p es un número entero de uno a tres;
 cada - - - representa independientemente un enlace sencillo o un doble enlace;
 R^{35} es hidrógeno o R^8 ;
 X se selecciona entre el grupo que consiste en CH, N y N-O;
 cada Y se selecciona independientemente del grupo que consiste en O, S y NH;
 10 cada Y^1 se selecciona independientemente del grupo que consiste en O, S, SO, SO_2 , $SONR^{36}$, NH y NR^{37} ;
 cada Y^2 se selecciona independientemente del grupo que consiste en CH, CH_2 , O, S, N, NH y NR^{37} ;
 R^{36} es hidrógeno o alquilo;
 R^{37} se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno y un progrupo,
 R^{38} se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo y arilo;
 15 A se selecciona entre el grupo que consiste en O, NH y NR^{38} ;
 cada uno de R^9 , R^{10} , R^{11} y R^{12} , independientemente entre sí, se selecciona del grupo que consiste en alquilo, alcoxi, halógeno, haloalcoxi, aminoalquilo e hidroxialquilo, o, como alternativa, R^9 y R^{10} o R^{11} y R^{12} , o R^9 y R^{10} y R^{11} y R^{12} se toman juntos para formar un grupo oxo;
 cada Z se selecciona entre el grupo que consiste en hidroxilo, alcoxi, ariloxi, éster y carbamato;
 20 Q se selecciona entre el grupo que consiste en -OH, OR^8 , $-NR^cR^c$, $-NHR^{39}-C(O)R^8$, $-NHR^{39}-C(O)OR^8$, $-NR^{39}-CHR^{40}-R^b$, $-NR^{39}-(CH_2)_m-R^b$ y $-NR^{39}-C(O)-CHR^{40}-NR^cR^c$; y
 cada uno de R^{39} y R^{40} , independientemente entre sí, se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, arilo, alquilarilo, arilalquilo y NHR^8 .
- 25 En una implementación preferida, R^2 es fenilo sustituido con uno o más grupos R^8 . Más preferiblemente, R^2 es fenilo sustituido con uno a tres grupos alcoxi.

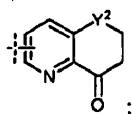
30 Un aspecto de la invención proporciona un compuesto de fórmula III para su uso en un método para tratar la aterosclerosis o la regresión o la disminución de la formación de lesiones ateroscleróticas arteriales, comprendiendo dicho método administrar a un mamífero que tiene aterosclerosis una cantidad eficaz del compuesto de fórmula III:



en la que R^4 es como se ha definido anteriormente y R^2 es fenilo sustituido con uno o más grupos R^8 o un heteroarilo seleccionado del grupo que consiste en



5 y



en las que:

- 10 R^{35} es hidrógeno o R^8 ;
 R^8 es R^e , R^b , R^e sustituido con uno o más de R^a o R^b iguales o diferentes, $-OR^a$ sustituido con uno o más de R^a o R^b iguales o diferentes, $-B(OR^a)_2$, $-B(NR^cR^c)_2$, $-(CH_2)_mR^b$, $-(CHR^a)_mR^b$, $-O-(CH_2)_mR^b$, $-S-(CH_2)_mR^b$, $-O-CHR^aR^b$, $-O-CR^a(R^b)_2$, $-O-(CHR^a)_mR^b$, $-O-(CH_2)_mCH[(CH_2)_mR^b]R^b$, $-S-(CHR^a)_mR^b$, $-C(O)NH-(CH_2)_mR^b$, $-C(O)NH-(CHR^a)_mR^b$, $-O-(CH_2)_mC(O)NH-(CH_2)_mR^b$, $-S-(CH_2)_mC(O)NH-(CH_2)_mR^b$, $-O-(CHR^a)_mC(O)NH-(CHR^a)_mR^b$, $-S-(CHR^a)_mC(O)NH-(CHR^a)_mR^b$, $-NH-(CH_2)_mR^b$, $-NH-(CHR^a)_mR^b$, $-NH[(CH_2)_mR^b]$, $-N[(CH_2)_mR^b]_2$, $-NH-C(O)-NH-(CH_2)_mR^b$, $-NH-C(O)-(CH_2)_m-CHR^bR^b$ o $-NH-(CH_2)_mC(O)-NH-(CH_2)_mR^b$;
- 15 cada R^a se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (C1-C6), cicloalquilo (C3-C8), ciclohexilo, cicloalquilalquilo (C4-C11), arilo (C5-C10), fenilo, arilalquilo (C6-C16), bencilo, heteroalquilo de 2-6 miembros, cicloheteroalquilo de 3-8 miembros, morfolinilo, piperazinilo, homopiperazinilo, piperidinilo, cicloheteroalquilalquilo de 4-11 miembros, heteroarilo de 5-10 miembros y heteroarilalquilo de 6-16 miembros;
- 20 cada R^b se selecciona independientemente del grupo que consiste en $=O$, $-OR^d$, haloalquilo (C1-C3), $-OCF_3$, $=S$, $-SR^d$, $=NR^d$, $=NOR^d$, $-NR^cR^c$, halógeno, $-CF_3$, $-CN$, $-NC$, $-OCN$, $-SCN$, $-NO$, $-NO_2$, $=N_2$, $-N_3$, $-S(O)R^d$, $-S(O)_2R^d$, $-S(O)_2OR^d$, $-S(O)NR^cR^c$, $-S(O)_2NR^cR^c$, $-OS(O)R^d$, $-OS(O)_2R^d$, $-OS(O)_2OR^d$, $-OS(O)_2NR^cR^c$, $-C(O)OR^d$, $-C(O)NR^cR^c$, $-C(NH)NR^cR^c$, $-C(NR^a)NR^cR^c$, $-C(NOH)R^d$, $-C(NOH)NR^cR^c$, $-OC(O)R^d$, $-OC(O)OR^d$, $-OC(O)NR^cR^c$, $-OC(NH)NR^cR^c$, $-OC(NR^a)NR^cR^c$, $-[NHC(O)]_nR^d$, $-[NR^aC(O)]_nR^d$, $-[NHC(O)]_nOR^d$, $-[NR^aC(O)]_nOR^d$, $-[NHC(O)]_nNR^cR^c$, $-[NR^aC(O)]_nNR^cR^c$, $-[NHC(NH)]_nNR^cR^c$ y $-[NR^aC(NR^a)]_nNR^cR^c$;
- 25 cada R^c es independientemente un grupo protector o R^a , o, como alternativa, dos R^c se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un cicloheteroalquilo o heteroarilo de 5 a 8 miembros que pueden incluir opcionalmente uno o más de los mismos o diferentes heteroátomos adicionales y que pueden estar sustituidos opcionalmente con uno o más de los grupos R^a o R^b iguales o diferentes;
- 30 cada R^d es independientemente un grupo protector o R^a ;
- 35 cada R^e se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo (C1-C6), cicloalquilo (C3-C8), ciclohexilo, cicloalquilalquilo (C4-C11), arilo (C5-C10), fenilo, arilalquilo (C6-C16), bencilo, heteroalquilo de 2-6 miembros, cicloheteroalquilo de 3-8 miembros, morfolinilo, piperazinilo, homopiperazinilo, piperidinilo, cicloheteroalquilalquilo de 4-11 miembros, heteroarilo de 5-10 miembros y heteroarilalquilo de 6-16 miembros;
- X se selecciona entre el grupo que consiste en CH, N y N-O;
- 40 cada Y se selecciona independientemente del grupo que consiste en O, S y NH;
- 45 cada Y^1 se selecciona independientemente del grupo que consiste en O, S, SO_2 , $SONR^{36}$, NH y NR^{35} ;
- 40 cada Y^2 se selecciona independientemente del grupo que consiste en CH, CH_2 , O, S, N, NH y NR^{35} ;
- 40 cada R^{36} independientemente es hidrógeno o alquilo;
- A se selecciona entre el grupo que consiste en O, NH y NR^{38} ;
- 45 Q se selecciona entre el grupo que consiste en $-OH$, OR^b , $-NR^cR^c$, NHR^{39} , $C(O)R^b$, $-NHR^{39}-C(O)OR^b$, $-NR^{39}-CHR^{40}-R^b$, $-NR^{39}-(CH_2)_mR^b$ y $-NR^{39}-C(O)-CHR^{40}-NR^cR^c$;
- 45 cada R^{38} se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo y arilo;
- 45 cada uno de R^9 , R^{10} , R^{11} y R^{12} , independientemente entre sí, se selecciona del grupo que consiste en alquilo, alcoxi, halógeno, haloalcoxi, aminoalquilo e hidroxialquilo, o, como alternativa, R^9 y R^{10} o R^{11} y R^{12} , o R^9 y R^{10} y R^{11} y R^{12} se toman juntos para formar un grupo oxo;
- 50 cada Z se selecciona entre el grupo que consiste en hidroxilo, alcoxi, ariloxi, éster y carbamato;
- 50 Q se selecciona entre el grupo que consiste en $-OH$, OR^b , $-NR^cR^c$, $-NHR^{39}-C(O)R^b$, $-NHR^{39}-C(O)OR^b$, $-NR^{39}-CHR^{40}-R^b$, $-NR^{39}-(CH_2)_mR^b$ y $-NR^{39}-C(O)-CHR^{40}-NR^cR^c$; y
- 50 cada uno de R^{39} y R^{40} , independientemente entre sí, se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo,

arilo, alquilario, arilalquilo y NHR^8 ; y
 cada m independientemente es un número entero de 1 a 3; y
 cada n es independientemente un número entero de 0 a 3.

5 También se desvelan en el presente documento métodos en los que el compuesto administración al mamífero que lo
 necesita es un profármaco de un inhibidor de la cinasa Syk. Los profármacos generalmente comprenden un
 compuesto de 2,4-pirimidinadiazina biológicamente activo que está sustituido en el átomo de nitrógeno de uno o
 10 más grupos de amina primaria o secundaria con un progrupo (R^p) que se metaboliza o, de otro modo, se transforma
 en condiciones de uso para producir la 2,4-pirimidinadiazina activa. El progrupo puede ser un progrupo que
 contiene fósforo. El progrupo puede incluir un grupo o resto que se metaboliza en las condiciones de uso para
 producir un intermedio inestable α -hidroximetilo, α -aminometilo o α -tiometilo, que después se metaboliza
 adicionalmente *in vivo* para producir el profármaco de 2,4-pirimidinadiazina activo. El progrupo puede incluir un
 resto α -hidroxialquilo, α -aminoalquilo o α -tioalquilo, por ejemplo un resto α -hidroximetilo, α -aminometilo, α -tiometilo,
 15 que se metaboliza en las condiciones de uso para producir el fármaco de 2,4 pirimidinadiazina activo. Por ejemplo,
 el progrupo puede ser de la fórmula $-(\text{CR}^d\text{R}^d)_y\text{-A-R}^3$, donde y es 1, 2 o 3, cada R^d , independientemente de los
 demás, se selecciona de entre hidrógeno, ciano, alquilo (C1-C20) opcionalmente sustituido, perfluoroalquilo (C1-
 C20), arilalquilo (C7-C30) opcionalmente sustituido y heteroarilalquilo de 6-30 miembros opcionalmente sustituido,
 donde cada sustituyente opcional, independientemente de los demás, se selecciona de entre hidrógeno, alquilo,
 20 arilo, arilalquilo, heteroarilo y heteroalquilo, o, como alternativa, los dos R^d se toman junto con el átomo de carbono
 al que están unidos para formar un cicloalquilo que contiene de 3 a 8 átomos de carbono; A se selecciona entre O, S
 y NR^{50} , donde R^{50} se selecciona entre hidrógeno, alquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo y
 cicloheteroalquilo, o como alternativa se combina con R^3 , y, junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un
 anillo de 3-7 miembros; y R^3 representa un grupo que puede metabolizarse *in vivo* para producir un grupo de la
 fórmula $-\text{CR}^d\text{R}^d\text{-AH}$, donde R^d y A son como se han definido anteriormente.

25 La identidad de R^3 no es importante, con la condición de que pueda metabolizarse en las condiciones de uso
 deseadas, por ejemplo, en las condiciones ácidas que se encuentran en el estómago y/o por enzimas que se
 encuentran *in vivo*, para producir un grupo de la fórmula $-\text{CR}^d\text{R}^d\text{-AH}$, donde A y R^d son como se han definido
 anteriormente. Por lo tanto, los expertos en la técnica apreciarán que R^3 puede comprometer virtualmente cualquier
 30 grupo protector hidroxilo, amina o tiol conocido o descubierto posteriormente. Los ejemplos no limitantes de grupos
 protectores adecuados pueden encontrarse, por ejemplo, en Protective Groups in Organic Synthesis, Greene &
 Wuts, 2ª Ed., John Wiley & Sons, Nueva York, 1991 (especialmente las páginas 10-142 (alcoholes, 277-308 (tioles) y
 309-405 (aminas), cuya divulgación se incorpora en el presente documento por referencia).

35 R^3 puede incluir, junto con A, un éter, un tioéter, un silil éter, un silil tioéter, un éster, un tioéster, una amida, un
 carbonato, un tiocarbonato, un carbamato, un tiocarbamato, o un enlace urea, $-\text{OCH}_2\text{SO}_3\text{R}$, donde R es hidrógeno,
 alquilo, arilo, arilalquilo o una sal de metal (por ejemplo, sodio, litio, potasio); $-\text{GCH}_2\text{N}^+(\text{R}^{51})_3\text{M}^-$, donde G está
 ausente, $-\text{OPO}_3^-$, OSO_3^- o $-\text{CO}_2^-$, R^{51} es hidrógeno, alquilo, arilo, arilalquilo, cicloheteroalquilo o
 cicloheteroalquilalquilo y M- es un contraión, normalmente un ión haluro o similar (acetato, sulfato, fosfato, etc.). En
 40 los progrupos R^p , R^3 puede seleccionarse de entre R^1 , $-\text{C}(\text{O})\text{R}^1$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^1$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^1\text{R}^1$ y $-\text{SiR}^1\text{R}^1\text{R}^1$, donde cada R^1 ,
 independientemente de los demás, se selecciona de entre hidrógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido,
 heteroalquilo inferior opcionalmente sustituido, cicloalquilo inferior opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo
 inferior opcionalmente sustituido, arilo (C6-C10) opcionalmente sustituido, heteroarilo de 5-10 miembros
 45 opcionalmente sustituido, arilalquilo (C7-C18) opcionalmente sustituido y heteroarilalquilo de 6-18 miembros
 opcionalmente sustituido. Cada R^1 puede ser igual.

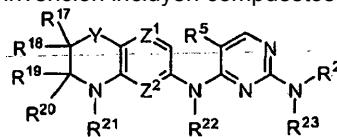
La identidad del progrupo o progrupos puede seleccionarse para adaptar la solubilidad en agua y otras propiedades
 del compuesto de 2,4-pirimidinadiazina activo subyacente para optimizarse para un modo particular de
 50 administración. También puede seleccionarse para proporcionar la eliminación en órganos y/o tejidos específicos
 dentro del cuerpo, tales como, por ejemplo, en el tracto digestivo, en la sangre y/o suero, o a través de enzimas que
 residen en órganos específicos, tales como el hígado.

Los progrupos que son progrupos que contienen fósforo incluyen restos de fosfato que pueden escindirse *in vitro* por
 55 enzimas tales como esterasas, lipasas y/o fosfatasa. Dichas enzimas existen en todo el cuerpo, residiendo, por
 ejemplo, en el estómago y el tracto digestivo, la sangre y/o el suero y en casi todos los tejidos y órganos. Dichos
 progrupos que contienen fosfato pueden incrementar la solubilidad en agua del compuesto de 2,4-pirimidinadiazina
 activo subyacente, haciendo que dichos profármacos que contienen fosfato sean idealmente adecuados para modos
 de administración donde la solubilidad en agua es deseable, tales como, por ejemplo, modos de administración oral,
 bucal, intravenosa, intramuscular y oculares.

60 Cada progrupo que contiene fosfato en el profármaco puede ser de la fórmula $-(\text{CR}^d\text{R}^d)_y\text{-O-P}(\text{O})(\text{OH})(\text{OH})$, o una sal
 del mismo, en la que y R^d son como se han definido anteriormente. En una realización específica, cada R^d ,
 independientemente de los demás, se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo inferior sustituido o
 sin sustituir, fenilo sustituido o sin sustituir, metilo sustituido o sin sustituir y bencilo sustituido o sin sustituir. Cada R^d ,
 65 independientemente de los demás, puede seleccionarse del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo inferior sin
 sustituir. Los progrupos que contienen fosfato ejemplares específicos RP incluyen $-\text{CH}_2\text{-O-P}(\text{O})(\text{OH})(\text{OH})$ y $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-}$

O-P(O)(OH)(OH) y/o las sales correspondientes.

Los profármacos de los compuestos de la invención incluyen compuestos de la fórmula estructural II:



II

5

en la que:

Y se selecciona entre CH₂, NR²⁴, O, S, S(O) y S(O)₂;

cada uno de Z¹ y Z², independientemente entre sí, se selecciona entre CH y N;

10 R² se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo (C1-C6) opcionalmente sustituido con uno o más de los mismos o diferentes grupos R⁸, cicloalquilo (C3-C8) opcionalmente sustituido con uno o más de los mismos o diferentes grupos R⁸, cicloheteroalquilo de 3-8 miembros opcionalmente sustituido con uno o más de los mismos o diferentes grupos R⁸, arilo (C6-C14) opcionalmente sustituido con uno o más de los mismos o diferentes grupos R⁸, y heteroarilo de 5-15 miembros opcionalmente sustituido con uno o más de los mismos o diferentes grupos R⁸;

15 R⁵ se selecciona entre halo, ciano, nitro y trihalometilo;

R⁸ se selecciona entre el grupo que consiste en R^a, R^b, R^a sustituido con uno o más de R^a o R^b iguales o diferentes, -OR^a sustituido con uno o más de R^a o R^b iguales o diferentes, -B(OR^a)₂, -B(NR^cR^c)₂, -(CH₂)_m-R^b, -(CHR^a)_m-R^b, -O-(CH₂)_m-R^b, -S-(CH₂)_m-R^b, -O-CHR^aR^b, -O-CR^a(R^b)₂, -O-(CHR^a)_m-R^b, -O-(CH₂)_m-CH[(CH₂)_mR^b]R^b, -S-(CHR^a)_m-R^b, -C(O)NH-(CH₂)_m-R^b, -C(O)NH-(CHR^a)_m-R^b, -O-(CH₂)_m-C(O)NH-(CH₂)_m-R^b, -S-(CH₂)_m-C(O)NH-(CH₂)_m-R^b, -O-(CHR^a)_m-C(O)NH-(CHR^a)_m-R^b, -S-(CHR^a)_m-C(O)NH-(CHR^a)_m-R^b, -NH-(CH₂)_m-R^b, -NH-(CHR^a)_m-R^b, -NH[(CH₂)_mR^b], -N[(CH₂)_mR^b]₂, -NH-C(O)-NH-(CH₂)_m-R^b, -NH-C(O)-(CH₂)_m-CHR^bR^b y -NH-(CH₂)_m-C(O)-NH-(CH₂)_m-R^b;

20 R¹⁷ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno y alquilo inferior o, como alternativa, R¹⁷ puede tomarse junto con R¹⁸ para formar un grupo oxo (=O) o, junto con el átomo de carbono al que están unidos, un espirociclo que contiene de 3 a 7 átomos de carbono;

R¹⁸ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno y alquilo inferior o, como alternativa, R¹⁸ puede tomarse junto con R¹⁷ para formar un grupo oxo (=O) o, junto con el átomo de carbono al que están unidos, un espirociclo que contiene de 3 a 7 átomos de carbono;

30 R¹⁹ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo inferior o, como alternativa, R¹⁹ puede tomarse junto con R²⁰ para formar un grupo oxo (=O) o, junto con el átomo de carbono al que están unidos, un espirociclo que contiene de 3 a 7 átomos de carbono;

R²⁰ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo inferior o, como alternativa, R²⁰ puede tomarse junto con R¹⁹ para formar un grupo oxo (=O) o, junto con el átomo de carbono al que están unidos, un espirociclo que contiene de 3 a 7 átomos de carbono;

35 cada R^a, independientemente de los demás, se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo inferior, cicloalquilo inferior, cicloalquilalquilo (C4-C11), arilo (C6-C10), arilalquilo (C7-C16), heteroalquilo de 2-6 miembros, cicloheteroalquilo de 3-8 miembros, cicloheteroalquilalquilo de 4-11 miembros, heteroarilo de 5-10 miembros y heteroarilalquilo de 6-16 miembros;

40 cada R^b se selecciona independientemente del grupo que consiste en =O, -OR^a, haloalquiloxi (C1-C3), =S, -SR^a, =NR^a, =NOR^a, -NR^cR^c, halógeno, -CF₃, -CN, -NC, -OCN, -SCN, -NO, -NO₂, =N₂, -N₃, -S(O)R^a, -S(O)₂R^a, -S(O)₂OR^a, -S(O)NR^cR^c, -S(O)₂NR^cR^c, -OS(O)R^a, -OS(O)₂R^a, -OS(O)₂OR^a, -OS(O)₂NR^cR^c, -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -C(O)NR^cR^c, -C(NH)NR^cR^c, -C(NR^a)NR^cR^c, -C(NOH)R^a, -C(NOH)NR^cR^c, -OC(O)R^a, -OC(O)OR^a, -OC(O)NR^cR^c, -OC(NH)NR^cR^c, -OC(NR^a)NR^cR^c, -[NHC(O)]_nR^a, -[NR^aC(O)]_nR^a, -[NHC(O)]_nOR^a, -[NR^aC(O)]_nOR^a, -[NHC(O)]_nNR^cR^c, -[NR^aC(O)]_nNR^cR^c, -[NHC(NH)]_nNR^cR^c y -[NR^aC(NR^a)]_nNR^cR^c;

45 cada R^c, independientemente de los demás, se selecciona del grupo que consiste en un grupo protector y R^a, o, como alternativa, los dos R^c unidos al mismo átomo de nitrógeno se toman junto con ese átomo de nitrógeno para formar un cicloheteroalquilo o heteroarilo de 5 a 8 miembros que pueden incluir opcionalmente uno o más de los mismos o diferentes heteroátomos adicionales y que pueden estar sustituidos opcionalmente con uno o más de los grupos R^a iguales o diferentes;

50 cada uno de R²¹, R²² y R²³, independientemente entre sí, se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y un progrupo R^p;

R^p tiene la fórmula -(CR^dR^d)_y-A-R³, donde y es un número entero que varía de 1 a 3; A es O o S; cada R^d, independientemente de los demás, se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido, arilo (C6-C14) opcionalmente sustituido y arilalquilo (C7-C20) opcionalmente sustituido; donde los sustituyentes opcionales, independientemente entre sí, se seleccionan de entre hidroxilo, alcoxi inferior, ariloxi (C6-C14), alcoxilalquilo inferior y halógeno, o, como alternativa, dos R^d unidos al mismo átomo de carbono, tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un grupo cicloalquilo que contiene de 3 a 8 átomos de carbono;

60 R³ comprende, junto con el heteroátomo, A, al que está unido, un alcohol, un éter, un tioéter, un silil éter, un silil

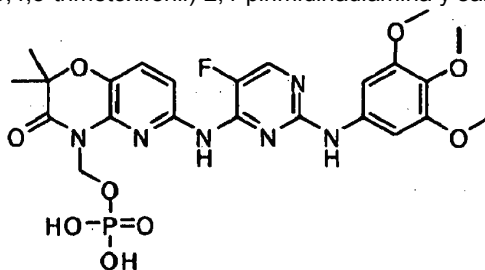
tioéter, un éster, un tioéster, una amida, un carbonato, un tiocarbonato, un carbamato, un tiocarbamato, una urea, un fosfato, una sal fosfato o un éster de fosfato;

cada m es, independientemente de los demás, un número entero de 1 a 3; y

cada n es, independientemente de los demás, un número entero de 0 a 3. con la condición de que al menos uno de R^{21} , R^{22} , y R^{23} sea R^p .

En el uso terapéutico, los compuestos de la presente invención se administran normalmente en una composición farmacéutica estándar. También se describe en el presente documento una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Puede haber un progrupo R^p , y en particular, R^{21} puede ser R^p . El profármaco puede ser un profármaco del Compuesto 1. En un ejemplo específico, el compuesto es N4-(2,2-dimetil-4-[(dihidrógeno fosfonoxi)metil]-3-oxo-5-pirido[1,4]oxazin-6-il)-5-fluoro-N2-(3,4,5-trimetoxifenil)-2,4-pirimidinadiamina y sales de los mismos, el Compuesto 4.



Compuesto 4

Cuando se usan para tratar o prevenir dichas enfermedades, los compuestos activos pueden administrarse individualmente, como mezclas de uno o más compuestos activos o en mezcla o en combinación con otros agentes útiles para tratar dichas enfermedades y/o los síntomas asociados a dichas enfermedades. Los compuestos activos también pueden administrarse en mezcla o en combinación con agentes útiles para tratar otros trastornos o enfermedades, tales como antihipertensivos (tales como beta bloqueantes, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) y antagonistas del calcio), medicamentos para el colesterol (tales como estatinas, fibratos o complementos de inhibición de la absorción intestinal de colesterol, incluyendo ezetimiba), anticoagulantes (por ejemplo, heparina o warfarina), medicamentos antiplaquetarios (por ejemplo, una dosis baja de aspirina), niacina, ácidos grasos omega-3 y ácidos fólicos. Los compuestos activos pueden administrarse en sí en forma de profármacos o como composiciones farmacéuticas, que comprenden un compuesto activo o profármaco.

Las composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos activos de la invención (o profármacos de los mismos) pueden fabricarse por medio de procesos convencionales de mezcla, disolución, granulación, levigación para fabricación de grageas, emulsión, encapsulación, atrapamiento o liofilización. Las composiciones pueden formularse de manera convencional usando uno o más vehículos, diluyentes, excipientes o auxiliares fisiológicamente aceptables que facilitan el procesamiento de los compuestos activos en preparaciones que pueden utilizarse farmacéuticamente.

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

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

Para la administración tópica, el compuesto o compuestos activos o profármaco o profármacos pueden formularse como soluciones, geles, pomadas, cremas, suspensiones, etc., como son bien conocidos en la técnica.

Las formulaciones sistémicas incluyen las diseñadas para la administración por inyección, por ejemplo, la inyección subcutánea, intravenosa, intramuscular, intratecal o intraperitoneal, así como las diseñadas para la administración transdérmica, transmucosa oral o pulmonar.

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

Como alternativa, la formulación inyectable puede proporcionarse en forma de polvo para su reconstitución con un vehículo adecuado, incluyendo pero no limitado a agua estéril apirógena, tampón, solución de dextrosa, etc., antes de su uso. Con este fin, el compuesto o compuestos activos pueden secarse mediante cualquier técnica conocida en la técnica, tal como la liofilización, y reconstituirse antes de su uso.

5 Para la administración transmucosa, se usan penetrantes apropiados para la barrera que se penetra en la formulación. Dichos penetrantes se conocen en la técnica.

10 Para la administración oral, las composiciones farmacéuticas pueden tomar la forma de, por ejemplo, pastillas para chupar, comprimidos o cápsulas preparados mediante medios convencionales con excipientes farmacéuticamente aceptables tales como agentes aglutinantes (por ejemplo, almidón de maíz pregelatinizado, polivinilpirrolidona o hidroxipropil metilcelulosa); cargas (por ejemplo, lactosa, celulosa microcristalina o fosfato ácido de calcio); lubricantes (por ejemplo, estearato de magnesio, talco o sílice); disgregantes (por ejemplo, almidón de patata o almidón glicolato de sodio); o agentes humectantes (por ejemplo, lauril sulfato de sodio). Los comprimidos pueden recubrirse mediante métodos bien conocidos en la técnica, por ejemplo, con azúcares, películas o recubrimientos entéricos. Los compuestos que son particularmente adecuados para administración oral incluyen 6-(5-fluoro-2-(3,4,5-trimetoxifenilamino)pirimidin-4-ilamino)-2,2-dimetil-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazina-3(4H)-ona y profármacos de los mismos, por ejemplo, pero no limitado a, dihidrógeno fosfato de (6-(5-fluoro-2-(3,4,5-trimetoxifenilamino)pirimidin-4-il)-2,2-dimetil-3-oxo-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-4(3H)-il)metilo y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

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

25 Las preparaciones para la administración oral pueden formularse adecuadamente para proporcionar una liberación controlada del compuesto activo o profármaco, como es bien sabido.

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

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

40 Para la administración nasal o la administración por inhalación o insuflación, el compuesto o compuestos activos o profármaco o profármacos pueden administrarse convenientemente en forma de una pulverización de aerosol desde envases presurizados o un nebulizador con el uso de un propulsor adecuado, por ejemplo, diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, fluorocarbonos, dióxido de carbono u otro gas adecuado. En el caso de un aerosol presurizado, la unidad de dosificación puede determinarse proporcionando una válvula para suministrar una cantidad medida. Las cápsulas y cartuchos para su uso en un inhalador o insuflador (por ejemplo, cápsulas y cartuchos compuestos por gelatina) pueden formularse conteniendo una mezcla en polvo del compuesto y una base en polvo adecuada tal como lactosa o almidón.

45 Un ejemplo específico de una formulación de suspensión acuosa adecuada para la administración nasal usando dispositivos de pulverización nasal disponibles en el mercado incluye los siguientes ingredientes: compuesto activo o profármaco (0,5-20 mg/ml); cloruro de benzalconio (0,1 hasta 0,2 mg/ml); polisorbato 80 (TWEEN® 80; 0,5-5 mg/ml); carboximetilcelulosa de sodio o celulosa microcristalina (1-15 mg/ml); feniletano (1-4 mg/ml); y dextrosa (20-50 mg/ml). El pH de la suspensión final puede ajustarse para variar de aproximadamente pH 5 a pH 7, siendo típico un pH de aproximadamente pH 5,5.

50 Otro ejemplo específico de una suspensión acuosa adecuada para la administración de los compuestos a través de la inhalación y en particular para dicha administración de una 2,4-pirimidindiamina, contiene compuesto o profármaco 1-20 mg/ml, Polisorbato 80 0,1-1 % (v/v) (TWEEN® 80), citrato 50 mM y/o cloruro de sodio 0,9 %.

55 Para la administración prolongada, el compuesto o compuestos activos o profármaco o profármacos pueden formularse como una preparación de depósito para la administración por implantación o inyección intramuscular. El principio activo puede formularse con materiales poliméricos o hidrófobos adecuados (por ejemplo, como una emulsión en un aceite aceptable) o resinas de intercambio iónico o como derivados poco solubles, por ejemplo, como una sal poco soluble. Como alternativa, pueden utilizarse sistemas de administración transdérmica fabricados como un disco o parche adhesivo que libera lentamente el compuesto o compuestos activos para su absorción

percutánea. Con este fin, pueden utilizarse potenciadores de la infiltración para facilitar la penetración transdérmica del compuesto o compuestos activos. Son parches transdérmicos adecuados: los descritos, por ejemplo, en la Patente de los EE.UU. N.º 5.407.713; la Patente de los EE.UU. N.º 5.352.456; la Patente de los EE.UU. N.º 5.332.213; la Patente de los EE.UU. N.º 5.336.168; la Patente de los EE.UU. N.º 5.290.561; la Patente de los EE.UU. N.º 5.254.346; la Patente de los EE.UU. N.º 5.164.189; la Patente de los EE.UU. N.º 5.163.899; la Patente de los EE.UU. N.º 5.088.977; la Patente de los EE.UU. N.º 5.087.240; la Patente de los EE.UU. N.º 5.008.110; la Patente de los EE.UU. N.º 4.921.475.

Como alternativa, pueden emplearse otros sistemas de administración farmacéutica. Los liposomas y las emulsiones son ejemplos bien conocidos de vehículos de suministro que pueden utilizarse para administrar compuesto o compuestos activos o profármaco o profármacos. También pueden emplearse ciertos disolventes orgánicos tales como dimetilsulfóxido (DMSO), aunque por lo general a costa de una mayor toxicidad.

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

El compuesto o compuestos activos de la invención o composiciones o profármaco o profármacos del mismo, generalmente se utilizarán en una cantidad eficaz para conseguir el resultado deseado, por ejemplo en una cantidad eficaz para tratar o prevenir la enfermedad particular que se trata. El compuesto o compuestos puede administrarse terapéuticamente para conseguir un beneficio terapéutico o profilácticamente para conseguir un beneficio profiláctico. Por beneficio terapéutico se entiende la erradicación o la mejora del trastorno subyacente que se trata y/o la erradicación o la mejora de uno o más de los síntomas asociados al trastorno subyacente de manera que el paciente informa de una mejora en la sensación o el estado, a pesar de que el paciente pueda todavía padecer el trastorno subyacente. Por ejemplo, la administración de un compuesto a un paciente que padece aterosclerosis proporciona beneficio terapéutico no solo cuando el depósito subyacente de los lípidos y la obstrucción arterial resultante se erradican o mejoran, sino también cuando el paciente informa de una disminución en la gravedad o duración de los síntomas cardiovasculares. Como otro ejemplo, el beneficio terapéutico en el contexto de la aterosclerosis incluye tasas disminuidas de depósito de lípidos, la disminución de la aterogénesis o una reducción en la frecuencia o la gravedad de los episodios cardíacos. El beneficio terapéutico también incluye detener o ralentizar la progresión de la enfermedad, independientemente de si la mejora se realiza.

Para la administración profiláctica, el compuesto puede administrarse a un paciente en riesgo de desarrollar aterosclerosis. Como alternativa, la administración profiláctica puede aplicarse para evitar la aparición de los síntomas en un paciente diagnosticado con el trastorno subyacente. Los compuestos también pueden administrarse profilácticamente a individuos aparentemente sanos que son genéticamente propensos a desarrollar aterosclerosis.

La cantidad de compuesto administrado dependerá de una diversidad de factores, incluyendo, por ejemplo, de la indicación particular que se trata, del modo de administración, de si el beneficio deseado es profiláctico o terapéutico, de la gravedad de la indicación que se trata y de la edad y el peso del paciente, de la biodisponibilidad del compuesto activo particular, etc. La determinación de una dosificación eficaz está dentro de las capacidades de los expertos en la materia.

Las dosis eficaces pueden estimarse inicialmente a partir de ensayos in vitro. Por ejemplo, una dosis inicial para su uso en animales puede formularse para conseguir una concentración circulante en sangre o suero del compuesto activo que está en o por encima de una Cl_{50} del compuesto particular como se mide en un ensayo in vitro, tal como CHMC in vitro, plaquetas u otros ensayos in vitro descritos en la sección de Ejemplos. El cálculo de las dosis para conseguir dichas concentraciones circulantes de sangre o suero teniendo en cuenta la biodisponibilidad del compuesto particular está dentro de las capacidades de los expertos en la materia. Como orientación, se remite al lector a Fingl y Woodbury, "General Principles", en: *Goodman and Gilman's The Pharmaceutical Basis of Therapeutics*, Capítulo 1, págs. 1-46, última edición, Pagamonon Press y las referencias citadas en el mismo.

Las dosis iniciales también pueden estimarse a partir de datos in vivo, tales como modelos animales. Los modelos animales útiles para ensayar la eficacia de compuestos para tratar o prevenir las diversas enfermedades descritas anteriormente son bien conocidos en la técnica. Se describen modelos animales adecuados de la aterosclerosis en Zadelaar, et al, "Mouse models for atherosclerosis and pharmaceutical modifiers" *Arterioscler. thromb. Vasc. Biol.* 27(8):1706-1721 (2007). Los expertos habituales en la materia pueden adaptar sistemáticamente dicha información para determinar las dosis adecuadas para la administración humana. Se describen modelos animales adecuados adicionales en la sección de Ejemplos.

Las cantidades de dosificación estarán normalmente en el intervalo de aproximadamente 0,0001 o 0,001 o 0,01 mg/kg/día a aproximadamente 100 mg/kg/día, pero pueden ser mayores o menores, dependiendo, entre otros factores, de la actividad del compuesto, de su biodisponibilidad, del modo de administración y de factores diversos analizados anteriormente. La cantidad de dosificación y el intervalo pueden ajustarse individualmente para proporcionar niveles en plasma del compuesto o compuestos que sean suficientes para mantener el efecto

5 terapéutico o profiláctico. Por ejemplo, los compuestos pueden administrarse una vez por semana, varias veces por semana (por ejemplo, cada dos días), una vez por día o múltiples veces por día, dependiendo, entre otras cosas, del modo de administración, de la indicación específica que se trata y del criterio del médico prescriptor. En los casos de administración local o captación selectiva, tal como la administración tópica local, la concentración local eficaz del compuesto o los compuestos activos puede no estar relacionada con la concentración plasmática. Los expertos en la técnica serán capaces de optimizar las dosificaciones locales eficaces sin excesiva experimentación.

10 Preferentemente, el compuesto o compuestos proporcionarán un beneficio terapéutico o profiláctico sin provocar una toxicidad sustancial. La toxicidad del compuesto o compuestos puede determinarse usando procedimientos farmacéuticos convencionales. La relación de dosis entre el efecto tóxico y el terapéutico (o profiláctico) es el índice terapéutico. Se prefieren el compuesto o compuestos que muestran altos índices terapéuticos.

15 Los compuestos de la presente invención también pueden ser de utilidad en el tratamiento de las patologías mencionadas anteriormente en combinación con un agente antihiperlipemiente, antiaterosclerótico, antidiabético, antianginoso, antiinflamatorio o antihipertensivo o un agente para reducir Lp(a). Los ejemplos de lo anterior incluyen inhibidores de la síntesis de colesterol tales como estatinas, antioxidantes tales como probucol, sensibilizadores a la insulina, antagonistas del canal del calcio y fármacos antiinflamatorios tales como AINE. Los ejemplos de agentes para reducir Lp(a) incluyen los aminofosfonatos descritos en los documentos WO 97/02037, WO 98/28310, WO 98/28311 y WO 98/28312 (Symphar SA y SmithKline Beecham).

20 Una terapia de combinación preferida será el uso de un compuesto de la presente invención y una estatina. Las estatinas son una clase bien conocida de agentes reductores del colesterol e incluyen atorvastatina, simvastatina, pravastatina, cerivastatina, fluvastatina, lovastatina y rosuvastatina (también denominada S-4522 o ZD 4522, Astra Zeneca). Los dos agentes pueden administrarse sustancialmente al mismo tiempo o en momentos diferentes, de acuerdo con el criterio del médico.

25 Una terapia de combinación preferida adicional será el uso de un compuesto de la presente invención y un agente antidiabético, o un sensibilizador a la insulina, ya que la cardiopatía coronaria es una causa muy importante de muerte para los diabéticos. Dentro de esta clase, los compuestos preferidos para su uso con un compuesto de la presente invención incluyen los activadores de PPAR γ , por ejemplo G1262570 (GlaxoSmithKline) y la clase glitazona de compuestos tales como rosiglitazona (Avandia, GlaxoSmithKline), troglitazona y pioglitazona.

30 Los compuestos de 2,4-pirimidindiamina de la invención y los profármacos de los mismos pueden sintetizarse a través de una diversidad de vías de síntesis diferentes usando materiales de partida disponibles en el mercado y/o materiales de partida preparados mediante métodos de síntesis convencionales. Se encuentran métodos ejemplares adecuados que pueden adaptarse sistemáticamente para sintetizar los compuestos de 2,4-pirimidindiamina y profármacos de la invención en la patente de los EE.UU. N.º 5.958.935. Se describen ejemplos específicos que describen la síntesis de numerosos compuestos de 2,4-pirimidindiamine y profármacos, así como intermedios, por tanto, en la Patente de los EE.UU. N.º 7.060.827. También pueden encontrarse métodos ejemplares adecuados que pueden usarse y/o adaptarse sistemáticamente para sintetizar compuestos de 2,4-pirimidindiamina activos en la solicitud internacional N.º de serie PCT/US03/03022 presentada el 31 de enero 2003 (documento WO 03/063794), la solicitud de los EE.UU. N.º de serie 10/631.029 presentada el 29 de julio de 2003, la solicitud internacional N.º de serie PCT/US03/24087 (documento WO2004/014382), la solicitud de los EE.UU. N.º de serie 10/903.263 presentada el 30 de julio de 2004 y la solicitud internacional N.º de serie PCT/US2004/24716 (WO005/016893). Todos los compuestos descritos en el presente documento (incluyendo los profármacos) pueden prepararse mediante adaptación sistemática de estos métodos.

35 Los métodos de síntesis de ejemplo para las pirimidindiaminas 2,4-sustituidas se describen en la Patente de los EE.UU. N.º 7.060.827 y la Publicación de Patente de los EE.UU. N.º 2007-0203161 A1. Los expertos en la materia también serán capaces de adaptar fácilmente estos métodos para la síntesis de pirimidindiaminas 2,4-sustituidas específicas como se describe en las mismas. Los expertos en la materia reconocerán que en algunos casos ciertos sustituyentes, tales como, por ejemplo, R² y/o R⁴, pueden incluir grupos funcionales que requieren protección. La identidad exacta del grupo protector utilizado dependerá, entre otras cosas, de la identidad del grupo funcional que se protege y de las condiciones de reacción utilizadas en el esquema de síntesis particular y será evidente para los expertos en la materia. Puede encontrarse orientación para la selección de grupos protectores, su unión y retirada adecuadas para una aplicación particular, por ejemplo, en Greene y Wuts, citado anteriormente.

40 Pueden prepararse profármacos como se describe en el presente documento mediante modificación sistemática de los métodos descritos anteriormente. Como alternativa, dichos profármacos pueden prepararse haciendo reaccionar una 2,4-pirimidindiamina 6 adecuadamente protegida con un progrupo adecuado. Las condiciones para realizar dichas reacciones y para desproteger el producto para producir profármacos como se describen en la presente memoria son bien conocidos.

45 Se conocen en la técnica un gran número de referencias que enseñan métodos útiles para la síntesis de pirimidinas en general, así como de materiales de partida descritos en los Esquemas (I)-(VII). Para una orientación específica, se remite al lector a Brown, D. J., "The Pyrimidines", en *The Chemistry of Heterocyclic Compounds*, Volumen 16

(Weissberger, A., Ed.), 1962, Interscience Publishers, (Una división de John Wiley & Sons), Nueva York ("Brown I"); Brown, D. J., "The Pyrimidines", en *The Chemistry of Heterocyclic Compounds*, Volumen 16, Suplemento I (Weissberger, A. y Taylor, E. C., Ed.), 1970, Wiley-Interscience, (Una división de John Wiley & Sons), Nueva York ("Brown II"); Brown, D. J. "The Pyrimidines", en *The Chemistry of Heterocyclic Compounds*, Volumen 16, Suplemento II (Weissberger, A. and Taylor, E. C., Ed.), 1985, An Interscience Publication (John Wiley & Sons), New York ("Brown III"); Brown, D. J., "The Pyrimidines", en *The Chemistry of Heterocyclic Compounds*, Volumen 52 (Weissberger, A. y Taylor, E. C., Ed.), 1994, John Wiley & Sons, Inc., Nueva York, págs. 1-1509 ("Brown IV"); Kenner, G. W. y Todd, A., en *Heterocyclic Compounds*, Volumen 6, (Elderfield, R. C., Ed.), 1957, John Wiley, Nueva York, Capítulo 7 (pirimidinas); Paquette, L. A., *Principles of Modern Heterocyclic Chemistry*, 1968, W. A. Benjamin, Inc., Nueva York, págs. 1-401 (síntesis de uracilo págs. 313, 315; síntesis de pirimidindiamina págs. 313-316; síntesis de amino pirimidindiamina pág. 315); Joule, J. A., Mills, K. y Smith, G. F., *Heterocyclic Chemistry*, 3ª Edición, 1995, Chapman y Hall, Londres, Reino Unido, págs. 1-516; Vorbrüggen, H. y Ruh-Pohlenz, C., *Handbook of Nucleoside Synthesis*, John Wiley & Sons, Nueva York, 2001, págs. 1-631 (protección de pirimidinas por acilación págs. 90-91; sililación de pirimidinas págs. 91-93); Joule, J. A., Mills, K. y Smith, G. F., *Heterocyclic Chemistry*, 4ª Edición, 2000, Blackwell Science, Ltd, Oxford, Reino Unido, págs. 1-589; y *Comprehensive Organic Synthesis*, Volúmenes 1-9 (Trost, B. M. y Fleming, I., Ed.), 1991, Pergamon Press, Oxford, Reino Unido.

Los expertos en la materia apreciarán que los compuestos de 2,4-pirimidindiamina descritos en el presente documento pueden incluir grupos funcionales que pueden enmascarse con progrupos para crear profármacos. Dichos profármacos por lo general son farmacológicamente inactivos, pero no tienen por qué serlo, hasta que se convierten en su forma de fármaco activo. De hecho, muchos de los compuestos de 2,4-pirimidindiamina descritos en la presente invención incluyen prorestos que son hidrolizables o escindibles de otro modo en condiciones de uso. Por ejemplo, los grupos éster se someten habitualmente a hidrólisis catalizada por ácido para proporcionar el ácido carboxílico parental cuando se exponen a las condiciones ácidas del estómago, o a hidrólisis catalizada por base cuando se exponen a las condiciones básicas del intestino o la sangre. Por tanto, cuando se administran a un sujeto por vía oral, los compuestos de 2,4-pirimidindiamina que incluyen restos éster pueden considerarse profármacos de su ácido carboxílico correspondiente, independientemente de si la forma de éster es farmacológicamente activa.

El mecanismo por el cual el progrupo o progrupos se metabolizan no es crítico y puede ser provocado por, por ejemplo, la hidrólisis en las condiciones ácidas del estómago, como se ha descrito anteriormente y/o por las enzimas presentes en el tracto digestivo y/o tejidos u órganos del cuerpo. De hecho, el progrupo o progrupos pueden seleccionarse para metabolizarse en un sitio particular dentro del cuerpo. Por ejemplo, muchos ésteres se escinden en las condiciones ácidas encontradas en el estómago. Los profármacos diseñados para escindirse químicamente en el estómago a la 2,4-pirimidindiamina activa pueden emplear progrupos que incluyen dichos ésteres. Como alternativa, los progrupos pueden diseñarse para metabolizarse en presencia de enzimas tales como esterasas, amidasas, lipolasas, fosfatasas incluyendo ATPasas y cinasa etc. Son bien conocidos progrupos que incluyen enlaces capaces de metabolizarse *in vivo*, e incluyen, a modo de ejemplo y no de limitación, éteres, tioéteres, sililéteres, sililtioéteres, ésteres, tioésteres, carbonatos, tiocarbonatos, carbamatos, tiocarbamatos, ureas, tioureas, carboxamidas, etc. En algunos casos, puede seleccionarse un grupo precursor que se oxida por enzimas oxidativas tales como, por ejemplo, el citocromo P450 del hígado, a un grupo metabolizable.

En los profármacos, cualquier resto funcional disponible puede enmascarse con un progrupo para producir un profármaco. Los grupos funcionales dentro de los compuestos de 2,4-pirimidindiamina que puede enmascarse con progrupos para su inclusión en un proresto incluyen, pero no se limitan a, aminas (primarias y secundarias), hidroxilos, sulfanilos (tioles), carboxilos, etc. Se conoce en la técnica un gran número de progrupos adecuados para enmascarar dichos grupos funcionales para proporcionar prorestos que pueden escindirse en las condiciones deseadas de uso. Todos estos progrupos, solos o en combinaciones, pueden incluirse en los profármacos.

En algunas realizaciones de los compuestos y métodos de uso de los compuestos de 2,4-pirimidindiamina, el progrupo o progrupos pueden conectarse 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 2,4-pirimidindiamina y/o un átomo de nitrógeno primario o secundario incluido en un sustituyente en el compuesto de 2,4-pirimidindiamina.

Los profármacos descritos en el presente documento pueden ser compuestos de 2,4-pirimidindiamina que están sustituidos en el nitrógeno N4 del resto 2,4-pirimidindiamina con un anillo bicíclico sustituido o sin sustituir que contiene nitrógeno que incluye al menos un progrupo en uno o más de: el átomo o átomos de nitrógeno del anillo bicíclico, el nitrógeno N2 del resto 2,4-pirimidindiamina y/o el nitrógeno N4 del resto 2,4-pirimidindiamina.

Como se ha señalado anteriormente, la identidad del progrupo no es crítica, a condición de que pueda metabolizarse en las condiciones deseadas de uso, por ejemplo en las condiciones ácidas que se encuentran en el estómago y/o por enzimas que se encuentran *in vivo*, para producir un grupo biológicamente activo, por ejemplo, las pirimidindiaminas 2,4-sustituidas como se describe en el presente documento. Por tanto, los expertos en la materia apreciarán que el progrupo puede comprender prácticamente cualquier grupo protector hidroxilo, amina o tiol conocido o descubierto más tarde. Pueden encontrarse ejemplos de grupos protectores adecuados no limitantes, por

ejemplo, en *Protective Groups in Organic Synthesis*, Greene y Wuts, 2ª ed., John Wiley & Sons, Nueva York, 1991 (especialmente las páginas 10-142 (alcoholes, 277-308 (tioles) y 309-405 (aminas)).

Adicionalmente, la identidad del progrupo o progrupos también puede seleccionarse de modo que transmita al profármaco características deseables. Por ejemplo, pueden utilizarse grupos lipófilos para disminuir la solubilidad en agua y pueden utilizarse hidrófilos para aumentar la solubilidad en agua. De esta manera, pueden obtenerse profármacos adaptados específicamente para los modos seleccionados de administración. El progrupo también puede diseñarse para transmitir al profármaco otras propiedades, tales como, por ejemplo, la mejora de la absorción intestinal pasiva, la mejora de la absorción intestinal mediada por transporte, la protección frente al metabolismo rápido (profármacos de liberación lenta), la liberación selectiva de tejido, el enriquecimiento pasivo en tejidos diana, transportadores específicos de dirección, etc. Son bien conocidos grupos capaces de transmitir a los profármacos estas características y se describen, por ejemplo, en Etmayer et al., 2004, *J. Med. Chem.* 47 (10):2393-2404. Todos los diversos grupos descritos en estas preferencias pueden utilizarse en los profármacos que se describen en el presente documento.

También se desvela en el presente documento un dispositivo protésico adecuado para su uso o implantación en un sujeto, preferentemente un ser humano. El dispositivo se recubre con una composición que contiene una pirimidindiamina de la invención. El dispositivo es preferentemente una endoprótesis vascular. Los materiales formulados utilizados de acuerdo con la presente invención comprenden una pirimidindiamina que tiene actividad inhibidora de Syk.

Los compuestos de la invención pueden recubrirse o sellarse sobre un dispositivo protésico que sea adecuado, por ejemplo, para la implantación u otro uso en un sujeto, preferentemente un ser humano. Los ejemplos de dichos dispositivos incluyen, pero no se limitan a, todos los tipos de dispositivos de angioplastia incluyendo una endoprótesis vascular o una endoprótesis vascular/injerto o un injerto vascular sintético comercial o un injerto vascular biológico. Cualquier endoprótesis vascular, endoprótesis vascular/injerto o injerto vascular de ingeniería tisular ("tubos") conocidos en la técnica puede revestirse o sellarse con los compuestos de la presente invención. Los tubos pueden ser metálicos o estar fabricados de un polímero biocompatible, así como un polímero biodegradable, tal como, por ejemplo, poliéster dacrón, poli(tereftalato de etileno), policarbonato, polimetilmetacrilato, polipropileno, oxalatos de polialquileño, cloruro de polivinilo, poliuretanos, polisiloxanos, nailons, poli(dimetil siloxano), policianoacrilatos, polifosfacenos, poli(aminoácidos), dimetacrilato de etilenglicol, poli(metacrilato de metilo), poli(metacrilato de 2-hidroxietilo), poli(HEMA), polihidroxicanoatos, politetrafluoroetileno, policarbonato, copolímero de poli(glicólido-lactida), ácido poliláctico, poli(épsilon-caprolactona), poli(beta-hidroxibutirato), polidioxanona, poli(gamma-etil glutamato), poliiminocarbonatos, poli(orto-éster), polianhídridos, alginato, dextrano, quitina, algodón, ácido poliglicólico; poliuretano o versiones derivatizadas del mismo, es decir, polímeros que han sido modificados para incluir, por ejemplo, sitios de unión o grupos de reticulación en los que los polímeros mantienen su integridad estructural al tiempo que permite la unión de moléculas, tales como proteínas, ácidos nucleicos y similares. Los tubos también pueden ser estructuras de metal recubiertas de tela. Los tubos también pueden fabricarse a partir de combinaciones de metal y polímero. Los tubos pueden configurarse en cualquier forma o conformación deseada, tal como, por ejemplo, lineal, cónica, bifurcada, etc. y pueden prepararse usando tecnología de fibras, tal como, por ejemplo, plisado, tejido, punto, velour, doble velour, con o sin enrollamiento. Los tubos también pueden prepararse por extrusión química, colada o moldeo usando, por ejemplo, materiales porosos que tienen poros lineales o al azar que tienen forma circular o geométrica.

Existe una diversidad de métodos de fabricación disponibles para proporcionar un dispositivo protésico, recubierto en al menos una superficie con una cantidad suficiente de un compuesto de la presente invención. El recubrimiento resultante es preferentemente uniforme y debería ser integral de forma que se impida el contacto entre la superficie o superficies del dispositivo y el tejido circundante. Los compuestos pueden aplicarse al dispositivo pulverizando al menos una superficie del dispositivo con los compuestos en suspensión y permitiendo que la superficie aplicada se seque. El dispositivo puede sumergirse en dicha suspensión o puede moldearse una suspensión de los compuestos sobre el dispositivo o puede aplicarse en capas una suspensión de los compuestos sobre el dispositivo o puede impregnarse un dispositivo con una suspensión de los compuestos. Los compuestos pueden aplicarse a la superficie interior de un tubo. Mediante la aplicación de los compuestos en el interior del tubo, los compuestos promueven la reendotelialización apropiada de la pared del lumen, promueven la cicatrización de heridas y previenen o inhiben una o más patologías cardiovasculares, tales como la estenosis, la reestenosis o las hiperplasias de la íntima y la neoíntima.

La cantidad particular de la preparación que se aplica al dispositivo puede determinarse fácilmente de forma empírica mediante la comparación de dispositivos con diferentes cantidades del compuesto aplicadas como recubrimiento sobre los mismos y la determinación de la eficacia de cada uno, por ejemplo, midiendo. Además, un experto en la materia pertinente y que esté familiarizado con los tratamientos convencionales también estaría en condiciones de evaluar fácilmente la eficacia de un dispositivo. Además, puede aplicarse a un dispositivo más de una capa de los compuestos, ya sean sin tratar o reticulados. Es altamente deseable inspeccionar el dispositivo una vez recubierto para asegurar que no hay espacios o roturas presentes en el recubrimiento.

Se conocen bien otros métodos de recubrimiento de endoprótesis vasculares en la técnica y se incluyen en la

invención, por ejemplo, la Patente de los EE.UU. N.º 5.637.113 describe el recubrimiento de endoprótesis vasculares con una película de polímero, la patente de los EE.UU. N.º 5.837.313 describe un proceso de recubrimiento de endoprótesis vasculares de liberación de fármaco.

5 Se desvela en el presente documento una endoprótesis vascular recubierta con los compuestos de la presente invención. Los compuestos dentro o sobre la endoprótesis vascular pueden complejarse con un fármaco, tal como un agente antibiótico o un agente antiviral o mezclas de los mismos, con el fin de asegurarse contra el rechazo del injerto. Los fármacos adicionales que pueden añadirse al recubrimiento incluyen antiplaquetarios, antitrombinas, citostáticos y agentes antiproliferativos, por ejemplo.

10 Los métodos utilizados para implantar los dispositivos recubiertos son análogos a los utilizados para la implantación de dichos dispositivos sin el recubrimiento y, por supuesto, dependen de la naturaleza de la afección que se modifica o se corrige. La cirugía puede realizarse con anestesia local o sistémica y, generalmente, implica una incisión, el espaciado para acomodar el implante, la inserción y la sutura.

15 Habíéndose descrito la invención, los siguientes ejemplos se ofrecen a modo de ilustración y no de limitación.

V. Ejemplos

20 A. Ejemplo 1: las 2,4-pirimidindiaminas inhiben la expresión de CD69 inducida por α lgM en células B primarias

25 Se cultivaron sistemáticamente células humanas BJAB B en medio RPMI 1640 complementado con FCS al 10 % (JRH Biosciences, Lenexa, KS), penicilina y estreptomycin. Las células BJAB se dividieron a $2,5 \times 10^5$ células/ml 24 horas antes de la estimulación. Las células se centrifugaron y se resuspendieron a 5×10^5 células/ml en medio completo RPMI 1640 recién preparado en presencia de F(ab')₂ anti-IgM 5 o 10 μ g/ml (Jackson ImmunoResearch, West Grove, PA), a 37 °C y después se ensayaron para determinar la expresión de CD69 en la superficie. CD69 es un marcador expresado por las células B activadas a través del receptor de células B (BCR). Estas células activadas son la fuente de autoanticuerpos y de una amplia diversidad de citocinas inflamatorias que se cree que desempeñan un papel en la aterosclerosis (*Physiol Rev.* 86:515-581 (2006)).

30

TABLA 1			
CE50 (μ M)	[α lgM] μ g/ml	Tiempo de estimulación (h)	Donante
0,215	5	6	A
0,195	5	6	B
0,239	10	6	C *

n = 2 por punto de datos; * Las células B primarias se obtuvieron de AIICells.

B. Ejemplo 2: las 2,4-pirimidindiaminas inhiben la activación de los mastocitos inducida por el entrecruzamiento de Fc γ R

35 Se cultivaron y se diferenciaron mastocitos humanos a partir de células progenitoras CD38 negativas como se describe en la Publicación de Patente de los EE.UU. N.º 2005-234.049, incorporada en el presente documento por referencia. Por ejemplo, se añadieron 65 μ l de diversas concentraciones de 6-(5-fluoro-2-(3,4,5-trimetoxifenilamino)pirimidin-4-ilamino)-2,2-dimetil-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3(4H)-ona (compuesto 1), preparada en MT (NaCl 137 mM, KCl 2,7 mM, CaCl₂ 1,8 mM, MgCl₂ 1,0 mM, glucosa 5,6 mM, Hepes 20 mM (pH 7,4), albúmina de suero bovino al 0,1 %, (Sigma A4503)) que contenía MeOH al 2 % y DMSO al 1 % o tampón de control, a placas de 96 pocillos de fondo en V por duplicado. Se añadieron células CHMC sedimentadas y resuspendidas (65 μ l) a cada placa de 96 pocillos, se mezclaron y se incubaron durante 1 hora a 37 °C. Se añadieron 25 μ l de anti-IgG humana de conejo anti-IgG 6x, purificados por afinidad (Laboratorios Bethyl n.º de catálogo A80-105A3) a una concentración final de 1 μ g/ml, a los pocillos de ensayo. Se añadió MT (25 μ l) a los pocillos de control. Después de una incubación de 60 minutos a 37 °C, las células y los residuos celulares se sedimentaron por centrifugación a 1000 rpm durante 10 min y se midieron los niveles de triptasa y leucotrieno C₄.

40 Para medir los niveles de triptasa, se transfirieron 25 μ l de sobrenadante de cada pocillo a una placa de fondo negro de 96 pocillos nueva, a la que se le añadieron 100 μ l de solución de sustrato de triptasa recién preparada [(Z-Ala-Lys-Arg-AMC2TFA; Enzyme Systems Productos, n.º AMC-246)] 1:2000 en tampón de ensayo de triptasa [Hepes 0,1 M (pH 7,5), glicerol al 10 % p/v, heparina 10 μ M (Sigma H-4898) NaN₃ al 0,01 %]. Después de 30 min de incubación a temperatura ambiente, se midió la densidad óptica de las placas a 355 nm/460 nm en un lector de placas espectrofotométrico. La Tabla 2 proporciona la CI₅₀.

55 Los niveles de leucotrieno C₄ (LTC₄) se cuantificaron utilizando un kit de ELISA en muestras de sobrenadante apropiadamente diluidas siguiendo las instrucciones del proveedor (Cayman Chemical Co, n.º del catálogo 520211).

5 La inhibición de la liberación y/o síntesis de mediadores lipídicos se evaluó midiendo la liberación de LTC₄ y la inhibición de la liberación y/o la síntesis de citocinas se controló mediante la cuantificación de TNF α , IL-8, GM-CSF, IL-10 y IL-13. La producción de citocinas (TNF α , IL-8, GM-CSF, IL-10, IL-13) se midió 6-8 h después del entrecruzamiento de IgG. Los niveles de leucotrienos y citocinas se cuantificaron usando los siguientes kits de ELISA comerciales: LTC₄ (Cayman Chemical n.º 520211), TNF α (Biosource n.º KHC3011), GM-CSF (Biosource n.º KHC0901), IL-10 (Biosource n.º KHC0122) e IL-13 (Biosource n.º KHC0132).

TABLA 2							
Compuesto	CE ₅₀ (μ M)						
	Desgranulación (triptasa)	LTC ₄	TNF α	IL-8	GMCSF	IL-10	IL-13
lote A	0,053	0,036	0,045	0,045	0,046	0,125	0,090
lote B	0,076	0,047	0,120	0,062	0,067	0,148	0,148

10 C. Ejemplo 4: las 2,4-pirimidindiaminas activan las plaquetas a través de una vía mediada por Syk

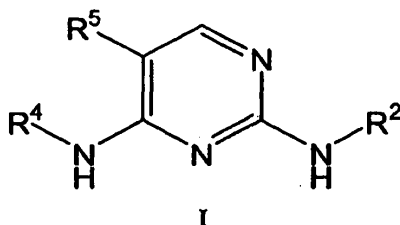
15 Se extrajo sangre periférica humana, de voluntarios sanos que no habían tomado ninguna medicación durante al menos 7 días, en tubos Vacutainer-ACD (tubos de solución ácido citrato dextrosa (ACD), VWR n.º de catálogo VT4606). Se prepararon plasma rico en plaquetas (PRP) y plasma pobre en plaquetas (PPP) mediante centrifugación diferencial (200 g y > 2500 g, respectivamente, 20 min, TA). Se incubaron plaquetas en PRP durante 10 min a 37 °C con soluciones de artículo de ensayo-DMSO que se habían diluido previamente en tampón MT (NaCl 137 mM, KCl 2,7 mM, CaCl₂ 1,8 mM, MgCl₂ 1,0 mM, glucosa 5,6 mM, Hepes 20 mM, BSA al 0,1 %, pH 7,4). Los artículos de ensayo incluían dimetilsulfóxido (DMSO) (Sigma-Aldrich, n.º del catálogo D2650), wortmanina *Penicillium funiculosum* (Sigma-Aldrich, n.º del catálogo W1628) y 6-(5-fluoro-2-(3,4,5-trimetoxifenilamino)pirimidin-4-ilamino)-2,2-dimetil-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3(4H)-ona (compuesto 1).

20 Las células se estimularon con colágeno (Chronolog Corp. n.º del catálogo 385) a 20 μ g/ml, adenosina 5'-difosfato (ADP) (Sigma-Aldrich Cat. No. A2754) a 33 μ M o 13-acetato de 12-miristato de forbol (PMA) (Sigma-Aldrich n.º del catálogo P8139) a 33 ng/ml, durante 15 min a 37 °C, después se incubaron con anticuerpo de tinción (anti-CD62P PE) a TA en la oscuridad durante 20 min y se fijaron con paraformaldehído (tampón de fijación Cytifix) en la oscuridad durante 30 min a TA. Por último, las células se lavaron con PBS que contenía suero bovino fetal al 2 % y se almacenaron a 4 °C en la oscuridad antes de la citometría de flujo. Las mediciones se realizaron utilizando un citómetro de flujo FACSCalibur (BD Biosciences, San Jose, California, EE.UU.). La expresión de CD62P se expresó como la fluorescencia media geométrica en el eje vertical. Véase la Figura 2.

30 El compuesto 1 inhibió la activación plaquetaria mediada por el receptor de colágeno. Sin embargo, el compuesto 1 no inhibió la regulación positiva de CD62P en superficie en las plaquetas inducida por ADP o PMA, lo que confirma que el compuesto 1 actúa sobre las plaquetas a través de una vía dependiente de Syk, es decir, una señalización mediada por colágeno.

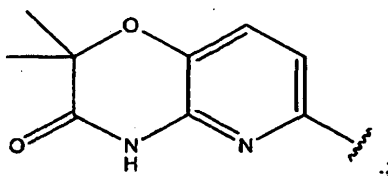
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que es un inhibidor de la cinasa Syk para su uso en un método para tratar la aterosclerosis o la regresión o la disminución de la formación de lesiones ateroscleróticas arteriales, comprendiendo dicho método administrar a un mamífero que tiene aterosclerosis una cantidad eficaz del compuesto que tiene la fórmula I:



en la que:

R² se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más de los mismos o diferentes grupos R⁸, cicloalquilo C₃₋₈ opcionalmente sustituido con uno o más de los mismos o diferentes grupos R⁸, cicloheteroalquilo de 3-8 miembros opcionalmente sustituido con uno o más de los mismos o diferentes grupos R⁸, arilo C₅₋₁₅ opcionalmente sustituido con uno o más de los mismos o diferentes grupos R⁸, y heteroarilo de 5-15 miembros opcionalmente sustituido con uno o más de los mismos o diferentes grupos R⁸; R⁴ es



R⁵ se selecciona entre el grupo que consiste en R⁶ y alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más de los mismos o diferentes grupos R⁸;

cada R⁶ se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, -OR^d, -SR^d, haloalquilo C₁₋₃, perhaloalquilo C₁₋₃, -NR^cR^c, halógeno, haloalquilo C₁₋₃, perhaloalquilo C₁₋₃, -CN, -NC, -OCN, -SCN, -NO, -NO₂, -N₃, -S(O)₂R^d, -S(O)₂OR^d, -S(O)₂NR^cR^c, -S(O)₂NR^cR^c, -OS(O)R^d, -OS(O)₂R^c, -OS(O)₂OR^d, -OS(O)NR^cR^c, -OS(O)₂NR^cR^c, -C(O)R^d, -C(O)OR^d, -C(O)NR^cR^c, -C(NH)NR^cR^c, -OC(O)R^d, -SC(O)R^d, -OC(O)OR^d, -SC(O)OR^d, -OC(O)NR^cR^c, -SC(O)NR^cR^c, -OC(NH)NR^cR^c, -SC(NH)NR^cR^c, -[NHC(O)]_nR^d, -[NHC(O)]_nOR^d, -[NHC(O)]_nNR^cR^c y -[NHC(NH)]_nNR^cR^c, arilo C₅₋₁₀ opcionalmente sustituido con uno o más de los mismos o diferentes grupos R⁸, arilalquilo C₆₋₁₆ opcionalmente sustituido con uno o más de los mismos o diferentes grupos R⁸, heteroarilo de 5-10 miembros opcionalmente sustituido con uno o más de los mismos o diferentes grupos R⁸ y heteroarilalquilo de 6-16 miembros opcionalmente sustituido con uno o más de los mismos o diferentes grupos R⁸;

R⁸ se selecciona entre el grupo que consiste en R^e, R^b, R^e sustituidos con uno o más de R^a o R^b iguales o diferentes, -OR^a sustituido con uno o más de R^a o R^b iguales o diferentes, -B(OR^a)₂, -B(NR^cR^c)₂, -(CH₂)_m-R^b, -(CHR^a)_m-R^b, -O-(CH₂)_m-R^b, S(CH₂)_m-R^b, -O-CHR^aR^b, -O-CR^a(R^b)₂, -O-(CHR^a)_m-R^b, -O-(CH₂)_m-CH[(CH₂)_mR^b]₂, -S-(CHR^a)_m-R^b, -C(O)NH-(CH₂)_m-R^b, -C(O)NH-(CHR^a)_m-R^b, -O(CH₂)_m-C(O)NH-(CH₂)_m-R^b, -S-(CH₂)_m-R^b, -C(O)NH-(CH₂)_m-R^b, -O-(CHR^a)_m-C(O)NH-(CHR^a)_m-R^b, -S-(CHR^a)_m-C(O)NH-(CHR^a)_m-R^b, -NH-(CH₂)_m-R^b, -NH-(CHR^a)_m-R^b, -NH[(CH₂)_mR^b], -N[(CH₂)_mR^b]₂, -NH-C(O)-NH-(CH₂)_m-R^b, -NH-C(O)-(CH₂)_m-CHR^bR^b y -NH-(CH₂)_m-C(O)-NH-(CH₂)_m-R^b;

cada R^a se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, cicloalquilalquilo C₄₋₁₁, arilo C₅₋₁₀, arilalquilo C₆₋₁₆, heteroalquilo de 2-6 miembros, cicloheteroalquilo de 3-8 miembros, cicloheteroalquilalquilo de 4-11 miembros, heteroarilo de 5-10 miembros y heteroarilalquilo de 6-16 miembros;

cada R^b se selecciona independientemente del grupo que consiste en =O, -OR^d, haloalquilo C₁₋₃, =S, -SR^d, =NR^d, =NOR^d, -NR^cR^c, halógeno, -CF₃, -CN, -NC, -OCN, -SCN, -NO, -NO₂, =N₂, -N₃, -S(O)₂R^d, -S(O)₂OR^d, -S(O)₂NR^cR^c, -S(O)₂NR^cR^c, -OS(O)R^d, -OS(O)₂R^d, -OS(O)₂OR^d, -OS(O)₂NR^cR^c, -C(O)R^d, -C(O)OR^d, -C(O)NR^cR^c, -C(NH)NR^cR^c, -C(NR^b)NR^cR^c, -C(NOH)R^a, -C(NOH)NR^cR^c, -OC(O)R^d, -OC(O)OR^d, -OC(O)NR^cR^c, -OC(NH)NR^cR^c, -OC(NR^a)NR^cR^c, -[NHC(O)]_nR^d, -[NR^aC(O)]_nR^d, -[NHC(O)]_nOR^d, -[NR^aC(O)]_nOR^d, -[NHC(O)]_nNR^cR^c, -CNR^aC(O)]_nNR^cR^c, -[NHC(NH)]_nNR^cR^c y -[NR^aC(NR^a)]_nNR^cR^c;

cada R^c es independientemente un grupo protector o R^a o, como alternativa, cada R^c se toma junto con el átomo de nitrógeno al que está unido para formar un cicloheteroalquilo o heteroarilo de 5 a 8 miembros que puede incluir opcionalmente uno o más de los mismos o diferentes heteroátomos adicionales y que puede estar sustituido opcionalmente con uno o más de los grupos R^a o R^b iguales o diferentes;

cada R^d es independientemente un grupo protector o R^a;

cada R^e se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, cicloalquilalquilo C₄₋₁₁, arilo C₅₋₁₀, arilalquilo C₆₋₁₆, heteroalquilo de 2-6 miembros, cicloheteroalquilo de 3-8

miembros, cicloheteroalquilalquilo de 4-11 miembros, heteroarilo de 5-10 miembros y heteroarilalquilo de 6-16 miembros;

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

cada n es independientemente un número entero de 0 a 3.

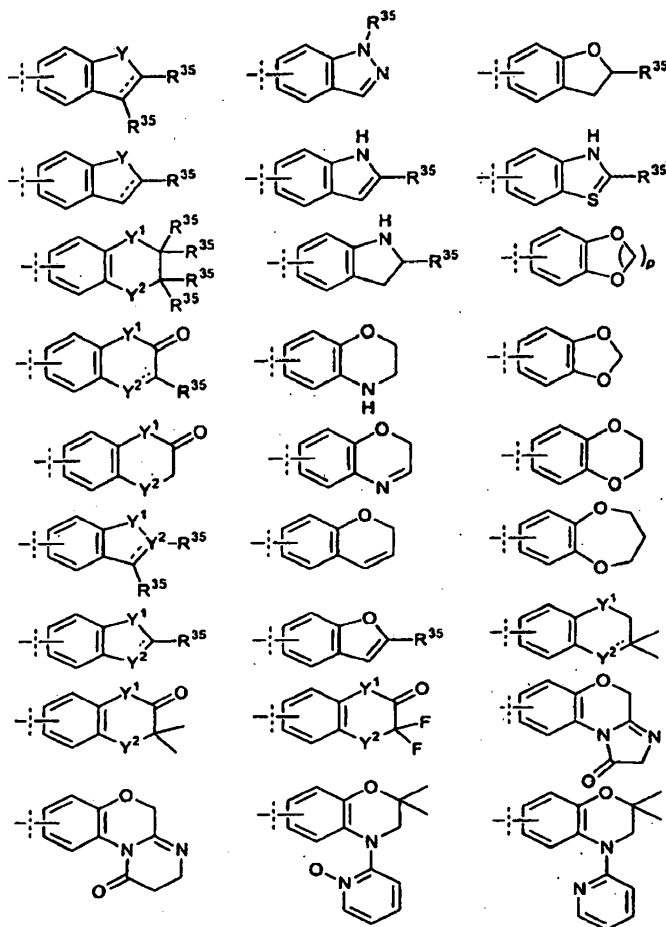
5 2. El compuesto para su uso de la reivindicación 1, en el que R⁵ se selecciona entre el grupo que consiste en halo, -CN, -NO₂, -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -C(O)CF₃, -C(O)OCF₃, haloalquilo C₁₋₃, perhaloalquilo C₁₋₃, haloalcoxi C₁₋₃ y perhaloalcoxi C₁₋₃.

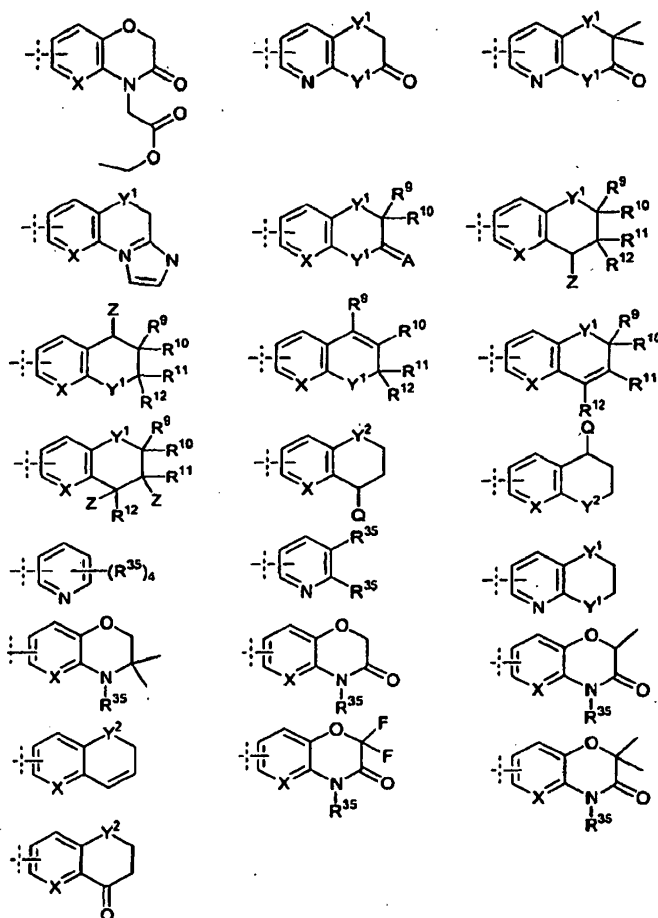
10 3. El compuesto para su uso de la reivindicación 2, en el que R⁵ es flúor.

4. El compuesto para su uso de la reivindicación 1, 2 o 3, en el que R² se selecciona entre el grupo que consiste en fenilo, naftilo y heteroarilo de 5-10 miembros, opcionalmente sustituido con uno o más de los mismos o diferentes grupos R⁸.

15 5. El compuesto para su uso de la reivindicación 1, 2 o 3, en el que R² se selecciona entre el grupo que consiste en benzodioxanilo, 1,4-benzodioxan-(5 o 6)-ilo, benzodioxolilo, 1,3-benzodioxol-(4 o 5)-ilo, benzoxazinilo, 1,4-benzoxazin-(5,6,7 u 8)-ilo, benzoxazolilo, 1,3-benzoxazol-(4,5,6 o 7)-ilo, benzopirano, benzopiran-(5,6,7 u 8)-ilo, benzotriazolilo, benzotrazol-(4,5,6 o 7)-ilo, 1,4-benzoxazinil-2-ona, 1,4-benzoxazin-(5,6,7 u 8)-il-2-ona, 2H-1,4-benzoxazinil-3(4H)-ona, 2H-1,4-benzoxazin-(5,6,7 u 8)-il-3(4H)-ona, 2H-1,3-benzoxazinil-2,4(3H)-diona, 2H-1,3-benzoxazin-(5,6,7 u 8)-il-2,4(3H)-diona, benzoxazolil-2-ona, benzoxazol-(4,5, 6 o 7)-il-2-ona, dihidrocoumarinilo, dihidrocoumarin-(5,6,7 u 8)-ilo, 1,2-benzopironilo, 1,2-benzopiron-(5,6,7 u 8)-ilo, benzofuranilo, benzofuran-(4,5,6 o 7)-ilo, benzo[b]furanilo, benzo[b]furan-(4,5,6 o 7)-ilo, indolilo, indol-(4,5,6 o 7)-ilo, pirrolilo y pirrol-(1 o 2)-ilo, opcionalmente sustituido con uno o más de los grupos R⁸ iguales o diferentes.

20 25 6. El compuesto para su uso de la reivindicación 1, 2 o 3, en el que R² es un heteroarilo seleccionado del grupo que consiste en:

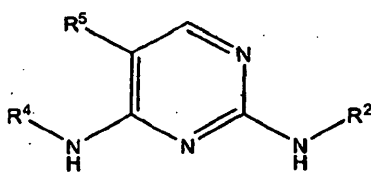




5 en el que:

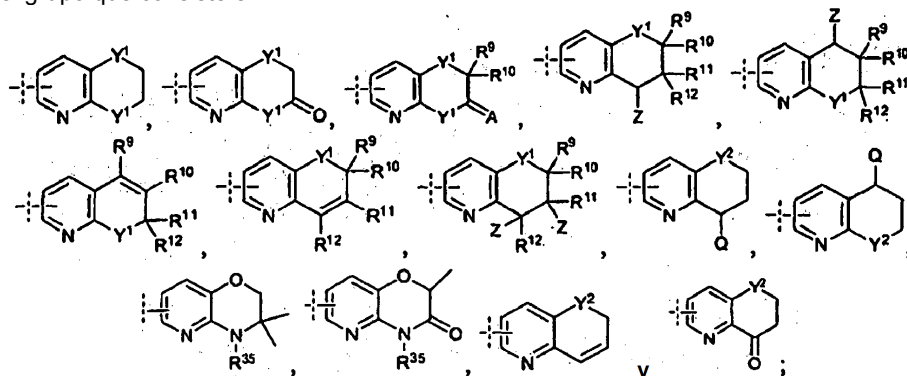
- p es un número entero de uno a tres;
 cada - - - representa independientemente un enlace sencillo o un doble enlace;
 10 R^{35} es hidrógeno o R^8 ;
 X se selecciona entre el grupo que consiste en CH, N y N-O;
 cada Y se selecciona independientemente del grupo que consiste en O, S y NH;
 cada Y^1 se selecciona independientemente del grupo que consiste en O, S, SO, SO_2 , $SONR^{36}$, NH y NR^{37} ;
 cada Y^2 se selecciona independientemente del grupo que consiste en CH, CH_2 , O, S, N, NH y NR^{37} ;
 15 R^{36} es hidrógeno o alquilo;
 R^{37} se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno y un progrupo,
 R^{38} se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo y arilo;
 A se selecciona entre el grupo que consiste en O, NH y NR^{38} ;
 cada uno de R^9 , R^{10} , R^{11} y R^{12} , independientemente entre sí, se selecciona del grupo que consiste en alquilo,
 20 alcoxi, halógeno, haloalcoxi, aminoalquilo e hidroxialquilo o, como alternativa, R^9 y R^{10} o R^{11} y R^{12} , o R^9 y R^{10} y
 R^{11} y R^{12} se toman juntos para formar un grupo oxo;
 cada Z se selecciona entre el grupo que consiste en hidroxilo, alcoxi, ariloxi, éster y carbamato;
 Q se selecciona entre el grupo que consiste en -OH, OR^9 , $-NR^cR^c$, $-NHR^{39}-C(O)R^8$, $-NHR^{39}-C(O)OR^8$, $-NR^{39}-$
 $CHR^{40}-R^b$, $-NR^{39}-(CH_2)_m-R^b$ y $NR^{39}-C(O)-CHR^{40}-NR^cR^c$; y
 25 cada uno de R^{39} y R^{40} , independientemente entre sí, se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo,
 arilo, alquilarilo, arilalquilo y NHR^8 .

7. El compuesto para su uso de la reivindicación 1, 2 o 3, en el que R^2 es fenilo sustituido con uno o más grupos R^8 .
 30 8. El compuesto para su uso de la reivindicación 1, 2 o 3, en el que R^2 es fenilo sustituido con uno a tres grupos
 alcoxi.
 9. Un compuesto de fórmula III para su uso en un método para tratar la aterosclerosis o la regresión o la disminución
 de la formación de lesiones ateroscleróticas arteriales, comprendiendo dicho método administrar a un mamífero que
 35 tiene aterosclerosis una cantidad eficaz del compuesto:



III

en el que cada uno de R^2 y R^4 es independientemente fenilo sustituido con uno o más grupos R^8 o un heteroarilo seleccionado del grupo que consiste en



en los que:

R^{35} es hidrógeno o R^8 ;

R^5 es flúor;

R^8 es R^c , R^b , R^c sustituido con uno o más de R^a o R^b iguales o diferentes, $-OR^a$ sustituido con uno o más de R^a o R^b iguales o diferentes, $-B(OR^a)_2$, $-B(NR^cR^c)_2$, $-(CH_2)_{m-}R^b$, $-(CHR^a)_{m-}R^b$, $-O-(CH_2)_{m-}R^b$, $-S-(CH_2)_{m-}R^b$, $-O-CHR^aR^b$, $-O-CR^a(R^b)_2$, $-O-(CHR^a)_{m-}R^b$, $-O-(CH_2)_{m-}CH[(CH_2)_{m-}R^b]R^b$, $-S-(CHR^a)_{m-}R^b$, $-C(O)NH-(CH_2)_{m-}R^b$, $-C(O)NH-(CHR^a)_{m-}R^b$, $-O-(CH_2)_{m-}C(O)NH-(CH_2)_{m-}R^b$, $-S-(CH_2)_{m-}C(O)NH-(CH_2)_{m-}R^b$, $-O-(CHR^a)_{m-}C(O)NH-(CHR^a)_{m-}R^b$, $-S-(CHR^a)_{m-}C(O)NH-(CHR^a)_{m-}R^b$, $-NH-(CH_2)_{m-}R^b$, $-NH-(CHR^a)_{m-}R^b$, $-NH[(CH_2)_{m-}R^b]$, $-N[(CH_2)_{m-}R^b]_2$, $-NH-C(O)-NH-(CH_2)_{m-}R^b$, $-NH-C(O)-(CH_2)_{m-}CHR^bR^b$ o $-NH=(CH_2)_{m-}C(O)-NH-(CH_2)_{m-}R^b$;

cada R^a se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (C1-C6), cicloalquilo (C3-C8), cicloalquilalquilo (C4-C11), arilo (C5-C10), arilalquilo (C6-C16), heteroalquilo de 2-6 miembros, cicloheteroalquilo de 3-8 miembros, cicloheteroalquilalquilo de 4-11 miembros, heteroarilo de 5-10 miembros y heteroarilalquilo de 6-16 miembros;

cada R^b se selecciona independientemente del grupo que consiste en $=O$, $-OR^d$, haloalquiloxi (C1-C3), $=S$, $-SR^d$, $=NR^d$, $=NOR^d$, $-NR^cR^c$, halógeno, $-CF_3$, $-CN$, $-NC$, $-OCN$, $-SCN$, $-NO$, $-NO_2$, $=N_2$, $-N_3$, $-S(O)R^d$, $-S(O)_2R^d$, $-S(O)_2OR^d$, $-S(O)NR^cR^c$, $-S(O)_2NR^cR^c$, $-OS(O)R^d$, $-OS(O)_2R^d$, $-OS(O)_2OR^d$, $-OS(O)_2NR^cR^c$, $-C(O)R^d$, $-C(O)OR^d$, $-C(O)NR^cR^c$, $-C(NH)NR^cR^c$, $-C(NR^a)NR^cR^c$, $-C(NOH)R^a$, $-C(NOH)NR^cR^c$, $-OC(O)R^d$, $-OC(O)OR^d$, $-OC(O)NR^cR^c$, $-OC(NH)NR^cR^c$, $-OC(NR^a)NR^cR^c$, $-[NHC(O)]_nR^d$, $-[NR^aC(O)]_nR^d$, $-[NHC(O)]_nOR^d$, $-[NR^aC(O)]_nOR^d$, $-[NHC(O)]_nNR^cR^c$, $-[NR^aC(O)]_nNR^cR^c$, $-[NHC(NH)]_nNR^cR^c$ y $-[NR^aC(NR^a)]_nNR^cR^c$;

cada R^c es independientemente un grupo protector o R^a , o, como alternativa, dos R^c se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un cicloheteroalquilo o heteroarilo de 5 a 8 miembros que puede incluir opcionalmente uno o más de los mismos o diferentes heteroátomos adicionales y que puede estar sustituido opcionalmente con uno o más de los grupos R^a o R^b iguales o diferentes;

cada R^d es independientemente un grupo protector o R^a ;

cada R^e se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo (C1-C6), cicloalquilo (C3-C8), ciclohexilo, cicloalquilalquilo (C4-C11), arilo (C5-C10), arilalquilo (C6-C16), heteroalquilo de 2-6 miembros, cicloheteroalquilo de 3-8 miembros, cicloheteroalquilalquilo de 4-11 miembros, heteroarilo de 5-10 miembros y heteroarilalquilo de 6-16 miembros;

X se selecciona entre el grupo que consiste en CH, N y N-O;

cada Y se selecciona independientemente del grupo que consiste en O, S y NH;

cada Y^1 se selecciona independientemente del grupo que consiste en O, S, SO, SO_2 , $SONR^{36}$, NH y NR^{35} ;

cada Y^2 se selecciona independientemente del grupo que consiste en CH, CH_2 , O, S, N, NH y NR^{35} ;

cada R^{36} independientemente es hidrógeno o alquilo;

A se selecciona entre el grupo que consiste en O, NH y NR^{38} ;

Q se selecciona entre el grupo que consiste en $-OH$, OR^8 , NR^cR^c , NHR^{39} , $C(O)R^8$, $-NHR^{39}-C(O)OR^8$, $-NR^{39}-CHR^{40}-R^b$, $-NR^{39}-(CH_2)_{m-}R^b$ y $NR^{39}-C(O)-CHR^{40}-NR^cR^c$;

cada R^{38} se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo y arilo;

cada uno de R^9 , R^{10} , R^{11} y R^{12} , independientemente entre sí, se selecciona del grupo que consiste en alquilo, alcoxi, halógeno, haloalcoxi, aminoalquilo e hidroxialquilo o, como alternativa, R^9 y R^{10} o R^{11} y R^{12} , o R^9 y R^{10} y

R¹¹ y R¹² se toman juntos para formar un grupo oxo;

cada Z se selecciona entre el grupo que consiste en hidroxilo, alcoxi, ariloxi, éster y carbamato;

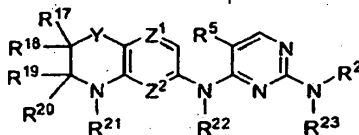
Q se selecciona entre el grupo que consiste en -OH, OR⁸, NR^cR^c, -NHR³⁹-C(O)R⁸, -NHR³⁹-C(O)OR⁸, -NR³⁹-CHR⁴⁰-R^b, -NR³⁹-(CH₂)_m-R^b y NR³⁹-C(O)-CHR⁴⁰-NR^cR^c; y

5 cada uno de R³⁹ y R⁴⁰, independientemente entre sí, se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, arilo, alquilarilo, arilalquilo y NHR⁸; y

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

cada n es independientemente un número entero de 0 a 3.

10 10. Un compuesto de fórmula II para su uso en un método para tratar la aterosclerosis o la regresión o la disminución de la formación de lesiones ateroscleróticas arteriales, comprendiendo dicho método administrar a un mamífero que tiene aterosclerosis una cantidad eficaz del compuesto:



II

15 en el que:

Y se selecciona entre el grupo que consiste en CH₂, NR²⁴, O, S, S(O) y S(O)₂;

cada uno de Z¹ y Z², independientemente entre sí, se selecciona entre el grupo que consiste en CH y N;

20 R² se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo (C1-C6) opcionalmente sustituido con uno o más de los mismos o diferentes grupos R⁸, cicloalquilo (C3-C8) opcionalmente sustituido con uno o más de los mismos o diferentes grupos R⁸, cicloheteroalquilo de 3-8 miembros opcionalmente sustituido con uno o más de los mismos o diferentes grupos R⁸, arilo (C6-C14) opcionalmente sustituido con uno o más de los mismos o diferentes grupos R⁸ y heteroarilo de 5-15 miembros opcionalmente sustituido con uno o más de los mismos o diferentes grupos R⁸;

25 R⁵ se selecciona entre el grupo que consiste en halo, ciano, nitro y trihalometilo;

R⁸ se selecciona entre el grupo que consiste en R^a, R^b, R^a sustituido con uno o más de R^a o R^b iguales o diferentes, -OR^a sustituido con uno o más de R^a o R^b iguales o diferentes, -B(OR^a)₂, -B(NR^cR^c)₂, -(CH₂)_m-R^b, -(CHR^a)_m-R^b, -O-(CH₂)_m-R^b, -S-(CH₂)_m-R^b, -O-CHR^aR^b, -O-CR^a(R^b)₂, -O-(CHR^a)_m-R^b, -O-(CH₂)_m-CH[(CH₂)_mR^b]R^b, -S-(CHR^a)_m-R^b, -C(O)NH-(CH₂)_m-R^b, -C(O)NH-(CHR^a)_m-R^b, -O-(CH₂)_m-C(O)NH-(CH₂)_m-R^b

30 -S-(CH₂)_m-C(O)NH-(CH₂)_m-R^b, -O-(CHR^a)_m-C(O)NH-(CHR^a)_m-R^b, -S-(CHR^a)_m-C(O)NH-(CHR^a)_m-R^b, -NH-(CH₂)_m-R^b, -NH-(CHR^a)_m-R^b, -NH[(CH₂)_mR^b], -N[(CH₂)_mR^b]₂, -NH-C(O)-NH-(CH₂)_m-R^b, -NH-C(O)-(CH₂)_m-CHR^bR^b y -NH-(CH₂)_m-C(O)-NH-(CH₂)_m-R^b;

R¹⁷ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno y alquilo inferior o, como alternativa, R¹⁷ puede tomarse junto con R¹⁸ para formar un grupo oxo (=O) o, junto con el átomo de carbono al que están unidos, un espirociclo que contiene de 3 a 7 átomos de carbono;

35 R¹⁸ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno y alquilo inferior o, como alternativa, R¹⁸ puede tomarse junto con R¹⁷ para formar un grupo oxo (=O) o, junto con el átomo de carbono al que están unidos, un espirociclo que contiene de 3 a 7 átomos de carbono;

40 R¹⁹ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo inferior o, como alternativa, R¹⁹ puede tomarse junto con R²⁰ para formar un grupo oxo (=O) o, junto con el átomo de carbono al que están unidos, un espirociclo que contiene de 3 a 7 átomos de carbono;

R²⁰ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo inferior o, como alternativa, R²⁰ puede tomarse junto con R¹⁹ para formar un grupo oxo (=O) o, junto con el átomo de carbono al que están unidos, un espirociclo que contiene de 3 a 7 átomos de carbono;

45 cada R^a, independientemente de los demás, se selecciona de entre hidrógeno, alquilo inferior, cicloalquilo inferior, cicloalquilalquilo (C4-C11), arilo (C6-C10), arilalquilo (C7-C16), heteroalquilo de 2-6 miembros, cicloheteroalquilo de 3-8 miembros, cicloheteroalquilalquilo de 4-11 miembros, heteroarilo de 5-10 miembros y heteroarilalquilo de 6-16 miembros;

50 cada R^b se selecciona independientemente entre =O, -OR^a, haloalquiloxi (C1-C3), =S, -SR^a, =NR^a, =NOR^a, -NR^cR^c, halógeno, -CF₃, -CN, -NC, -OCN, -SCN, -NO, -NO₂, =N₂, -N₃, -S(O)R^a, -S(O)₂R^a, -S(O)₂OR^a, -S(O)NR^cR^c, -S(O)₂NR^cR^c, -OS(O)R^a, -OS(O)₂R^a, -OS(O)₂OR^a, -OS(O)₂NR^cR^c, -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -C(O)NR^cR^c, -C(NH)NR^cR^c, -C(NR^a)NR^cR^c, -C(NOH)R^a, -C(NOH)NR^cR^c, -OC(O)R^a, -OC(O)OR^a, -OC(O)NR^cR^c, -OC(NH)NR^cR^c, -OC(NR^a)NR^cR^c, -[NHC(O)]_nR^a, -[NR^aC(O)]_nR^a, -[NHC(O)]_nOR^a, -CNR^aC(O)]_nOR^a, -[NHC(O)]_nNR^cR^c, -[NR^aC(O)]_nNR^cR^c, -[NHC(NH)]_nNR^cR^c y -[NR^aC(NR^a)]_nNR^cR^c;

55 cada R^c, independientemente de los demás, se selecciona del grupo que consiste en un grupo protector y R^a o, como alternativa, los dos R^c unidos al mismo átomo de nitrógeno se toman junto con ese átomo de nitrógeno para formar un cicloheteroalquilo o heteroarilo de 5 a 8 miembros que puede incluir opcionalmente uno o más de los mismos o diferentes heteroátomos adicionales y que puede estar sustituido opcionalmente con uno o más de los grupos R^a iguales o diferentes;

60 cada uno de R²¹, R²² y R²³, independientemente entre sí, se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y un grupo R^c;

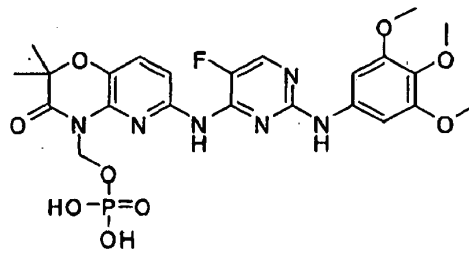
R^P tiene la fórmula $-(CR^dR^d)_y-A-R^3$, donde y es un número entero que varía de 1 a 3; A es O o S; cada R^d , independientemente de los demás, se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido, arilo (C6-C14) opcionalmente sustituido y arilalquilo (C7-C20) opcionalmente sustituido; donde los sustituyentes opcionales, independientemente entre sí, se seleccionan de entre hidroxilo, alcoxi inferior, ariloxi (C6-C14), alcoxilalquilo inferior y halógeno o, como alternativa, dos R^d unidos al mismo átomo de carbono, tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un grupo cicloalquilo que contiene de 3 a 8 átomos de carbono;

R^3 comprende, junto con el heteroátomo, A , al que está unido, un alcohol, un éter, un tioéter, un silil éter, un silil tioéter, un éster, un tioéster, una amida, un carbonato, un tiocarbonato, un carbamato, un tiocarbamato, una urea, un fosfato, una sal fosfato o un éster de fosfato;

cada m es, independientemente de los demás, un número entero de 1 a 3; y

cada n es, independientemente de los demás, un número entero de 0 a 3, con la condición de que al menos uno de R^{21} , R^{22} y R^{23} sea R^P .

11. El compuesto para su uso de la reivindicación 10, en el que el compuesto es el Compuesto 4 o una sal del mismo:



Compuesto 4.

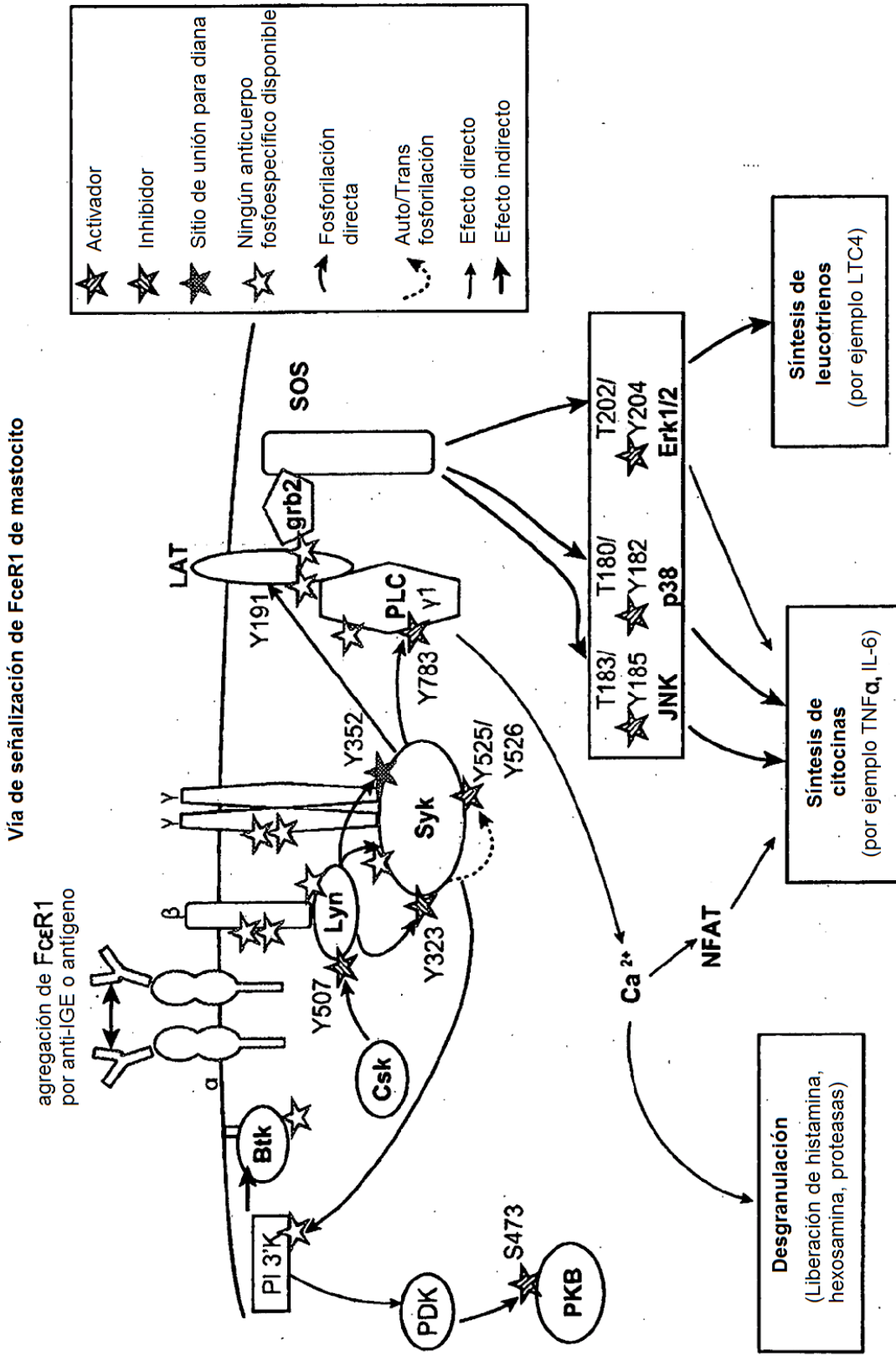


FIG. 1

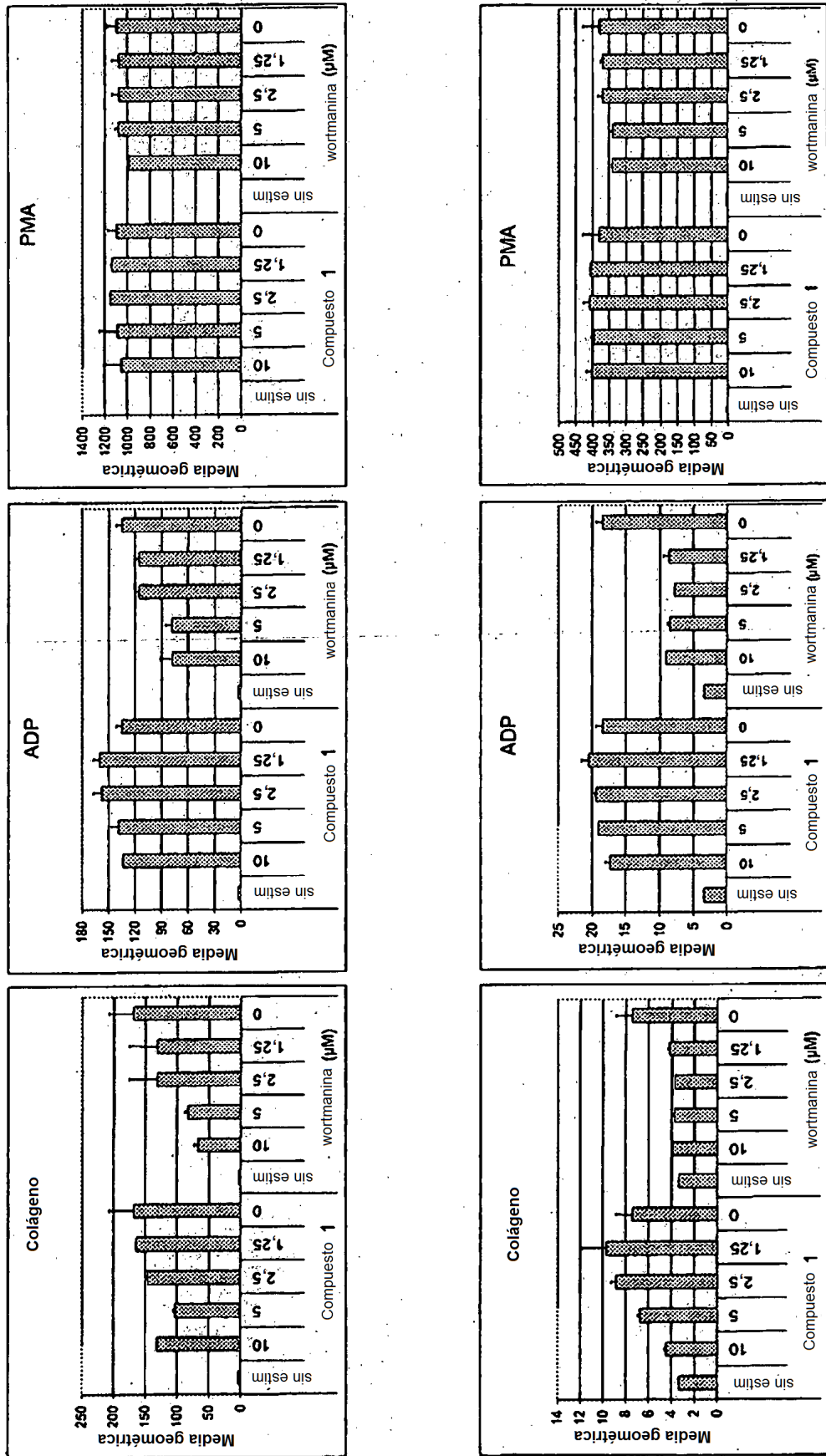


FIG. 2