

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 624 622**

51 Int. Cl.:

C07D 413/14 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
C07D 413/12 (2006.01)
C07D 417/12 (2006.01)
C07D 498/04 (2006.01)
C07D 487/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **29.12.2009 PCT/US2009/069739**
 87 Fecha y número de publicación internacional: **08.07.2010 WO10078369**
 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.12.2009 E 09837134 (7)**
 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.03.2017 EP 2382210**

54 Título: **Inhibidores de pirimidindiamina cinasa**

30 Prioridad:

30.12.2008 US 141635 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
17.07.2017

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**SINGH, RAJINDER;
ATUEGBU, ANDY;
RAMPHAL, JOHN;
LI, HUI;
GELMAN, MARINA;
CLOUGH, JEFFREY;
VALDEZ, CARLOS;
BHAMIDIPATI, SOMASEKHAR;
THOTA, SAMBAIAH y
MCMURTRIE, DARREN**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 624 622 T3

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

DESCRIPCIÓN

Inhibidores de pirimidindiamina cinasa

5 Campo

La presente invención se refiere en general a compuestos de 2,4-pirimidindiamina que inhiben cinasas, en particular la cinasa de tipo polo 1 (PLK1), a composiciones farmacéuticas que incluyen los compuestos, y a los compuestos y a las composiciones para su uso en métodos para el tratamiento de una diversidad de enfermedades y afecciones asociadas a una actividad de PLK1 aumentada, incluyendo trastornos hiperproliferativos.

Antecedentes

La cinasa 1 de tipo polo humana (PLK1 humana) es una serina/treonina cinasa, que pertenece a una familia de PLK, denominada después de una *polo* cinasa estructuralmente similar de *Drosophila melanogaster*. Los mutantes *polo* de *Drosophila* son defectuosos en la mitosis y tienen polos de huso mitóticos anómalos. En los mamíferos, se han identificado hasta la fecha cuatro proteínas PLK estructuralmente homólogas (PLK1, PLK2, PLK3 y PLK4), todas ellas que comparten una arquitectura común y que tienen un dominio catalítico de cinasa N-terminal y una región C-terminal que contiene uno (PLK4) o dos (PLK1, PLK2, PLK3) dominios de caja polo. PLK1 es el miembro más estudiado y mejor caracterizado de la familia. Específicamente, PLK1 recapitula la mayoría de las funciones de *polo* cinasa y se sabe que es un regulador clave de la mitosis en células humanas.

El nivel de expresión de PLK1 y la actividad están fuertemente regulados por el ciclo celular, y el pico en torno al tiempo en que la célula entra en fase mitótica. De forma importante, los transcritos de PLK1 se encuentran solo en los tejidos proliferantes, mientras que los transcritos de PLK2 (cinasa inducible en suero, SNK) y PLK3 (cinasa inducible por el factor de crecimiento de fibroblastos, relacionados por la proliferación, FNK) tienen una amplia distribución tisular, incluyendo neuronas postmitóticas. Se cree que PLK4/SAK funciona principalmente en la biogénesis del centríolo, y, al igual que PLK1, es esencial para la viabilidad celular.

PLK1 es esencial para la progresión mitótica normal, y funciona en múltiples etapas de la mitosis. Específicamente, PLK1 es necesaria para la entrada en la mitosis, para la maduración centrosomal, el montaje y el mantenimiento del huso mitótico, la salida de la mitosis y para la citocinesis. En cada una de estas etapas PLK1 fosforila un conjunto distinto de proteínas de sustrato. Antes de entrar en la mitosis, PLK1 fosforila y activa la fosfatasa cdc25c, que luego se transloca al núcleo y, a su vez, elimina los fosfatos inhibidores de la cinasa dependiente de la ciclina CDK1, PLK1 también fosforila la ciclina B1, el compañero de CDK1. Juntos, el complejo activado de CDK1/ciclina B inicia la entrada de la célula en mitosis.

Se cree que la sobreexpresión de PLK1 está fuertemente asociada a las células neoplásicas. Específicamente, se ha mostrado que el ARN de PLK1 se expresa a niveles elevados en tumores de pulmón y de mama, con poca o ninguna expresión en el tejido normal adyacente. Además, se encontró que la sobreexpresión de PLK1 se correlaciona con el grado histológico, y un mal pronóstico en varios tipos de cáncer, tales como cánceres ováricos y endometriales, carcinomas esofágicos y carcinomas pulmonares de células no pequeñas.

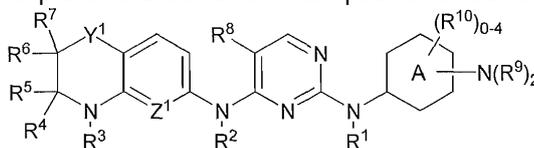
La regulación descendente de PLK1 en células tumorales induce la detención mitótica y la muerte celular posterior. Por lo tanto, lo que se necesita son compuestos y composiciones que inhiben la PLK1 para su uso en el tratamiento de patologías donde está implicada la vía de PLK1.

El documento EP1781640 desvela derivados de 2,4-di(aminofenil)piridina como inhibidores de PLK.

50 Sumario

Los aspectos de la presente divulgación se refieren a compuestos de pirimidindiamina que son útiles como inhibidores de la cinasa. En particular, los compuestos representativos incluyen inhibidores de PLK1. También se desvelan en el presente documento compuestos para su uso en el tratamiento de enfermedades y afecciones asociadas a una actividad de cinasa y, en particular, una actividad de PLK1 mejorada, tal como trastornos hiperproliferativos, incluyendo neoplasias, y composiciones farmacéuticas que incluyen estos compuestos.

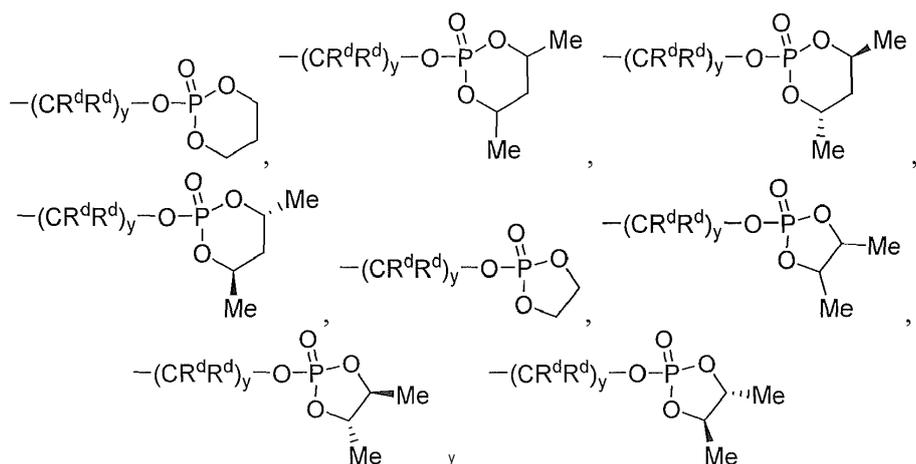
En un aspecto, se proporciona en el presente documento un compuesto de acuerdo con la Fórmula I:



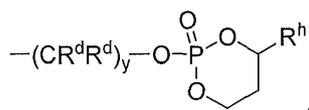
I

donde R^d , R^h e y son como se han definido anteriormente.

Sin quedar limitado a ninguna teoría de operación particular, el mecanismo por el que los profármacos de éster de fosfato cíclico que incluyen dichos progrupos de éster de fosfato cíclico se metabolizan *in vivo* en el compuesto de fármaco activo, depende, en parte, de la identidad del sustituyente R^h . Por ejemplo, los progrupos de éster de fosfato cíclico en los que cada R^h , independientemente de los demás, se selecciona de entre hidrógeno y alquilo inferior se escinden *in vivo* por esterasas. Por lo tanto, en algunas realizaciones, los progrupos de éster de fosfato cíclico se seleccionan de tal forma que pueden escindirse *in vivo* por esterasas. Los ejemplos específicos de dichos progrupos de éster de fosfato cíclico incluyen, pero sin limitación, progrupos seleccionados de entre



Como alternativa, los profármacos de éster de fosfato cíclico que tienen progrupos en los que los sustituyentes R^h son grupos arilo, arilalquilo y heteroarilo sustituidos o sin sustituir, no se escinden típicamente por las esterasas, pero en su lugar se metabolizan en el profármaco activo por las enzimas, tales como enzimas del citocromo P_{450} , que residen en el hígado. Por ejemplo, una serie de profármacos de nucleótido de éster de fosfato cíclico que experimentan una reacción de escisión oxidativa catalizada por una enzima del citocromo P_{450} (CYP) expresada predominantemente en el hígado se describen en Erion et al., 2004, J. Am. Chem. Soc. 126: 5154-5163. En algunas realizaciones, los progrupos de éster de fosfato cíclico se seleccionan de tal forma que pueden escindirse por las enzimas CYP expresadas en el hígado. Las realizaciones ejemplares específicas de dichos progrupos que contienen éster de fosfato cíclico incluyen, pero sin limitación, progrupos que tienen la fórmula



donde

R^h se selecciona entre fenilo, 3-clorofenilo, 4-piridilo y 4-metoxifenilo;

cada uno de R^4 y R^5 es, independientemente entre sí, H, alquilo (C1-C6), haloalquilo (C1-C6), alcoxi (C1-C6), halógeno, haloalcoxi (C1-C6), aminoalquilo (C1-C6) o hidroxialquilo (C1-C6); o, como alternativa, R^4 y R^5 , tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un espirocicloalquilo o un espirocicloheteroalquilo, o, como alternativa, R^4 y R^5 , tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un grupo C=O;

cada uno de R^6 y R^7 es, independientemente entre sí, H, alquilo (C1-C6), haloalquilo (C1-C6), alcoxi (C1-C6), halógeno, haloalcoxi (C1-C6), aminoalquilo (C1-C6) o hidroxialquilo (C1-C6); o, como alternativa, R^6 y R^7 , tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un espirocicloalquilo o un espirocicloheteroalquilo o, como alternativa, R^6 y R^7 , tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un grupo C=O;

R^8 es H, halo, alquilo (C1-C6) opcionalmente sustituido con uno o más de los grupos R^{11} iguales o diferentes, haloalquilo (C1-C3), $-OR^d$, $-SR^d$, $-NR^cR^c$, haloalquilo (C1-C3), $-C(O)OR^d$, $-CN$, $-NC$, $-OCN$, $-SCN$, $-NO$ o $-NO_2$;

dos R^9 , tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un cicloheteroalquilo bicíclico puenteado de 6 a 10 miembros, o cicloheteroalquilo tricíclico puenteado de 6 a 12 miembros, en la que cada uno puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de los grupos R^{11} iguales o diferentes, y en la que el

cicloheteroalquilo bi o tricíclico sustituido o sin sustituir incluye al menos dos átomos de nitrógeno;

5 cada R¹⁰ es independientemente R¹¹ o, como alternativa, dos R¹⁰ en los carbonos adyacentes, tomados junto con los carbonos a los que están unidos, forman un anillo condensado a A, donde el anillo condensado a A es un cicloalquilo de 5 a 8 miembros, un cicloheteroalquilo de 5 a 8 miembros, arilo de 5 a 6 miembros o un heteroarilo de 5 a 6 miembros, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más de los grupos R¹¹ iguales o diferentes;

10 cada R¹¹ es independientemente H, R^e, R^b, R^e sustituido con uno o más de los R^a y/o R^b iguales o diferentes, -OR^e sustituido con uno o más de los R^a y/o R^b iguales o diferentes, -SR^e sustituido con uno o más de los R^a y/o R^b iguales o diferentes, -C(O)R^e sustituido con uno o más de los R^a y/o R^b iguales o diferentes, -N(R^a)R^e donde R^e está sustituido con uno o más de los R^a y/o R^b iguales o diferentes, -S(O)₂R^e sustituido con uno o más de los R^a y/o R^b iguales o diferentes, -N(R^a)-S(O)₂R^e, donde R^e está sustituido con uno o más de los R^a y/o R^b iguales o diferentes, -B(OR^a)₂, -B(N(R^c)₂)₂, -(C(R^a)₂)_m-R^b, -O-(C(R^a)₂)_m-R^b, -S-(C(R^a)₂)_m-R^b, -O-(C(R^b)₂)_m-R^a, -N(R^a)-(C(R^a)₂)_m-R^b, -O-(CH₂)_m-CH((CH₂)_mR^b)₂, -C(O)N(R^a)-(C(R^a)₂)_m-R^b, -O-(C(R^a)₂)_m-C(O)N(R^a)-(C(R^a)₂)_m-R^b, -N((C(R^a)₂)_mR^b)₂, -S-(C(R^a)₂)_m-C(O)N(R^a)-(C(R^a)₂)_m-R^b, -N(R^a)-C(O)-N(R^a)-(C(R^a)₂)_m-R^b, -N(R^a)-C(O)-(C(R^a)₂)_m-C(R^a)(R^b)₂ o -N(R^a)-(C(R^a)₂)_m-C(O)-N(R^a)-(C(R^a)₂)_m-R^b;

20 cada R^a es independientemente H, deuterio, alquilo (C1-6), cicloalquilo (C3-8), cicloalquilalquilo (C4-11), arilo (C6-10), arilalquilo (C7-16), heteroalquilo de 2-6 miembros, heteroalíclicilo de 3-10 miembros, heteroalíclicilalquilo de 4-11 miembros, heteroarilo de 5-15 miembros o heteroarilalquilo de 6-16 miembros;

25 cada R^b es independientemente =O, -OR^a, -O-(C(R^a)₂)_m-OR^a, haloalquilo (C1-3), -OCF₃, =S, -SR^a, =NR^a, =NOR^a, -N(R^c)₂, halo, -CF₃, -CN, -NC, -OCN, -SCN, -NO, -NO₂, =N₂, -N₃, -S(O)R^a, -S(O)₂R^a, -SO₃R^a, -S(O)N(R^c)₂, -S(O)₂N(R^c)₂, -OS(O)R^a, -OS(O)₂R^a, -OSO₃R^a, -OS(O)₂N(R^c)₂, -C(O)R^a, -CO₂R^a, -C(O)N(R^c)₂, -C(NR^a)-N(R^c)₂, -C(NOH)-R^a, -C(NOH)-N(R^c)₂, -OC(O)R^a, -OC(O)OR^a, -OC(O)N(R^c)₂, -OC(NH)-N(R^c)₂, -OC(NR^a)-N(R^c)₂, -N(R^a)-S(O)₂H, -[N(R^a)C(O)]_nR^a, -[N(R^a)C(O)]_nOR^a, -[N(R^a)C(O)]_nN(R^c)₂ o -[N(R^a)C(NR^a)]_n-N(R^c)₂;

30 cada R^c es independientemente R^a, o, como alternativa, dos R^c se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un heteroalíclicilo de 3 a 10 miembros o un heteroarilo de 5-10 miembros que puede incluir opcionalmente uno o más de los heteroátomos adicionales iguales o diferentes y que está opcionalmente sustituido con uno o más de los grupos R^a y/o R^d iguales o diferentes;

35 cada R^d es =O, -OR^a, -OCF₃, =S, -SR^a, =NR^a, =NOR^a, -N(R^a)₂, halo, -CF₃, -CN, -NC, -OCN, -SCN, -NO, -NO₂, =N₂, -N₃, -S(O)R^a, -S(O)₂R^a, -SO₃R^a, -S(O)N(R^a)₂, -S(O)₂N(R^a)₂, -OS(O)R^a, -OS(O)₂R^a, -OSO₃R^a, -OS(O)₂N(R^a)₂, -C(O)R^a, -C₂R^a, -C(O)N(R^a)₂, -C(NR^a)N(R^a)₂, -C(NOH)R^a, -C(NOH)N(R^a)₂, -OCO₂R^a, -OC(O)N(R^a)₂, -OC(NR^a)N(R^a)₂, -[N(R^a)C(O)]_nR^a, -(C(R^a)₂)_n-OR^a, -N(R^a)-S(O)₂R^a, -C(O)-haloalquilo (C1-6), -S(O)₂-haloalquilo (C1-6), -OC(O)R^a, -O(C(R^a)₂)_m-OR^a, -S(C(R^a)₂)_m-OR^a, -N(R^a)-haloalquilo (C1-6), -P(O)(OR^a)₂, -N(R^a)-(C(R^a)₂)_m-OR^a, -[N(R^a)C(O)]_nOR^a, -[N(R^a)C(O)]_nN(R^a)₂, -[N(R^a)C(NR^a)]_nN(R^a)₂ o -N(R^a)C(O)haloalquilo (C1-6); dos R^d, tomados junto con el átomo o átomos a los que están unidos, se combinan para formar un anillo mono o bicíclico parcial o completamente saturado de 3-10 miembros, que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos y opcionalmente sustituido con uno o más R^a;

40 cada R^e es independientemente alquilo (C1-6), cicloalquilo (C3-8), cicloalquilalquilo (C4-11), arilo (C6-10), arilalquilo (C7-16), heteroalquilo de 2-6 miembros, heteroalíclicilo de 3-10 miembros, heteroalíclicilalquilo de 4-11 miembros, heteroarilo de 5-15 miembros o heteroarilalquilo de 6-16 miembros;

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

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

50 En otro aspecto más, se proporciona una composición farmacéutica, que incluye un vehículo, un diluyente o un excipiente farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más de los compuestos de pirimidindiamina proporcionados en el presente documento, incluyendo sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, por ejemplo, un compuesto de Fórmula I. La naturaleza exacta del vehículo dependerá del uso deseado para la composición, y puede variar de ser adecuada o aceptable para usos veterinarios a ser adecuada o aceptable para uso humano.

60 Los compuestos de pirimidindiamina proporcionados en el presente documento son inhibidores potentes de PLK1 en ensayos *in vitro*. Por consiguiente, aún en otro aspecto, la presente invención proporciona los compuestos de pirimidindiamina desvelados en el presente documento, incluyendo sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, para su uso en el tratamiento de una enfermedad o afección asociada a una actividad catalítica de PLK1 mejorada en la que dicha enfermedad o afección es un trastorno proliferativo de la mama, piel, tracto respiratorio, cerebro, órganos reproductores masculinos, órganos reproductores femeninos, tubo digestivo, hígado, ojo, cabeza, tiroides, o el tracto urinario; un linfoma; una leucemia; o un sarcoma.

65 En algunas realizaciones, la enfermedad o afección asociada a la actividad catalítica de PLK1 mejorada es una enfermedad o afección asociada a una proliferación celular anómala, por ejemplo, un cáncer o una neoplasia.

Los ejemplos de dichas enfermedades incluyen, sin limitación, leucemia, linfoma (de Hodgkin y no Hodgkin), neoplasias del cerebro, vejiga, mama, colon, pulmón, ovarios, páncreas, próstata, piel y útero, incluyendo tumores sólidos, tales como carcinomas y sarcomas, así como otras afecciones proliferativas, tales como tumores benignos.

5 Descripción detallada

"Alquilo" por sí mismo o como parte de otro sustituyente, se refiere a un radical hidrocarburo monovalente acíclico saturado o insaturado de cadena ramificada o lineal que tiene el número indicado de átomos de carbono (es decir, C1-C6 se refiere a uno a seis átomos de carbono) que se obtiene por la eliminación de un átomo de hidrógeno de un único átomo de carbono de un alcano, alqueno o alquino parental. Los grupos alquilo típicos incluyen, pero sin limitación, metilo; etilos tales como etanilo, etenilo, etinilo; propilos tales como propan-1-ilo, propan-2-ilo, prop-1-en-1-ilo, prop-1-en-2-ilo, prop-2-en-1-ilo, prop-1-in-1-ilo, prop-2-in-1-ilo, etc.; butilos tales como butan-1-ilo, butan-2-ilo, 2-metil-propan-1-ilo, 2-metil-propan-2-ilo, but-1-en-1-ilo, but-1-en-2-ilo, 2-metil-prop-1-en-1-ilo, but-2-en-1-ilo, but-2-en-2-ilo, buta-1,3-dien-1-ilo, buta-1,3-dien-2-ilo, but-1-in-1-ilo, but-1-in-3-ilo, but-3-in-1-ilo, y similares. Cuando se pretenden niveles específicos de saturación, se usa la nomenclatura "alcanilo," "alqueno" y/o "alqueno", como se define a continuación. En algunas realizaciones, los grupos alquilo son alquilo (C1-C6).

"Alcanilo" por sí mismo o como parte de otro sustituyente se refiere a un alquilo acíclico saturado de cadena ramificada o lineal derivado por la eliminación de un átomo de hidrógeno de un único átomo de carbono de un alcano parental. Los grupos alcanilo típicos incluyen, pero sin limitación, metanilo; etanilo; propanilos tales como propan-1-ilo y propan-2-ilo (isopropilo); butanilos tales como butan-1-ilo, butan-2-ilo (sec-butilo), 2-metil-propan-1-ilo (isobutilo), 2-metil-propan-2-ilo (t-butilo), etc., y similares. En algunas realizaciones, los grupos alcanilo son alcanilo (C1-C6).

"Alqueno" por sí mismo o como parte de otro sustituyente se refiere a un alquilo acíclico insaturado de cadena ramificada y lineal que tiene al menos un doble enlace carbono-carbono derivado por la eliminación de un átomo de hidrógeno de un único átomo de carbono de un alqueno parental. El grupo puede estar en la conformación cis o trans en torno al doble o los dobles enlaces. Los grupos alqueno típicos incluyen, pero sin limitación, etenilo; propenilos tales como prop-1-en-1-ilo, prop-1-en-2-ilo, prop-2-en-1-ilo, prop-2-en-2-ilo; butenilo tales como but-1-en-1-ilo, but-1-en-2-ilo, 2-metil-prop-1-en-1-ilo, but-2-en-1-ilo, but-2-en-2-ilo, buta-1,3-dien-1-ilo, buta-1,3-dien-2-ilo, y similares. En algunas realizaciones, el grupo alqueno es alqueno (C2-C6).

"Alquino" por sí mismo o como parte de otro sustituyente se refiere a un alquilo acíclico insaturado de cadena ramificada o lineal que tiene al menos un triple enlace carbono-carbono derivado por la eliminación de un átomo de hidrógeno de un único átomo de carbono de un alquino parental. Los grupos alquino típicos incluyen, pero sin limitación, etinilo; propinilos tales como prop-1-in-1-ilo, prop-2-in-1-ilo, etc.; butinilos tales como but-1-in-1-ilo, but-1-in-3-ilo, but-3-in-1-ilo, y similares. En algunas realizaciones, el grupo alquino es alquino (C2-C6).

"Alquildiilo" por sí mismo o como parte de otro sustituyente se refiere a un grupo hidrocarburo divalente saturado o insaturado, de cadena ramificada, lineal o cíclico que tiene el número indicado de átomos de carbono (es decir, C1-C6 significa de uno a seis átomos de carbono) derivado por la eliminación de un átomo de hidrógeno de cada uno de dos átomos de carbono diferentes de un alcano, alqueno o alquino parental, o por la eliminación de dos átomos de hidrógeno de un único átomo de carbono de un alcano, alqueno o alquino parental. Los dos centros de radicales monovalentes o cada valencia del centro del radical divalente puede formar enlaces con los mismos o diferentes átomos. Los grupos alquildiilo típicos incluyen, pero sin limitación, metandiilo; etildiilos tales como etan-1,1-diilo, etan-1,2-diilo, eten-1,1-diilo, eten-1,2-diilo; propildiilos tales como propan-1,1-diilo, propan-1,2-diilo, propan-2,2-diilo, propan-1,3-diilo, ciclopropan-1,1-diilo, ciclopropan-1,2-diilo, prop-1-en-1,1-diilo, prop-1-en-1,2-diilo, prop-2-en-1,2-diilo, prop-1-en-1,3-diilo, cicloprop-1-en-1,2-diilo, cicloprop-2-en-1,2-diilo, cicloprop-2-en-1,1-diilo, prop-1-in-1,3-diilo, etc.; butildiilos tales como butan-1,1-diilo, butan-1,2-diilo, butan-1,3-diilo, butan-1,4-diilo, butan-2,2-diilo, 2-metil-propan-1,1-diilo, 2-metil-propan-1,2-diilo, ciclobutan-1,1-diilo, ciclobutan-1,2-diilo, ciclobutan-1,3-diilo, but-1-en-1,1-diilo, but-1-en-1,2-diilo, but-1-en-1,3-diilo, but-1-en-1,4-diilo, 2-metil-prop-1-en-1,1-diilo, 2-metaniliden-propan-1,1-diilo, buta-1,3-dien-1,1-diilo, buta-1,3-dien-1,2-diilo, buta-1,3-dien-1,3-diilo, buta-1,3-dien-1,4-diilo, ciclobut-1-en-1,2-diilo, ciclobut-1-en-1,3-diilo, ciclobut-2-en-1,2-diilo, ciclobuta-1,3-dien-1,2-diilo, ciclobuta-1,3-dien-1,3-diilo, but-1-in-1,3-diilo, but-1-in-1,4-diilo, buta-1,3-diin-1,4-diilo, y similares. Cuando se pretenden niveles específicos de saturación, se usa la nomenclatura alcanildiilo, alquendiilo y/o alquindiilo. Cuando se pretende específicamente que las dos valencias estén en el mismo átomo de carbono, se usa la nomenclatura "alquidieno". En realizaciones preferidas, el grupo alquildiilo es alquildiilo (C1-C6). También se prefieren grupos alcanildiilo acíclicos saturados en los que los centros radicales están en los carbonos terminales, por ejemplo, metandiilo (metano); etan-1,2-diilo (etano); propan-1,3-diilo (propano); butan-1,4-diilo (butano); y similares (también denominados como alquilenos, definidos a continuación).

"Alquileno" por sí mismo o como parte de otro sustituyente, se refiere a un grupo alquildiilo de cadena lineal saturado o insaturado que tiene dos centros radicales monovalentes terminales derivados por la eliminación de un átomo de hidrógeno de cada uno de los dos átomos de carbono terminales de alcano, alqueno o alquino parental de cadena lineal. La ubicación de un doble enlace o triple enlace, si está presente, en un alquileno particular se indica entre corchetes. Los grupos alquileno típicos incluyen, pero sin limitación, metano; etilenos tales como etano, eteno, etino;

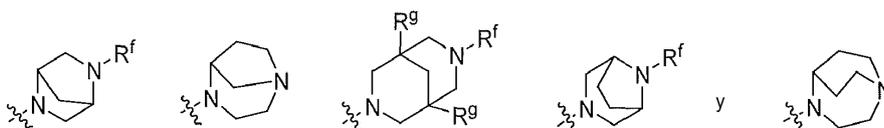
propilenos tales como propano, prop[1]eno, propa[1,2]diene, prop[1]ino, etc.; butilenos tales como butano, but[1]eno, but[2]eno, buta[1,3]diene, but[1]ino, but[2]ino, buta[1,3]diino, y similares. Cuando se pretenden niveles específicos de saturación, se usa la nomenclatura alcano, alqueno y/o alquino. En realizaciones preferidas, el grupo alqueno es alqueno (C1-C6) o (C1-C3). También se prefieren grupos alcano de cadena lineal saturados, por ejemplo, metano, etano, propano, butano, y similares.

Un "enlazador bivalente" se refiere a un resto de cadena lineal o ramificada que puede ser cíclico o acíclico que es capaz de formar dos enlaces a los átomos que estarán unidos. Los enlaces pueden originarse de un átomo, dos átomos adyacentes, o dos átomos terminales. Los ejemplos de enlazadores bivalentes incluyen, sin limitación, enlazadores alquidilo y alqueno, así como arilos bivalentes, heteroarilos, heteroalquilo, etc.

"Heteroalquilo", "heteroalcanilo", "Heteroalquenilo", "Heteroalquinilo", "Heteroalquidilo" y "Heteroalqueno" por sí mismo o como parte de otro sustituyente, se refieren a grupos alquilo, alcanilo, alquenilo, alquinilo, alquidilo y alqueno, respectivamente, en los que uno o más de los átomos de carbono se reemplazan cada uno independientemente con los mismos o diferentes heteroátomos o grupos heteroatómicos. Los grupos heteroátomos y/o heteroatómicos típicos que pueden reemplazar los átomos de carbono incluyen, pero sin limitación, -O-, -S-, -S-O-, -NR', -PH-, -S(O)-, -S(O)₂-, -S(O)NR', -S(O)₂NR', y similares, incluyendo combinaciones de los mismos, donde cada R' es independientemente hidrógeno, alquilo (C1-C6), o como se define específicamente.

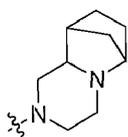
"Cicloalquilo" y "Heterocicloalquilo" (o "Cicloheteroalquilo") por sí mismo o como parte de otro sustituyente, se refieren a versiones cíclicas de grupos "alquilo" y "heteroalquilo", respectivamente, incluyendo sistemas monocíclicos, bicíclicos y tricíclicos. Para los grupos heteroalquilo, un heteroátomo puede ocupar la posición que está unida al resto de la molécula. Los grupos cicloalquilo típicos incluyen, pero sin limitación, ciclopropilo; ciclobutilos tales como ciclobutanilo y ciclobutenilo; ciclopentilos tales como ciclopentanilo y ciclopentenilo; ciclohexilos tales como ciclohexanilo y ciclohexenilo; grupos bicíclicos tales como decalinilo, y norbornilo, y grupos tricíclicos tales como adamantilo y similares. Los grupos heterocicloalquilo típicos incluyen, pero sin limitación, tetrahidrofuranoilo (por ejemplo, tetrahidrofurano-2-ilo, tetrahidrofurano-3-ilo, etc.), piperidinilo (por ejemplo, piperidin-1-ilo, piperidin-2-ilo, etc.), morfolinilo (por ejemplo, morfolin-3-ilo, morfolin-4-ilo, etc.), piperazinilo (por ejemplo, piperazin-1-ilo, piperazin-2-ilo, etc.), 1,4-diazabicyclo-[2,2,2] octanilo, y similares.

"Heterocicloalquilo (o cicloheteroalquilo) bicíclico puenteado" por sí mismo o como parte de otro sustituyente, se refiere a un cicloalquilo bicíclico, que contiene al menos un átomo puente entre dos átomos con cabeza puente, donde uno o más de los átomos de carbono se reemplazan cada uno independientemente con los mismos o diferentes heteroátomos o grupos heteroatómicos. Los heteroátomos y/o grupos heteroatómicos típicos que pueden reemplazar los átomos de carbono incluyen, pero sin limitación, -O-, -S-, -S-O-, -NR', -PH-, -S(O)-, -S(O)₂-, -S(O)NR', -S(O)₂NR', y similares, incluyendo combinaciones de los mismos, donde cada R' es independientemente hidrógeno, alquilo (C1-C6), o como se define específicamente. "Cicloheteroalquilo bicíclico puenteado" es un tipo de "heterocicloalquilo". Los ejemplos de geometrías de heteroalquilo bicíclicos puenteados incluyen, sin limitación, [3.3.3], [3.3.2], [3.3.1], [3.2.2], [3.2.1], [2.2.2], y [2.2.1]. Los ejemplos de cicloheteroalquilo bicíclicos puenteados que contienen dos átomos de nitrógeno incluyen, sin limitación:

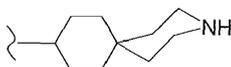


en las que R^f y R^g son cada uno independientemente H, alquilo C1-C6, o como se define específicamente.

"Cicloheteroalquilo (o cicloheteroalquilo) tricíclico puenteado" por sí mismo o como parte de otro sustituyente, se refiere a un cicloalquilo tricíclico, que contiene al menos un átomo puente entre dos átomos con cabeza puente, donde uno o más de los átomos de carbono se reemplazan cada uno independientemente con los mismos o diferentes heteroátomos o grupos heteroatómicos. Los heteroátomos y/o grupos heteroatómicos típicos que pueden reemplazar los átomos de carbono incluyen, pero sin limitación, -O-, -S-, -S-O-, -NR', -PH-, -S(O)-, -S(O)₂-, -S(O)NR', -S(O)₂NR', y similares, incluyendo combinaciones de los mismos, donde cada R' es independientemente hidrógeno, alquilo (C1-C6), o como se define específicamente. "Cicloheteroalquilo bicíclico puenteado" es un tipo de "heterocicloalquilo". Los ejemplos de heteroalquilo tricíclicos puenteados que contienen dos átomos de nitrógeno incluyen los sistemas anulares todos puenteados, como diazaadamantilos, y sistemas anulares puenteados-condensados, por ejemplo:



"Espirocicloalquilo y espirocicloheteroalquilo (o espiroheterocicloalquilo)" por sí mismos o como parte de otro sustituyente, se refieren a un cicloalquilo o heterocicloalquilo policíclico (por ejemplo, bicíclico), o un ciclo de los mismos, que contiene un único átomo de carbono cuaternario como un punto de conexión entre al menos dos anillos. De hecho, espirocicloalquilo y espirocicloheteroalquilo pueden describir el mismo sistema anular, por ejemplo, un anillo de piperidina en una disposición espirocíclica con el ciclohexano, como por ejemplo en la fórmula:



"Ariilo" por sí mismo o como parte de otro sustituyente, se refiere a un grupo hidrocarburo monovalente aromático que tiene el número indicado de átomos de carbono (es decir, C5-C15 significa de 5 a 15 átomos de carbono) derivado por la eliminación de un átomo de hidrógeno de un único átomo de carbono de un sistema anular aromático parental. Los grupos ariilo típicos incluyen, pero sin limitación, grupos obtenidos a partir de acenatrilenio, acenaftileno, acefenantrileno, antraceno, azuleno, benceno, crisenio, coroneno, fluoranteno, fluoreno, hexaceno, hexafeno, hexaleno, as-indaceno, s-indaceno, indano, indeno, naftaleno, octaceno, octafeno, octaleno, ovaleno, penta-2,4-dieno, pentaceno, pentaleno, pentafeno, perileno, fenaleno, fenantreno, piceno, pleiadenio, pireno, pirantreno, rubiceno, trifenileno, trinaftaleno, y similares, así como los diversos isómeros hidro de los mismos. En algunas realizaciones, el grupo ariilo es ariilo (C5-C15), tal como ariilo (C5-C10). En algunas realizaciones, los ariilos preferidos son ciclopentadienilo, fenilo y naftilo.

"Ariilalquilo" por sí mismo o como parte de otro sustituyente, se refiere a un grupo alquilo en el que uno de los átomos de hidrógeno unido a un átomo de carbono, típicamente un átomo de carbono terminal o sp^3 , se reemplaza con un grupo ariilo. Los grupos ariilalquilo típicos incluyen, pero sin limitación, bencilo, 2-feniletan-1-ilo, 2-feniletan-1-ilo, naftilmetilo, 2-naftiletan-1-ilo, 2-naftiletan-1-ilo, naftobencilo, 2-naftofeniletan-1-ilo, y similares. Cuando se pretenden restos alquilo específicos, se usa la nomenclatura ariilalcanilo, ariilalquenilo y/o ariilalquinilo. En algunas realizaciones, el grupo ariilalquilo es ariilalquilo (C6-C21), por ejemplo, el resto alcanilo, alquenilo o alquinilo del grupo ariilalquilo es (C1-C6) y el resto ariilo es (C5-C15). En algunas realizaciones, el grupo ariilalquilo es (C6-C13), por ejemplo, el resto alcanilo, alquenilo o alquinilo del grupo ariilalquilo es (C1-C3) y el resto ariilo es (C5-C10).

"Heteroarilalquilo" por sí mismo o como parte de otro sustituyente, se refiere a un grupo alquilo acíclico en el que uno de los átomos de hidrógeno unido a un átomo de carbono, típicamente un átomo de carbono terminal o sp^3 , se reemplaza con un grupo heteroarilo. Cuando se pretenden restos alquilo específicos, se usa la nomenclatura heteroarilalcanilo, heteroarilalquenilo y/o heteroarilalquinilo. En algunas realizaciones, el grupo heteroarilalquilo es un heteroarilalquilo de 6-21 miembros, por ejemplo, el resto alcanilo, alquenilo o alquinilo del heteroarilalquilo es alquilo (C1-C6) y el resto heteroarilo es un heteroarilo de 5-15 miembros. En algunas realizaciones, el heteroarilalquilo es un heteroarilalquilo de 6-13 miembros, por ejemplo, el resto alcanilo, alquenilo o alquinilo es alquilo (C1-C3) y el resto heteroarilo es un heteroarilo de 5-10 miembros.

"Halógeno" o "Halo" por sí mismos o como parte de otro sustituyente, a menos que se indique otra cosa, se refieren a flúor, cloro, bromo y yodo.

"Haloalquilo" por sí mismo o como parte de otro sustituyente, se refiere a un grupo alquilo en el que uno o más del átomo de hidrógeno se reemplaza con un halógeno. Por lo tanto, el término "haloalquilo" pretende incluir monohaloalquilos, dihaloalquilos, trihaloalquilos, etc. hasta perhaloalquilos. Por ejemplo, la expresión "haloalquilo (C1-C2)" incluye fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, 1-fluoroetilo, 1,1-difluoroetilo, 1,2-difluoroetilo, 1,1,1-trifluoroetilo, perfluoroetilo, etc.

Los grupos definidos anteriormente pueden incluir prefijos y/o sufijos que se usan comúnmente en la técnica para crear grupos de sustituyentes bien reconocidos adicionales. Como ejemplos, "alquiloxi" o "alcoxi" se refiere a un grupo de la fórmula -OR", "alquilamina" se refiere a un grupo de la fórmula -NHR" y "dialquilamina" se refiere a un grupo de la fórmula -NR"R", donde cada R" es independientemente un alquilo. Como otro ejemplo, "haloalcoxi" o "haloalquiloxi" se refiere a un grupo de la fórmula -OR", donde R" es un haloalquilo.

"Profármaco" se refiere a un derivado de un compuesto de 2,4-pirimidinodiamina activo (fármaco) que requiere una transformación bajo las condiciones de uso, tal como dentro del cuerpo, para liberar el fármaco de 2,4-pirimidinodiamina activo. Los profármacos son con frecuencia, pero no necesariamente, farmacológicamente inactivos hasta que se convierten en el fármaco activo. Los profármacos se obtienen típicamente enmascarando un grupo funcional en el fármaco de 2,4-pirimidinodiamina que se cree que es en parte requerido para la actividad con un progrupo (definido más adelante) para formar un pro-resto que sufre una transformación, tal como escisión, en las condiciones especificadas de uso para liberar el grupo funcional y, por lo tanto, el fármaco activo de 2,4-pirimidinodiamina. La escisión del pro-resto puede proceder espontáneamente, tal como por medio de una reacción de hidrólisis, o puede ser catalizada o inducida por otro agente, tal como por una enzima, por luz, por ácido o base, o por un cambio de o exposición a un parámetro físico o ambiental, tal como un cambio de 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 exógenamente.

Una amplia diversidad de progrupos, así como los pro-restos resultantes, adecuados para enmascarar grupos funcionales en los compuestos de 2,4-pirimidinodiaminas activos para producir profármacos, se conocen bien en la técnica. Por ejemplo, un grupo funcional hidroxilo puede estar enmascarado como un pro-resto de sulfonato, éster o carbonato, que puede hidrolizarse *in vivo* para proporcionar el grupo hidroxilo. Un grupo funcional amino puede estar enmascarado como un pro-resto de amida, carbamato, imina, urea, fosfenilo, fosforilo o sulfenilo, que puede hidrolizarse *in vivo* para proporcionar el grupo amino. Un grupo carboxilo puede estar enmascarado como un pro-resto éster (incluyendo ésteres y tioésteres de sililo), amida o hidrazida, que puede hidrolizarse *in vivo* para proporcionar el grupo carboxilo. Otros ejemplos específicos de los progrupos adecuados y sus respectivos pro-restos serán evidentes para los expertos en la técnica.

"Progrupo" se refiere a un tipo de grupo protector que, cuando se usa para enmascarar un grupo funcional dentro de un fármaco activo de 2,4-pirimidinodiamina para formar un pro-resto, convierte el fármaco en un profármaco. Los progrupos se unen típicamente al grupo funcional del fármaco a través de enlaces que son escindibles en las condiciones especificadas de uso. Por lo tanto, un progrupo es la porción de un pro-resto que se escinde para liberar el grupo funcional en las condiciones de uso especificadas. Como un ejemplo específico, un pro-resto de amida de la fórmula -NH-C(O)CH_3 incluye el progrupo -C(O)CH_3 .

"Mamífero" incluye seres humanos y animales domésticos, tales como gatos, perros, cerdos, bovinos, ovejas, cabras, caballos, conejos y similares. En algunas realizaciones, el mamífero es un ser humano.

"Vehículo farmacéuticamente aceptable" incluye, sin limitación, cualquier adyuvante, vehículo, excipiente, emoliente, agente edulcorante, diluyente, conservante, tinte/colorante, potenciador del sabor, tensioactivo, agente humectante, agente dispersante, agente de suspensión, estabilizador, agente isotónico, disolvente, o emulsionante que ha sido aprobado por la United States Food and Drug Administration como aceptable para su uso en seres humanos o animales domésticos.

"Sal farmacéuticamente aceptable" incluye tanto sales de adición de ácidos como de bases.

"Sal de adición de ácidos farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellas sales que retienen la eficacia biológica y las propiedades de las bases libres, que no son biológicamente ni de otro modo indeseables, y que se forman con ácidos inorgánicos tales como, pero sin limitación, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares, y ácidos orgánicos, tales como, pero sin limitación, ácido acético, ácido 2,2-dicloroacético, ácido adípico, ácido algínico, ácido ascórbico, ácido aspártico, ácido bencenosulfónico, ácido benzoico, ácido 4-acetamidobenzoico, ácido canfórico, ácido canfor-10-sulfónico, ácido cáprico, ácido caproico, ácido caprílico, ácido carbónico, ácido cinnámico, ácido cítrico, ácido ciclámico, ácido dodecilsulfónico, ácido etano-1,2-disulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 2-hidroxi-etanosulfónico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido galactárico, ácido gentísico, ácido glucoheptónico, ácido glucónico, ácido glucurónico, ácido glutámico, ácido glutárico, ácido 2-oxo-glutárico, ácido glicerofosfórico, ácido glicólico, ácido hipúrico, ácido isobutírico, ácido láctico, ácido lactobiónico, ácido laurico, ácido maleico, ácido málico, ácido malónico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido mucico, ácido naftalen-1,5-disulfónico, ácido naftalen-2-sulfónico, ácido 1-hidroxi-2-naftoico, ácido nicotínico, ácido oleico, ácido orótico, ácido oxálico, ácido palmítico, ácido pamoico, ácido propiónico, ácido piropiónico, ácido pirúvico, ácido salicílico, ácido 4-aminosalicílico, ácido sebáico, ácido esteárico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido tiocianico, ácido p-toluenosulfónico (p-TSA), ácido trifluoroacético, ácido undecilénico, y similares.

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

Una "composición farmacéutica" se refiere a una formulación de un compuesto proporcionado en el presente documento y un medio generalmente aceptado en la técnica para la administración del compuesto biológicamente activo a mamíferos, por ejemplo, seres humanos. Dicho medio incluye todos los vehículos, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables para el mismo.

"Cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a la cantidad de un compuesto del cual, cuando se administra a un mamífero, tal como un ser humano, es suficiente para efectuar el tratamiento, como se define más adelante, de una enfermedad o afección de interés en el mamífero, (por ejemplo, un ser humano). La cantidad de un compuesto de la invención que constituye una "cantidad terapéuticamente eficaz" variará dependiendo del compuesto, la enfermedad o afección y su gravedad, y la edad del mamífero a tratar, pero puede determinarse rutinariamente por un experto en la técnica teniendo en cuenta su propio conocimiento y esta divulgación.

"Tratar" o "tratamiento" como se utiliza en el presente documento incluye el tratamiento de la enfermedad o afección de interés en un mamífero, tal como un ser humano, que tiene la enfermedad o afección de interés, e incluye al menos uno de los siguientes: (i) evitar que se produzca la enfermedad o afección en un mamífero, en particular, cuando dicho mamífero está predispuesto a la afección pero todavía no ha sido diagnosticado; (ii) inhibir la enfermedad o afección, por ejemplo, deteniendo su desarrollo; (iii) aliviar la enfermedad o afección, por ejemplo, aliviando los síntomas de una enfermedad o afección, o causando la regresión de una enfermedad o afección; o (iv) estabilizar la enfermedad o afección.

Como se usa en el presente documento, los términos "enfermedad" y "afección" pueden usarse indistintamente o pueden ser diferentes en que la enfermedad o afección particular puede no tener un agente causal conocido (de manera que la etiología no se ha resuelto todavía) y, por lo tanto, todavía no se reconoce como una enfermedad, sino solo como una afección o síndrome indeseable, en el que un conjunto más o menos específico de síntomas se ha identificado por los médicos.

Los compuestos proporcionados en el presente documento, o sus sales farmacéuticamente aceptables pueden contener uno o más centros asimétricos y pueden dar lugar a enantiómeros, diastereómeros y otras formas estereoisómeras que pueden definirse, en cuando la estereoquímica absoluta, como (*R*) o (*S*) - o, como (*D*) o (*L*) para los aminoácidos. La presente invención pretende incluir todos estos posibles isómeros, así como sus formas racémicas y ópticamente puras. Los isómeros (+) y (-), (*R*) y (*S*), o (*D*) y (*L*) ópticamente activos se pueden preparar usando tintones quirales o reactivos quirales, o resolverse usando técnicas convencionales, tales como HPLC usando una columna quiral. Cuando los compuestos descritos en el presente documento memoria contienen dobles enlaces olefínicos u otros centros de asimetría geométrica, y a menos que se especifique otra cosa, se pretende que los compuestos incluyan tanto los isómeros geométricos *E* como *Z*. Asimismo, se pretende que todas las formas tautómeras estén incluidas. Los compuestos de la presente invención no incluyen los que se conocen en la técnica como demasiado inestables para sintetizar y/o aislar.

Un "estereoisómero" se refiere a un compuesto formado por los mismos átomos unidos por los mismos enlaces pero que tienen estructuras tridimensionales diferentes, que no son intercambiables. La presente invención contempla diversos estereoisómeros y mezclas de los mismos e incluye "enantiómeros", que se refiere a dos estereoisómeros cuyas moléculas son imágenes especulares no superponibles entre sí.

Un "tautómero" se refiere a un cambio de protones desde un átomo de una molécula a otro átomo de la misma molécula. La presente invención incluye tautómeros de dichos compuestos.

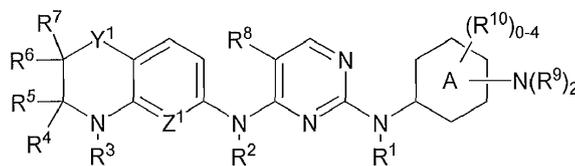
Los "atropisómeros" son estereoisómeros resultantes de una rotación impedida en torno a enlaces sencillos donde la barrera con respecto a la rotación es lo suficientemente alta para permitir el aislamiento de los conformadores (Eliel, E. L.; Wilen, S. H. Stereochemistry of Organic Compounds; Wiley & Sons: Nueva York, 1994; Capítulo 14). El atropisomerismo es significativo porque introduce un elemento de quiralidad en ausencia de átomos estereogénicos. La invención pretende incluir atropisómeros, de cualquiera de dichos compuestos y/o profármacos proporcionados en el presente documento.

Ciertos compuestos de la presente invención pueden existir en formas no solvatadas, así como formas solvatadas, incluyendo formas hidratadas. En general, las formas solvatadas son equivalentes a formas no solvatadas y están incluidas dentro del alcance de la presente invención. Ciertos compuestos de la presente invención pueden existir en múltiples formas cristalinas o amorfas. En general, se pretende que todas las formas físicas estén dentro del alcance de la presente invención.

Los términos "un" o "una", como se usa en el presente documento, significan uno o más. Además, la expresión "sustituido con un[a]", como se utiliza en el presente documento, significa que el grupo especificado puede estar sustituido con uno o más de cualquiera o todos los sustituyentes nombrados. Por ejemplo, cuando un grupo, tal como un grupo alquilo o heteroarilo, está "sustituido con un alquilo C₁-C₂₀ sin sustituir, o un heteroalquilo sin sustituir de 2 a 20 miembros", el grupo puede contener uno o más alquilos C₁-C₂₀ sin sustituir y/o uno o más heteroalquilos sin sustituir de 2 a 20 miembros.

Compuestos de 2,4-pirimidindiamina

En un aspecto, se proporciona en el presente documento un compuesto de acuerdo con la Fórmula I:



I

o una sal, un solvato, un N-óxido farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

Y¹ es O o S;

Z¹ es CH o N;

A es fenilo o un heteroarilo de 6 miembros;

R¹ es H;

cada uno de R² y R³ es, independientemente entre sí, H, alquilo (C1-C6) opcionalmente sustituido con uno o más de los grupos R¹¹ iguales o diferentes, cicloalquilo (C3-C8) opcionalmente sustituido con uno o más de los grupos R¹¹ iguales o diferentes, cicloalquilalquilo (C4-C11) opcionalmente sustituido con uno o más de los grupos R¹¹ iguales o diferentes, arilo (C5-C10) opcionalmente sustituido con uno o más de los grupos R¹¹ iguales o diferentes, arilalquilo (C6-C16) opcionalmente sustituido con uno o más de los grupos R¹¹ iguales o diferentes, heteroalquilo de 2-6 miembros opcionalmente sustituido con uno o más de los grupos R¹¹ iguales o diferentes, cicloheteroalquilo de 3-8 miembros, opcionalmente sustituido con uno o más de los grupos R¹¹ iguales o diferentes, cicloheteroalquilalquilo de 4-11 miembros, opcionalmente sustituido con uno o más de los grupos R¹¹ iguales o diferentes, heteroarilo de 5-10 miembros opcionalmente sustituido con uno o más de los grupos R¹¹ iguales o diferentes o heteroarilalquilo de 6-16 miembros opcionalmente sustituido con uno o más de los grupos R¹¹ iguales o diferentes;

cada uno de R⁴ y R⁵ es, independientemente entre sí, H, alquilo (C1-C6), haloalquilo (C1-C6), alcoxi (C1-C6), halógeno, haloalcoxi (C1-C6), aminoalquilo (C1-C6) o hidroxialquilo (C1-C6); o, como alternativa, R⁴ y R⁵, tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un espirocicloalquilo o un espirocicloheteroalquilo, o, como alternativa, R⁴ y R⁵, tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un grupo C=O;

cada uno de R⁶ y R⁷ es, independientemente entre sí, H, alquilo (C1-C6), haloalquilo (C1-C6), alcoxi (C1-C6), halógeno, haloalcoxi (C1-C6), aminoalquilo (C1-C6) o hidroxialquilo (C1-C6); o, como alternativa, R⁶ y R⁷, tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un espirocicloalquilo o un espirocicloheteroalquilo o, como alternativa, R⁶ y R⁷, tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un grupo C=O;

R⁸ es H, halo, alquilo (C1-C6) opcionalmente sustituido con uno o más de los grupos R¹¹ iguales o diferentes, haloalquiloxi (C1-C3), -OR^d, -SR^d, -NR^cR^c, haloalquilo (C1-C3), -C(O)OR^d, -CN, -NC, -OCN, -SCN, -NO o -NO₂;

dos R⁹, tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un cicloheteroalquilo bicíclico puenteado de 6 a 10 miembros, o un cicloheteroalquilo tricíclico puenteado de 6 a 12 miembros, en la que cada uno puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de los grupos R¹¹ iguales o diferentes, y en la que el cicloheteroalquilo bi o tricíclico sustituido o sin sustituir incluye al menos dos átomos de nitrógeno;

cada R¹⁰ es independientemente R¹¹ o, como alternativa, dos R¹⁰ en los carbonos adyacentes, tomados junto con los carbonos a los que están unidos, forman un anillo condensado a A, donde el anillo condensado a A es un cicloalquilo de 5 a 8 miembros, un cicloheteroalquilo de 5 a 8 miembros, arilo de 5 a 6 miembros o un heteroarilo de 5 a 6 miembros, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más de los grupos R¹¹ iguales o diferentes;

cada R¹¹ es independientemente H, R^e, R^b, R^e sustituido con uno o más de R^a y/o R^b iguales o diferentes, -OR^e sustituido con uno o más de los R^a y/o R^b iguales o diferentes, -SR^e sustituido con uno o más de los R^a y/o R^b iguales o diferentes, -C(O)R^e sustituido con uno o más de los R^a y/o R^b iguales o diferentes, -N(R^a)R^e donde R^e está sustituido con uno o más de los R^a y/o R^b iguales o diferentes, -S(O)₂R^e sustituido con uno o más de los R^a y/o R^b iguales o diferentes, -N(R^a)-S(O)₂R^e, donde R^e está sustituido con uno o más de los R^a y/o R^b iguales o diferentes, -B(OR^a)₂, -B(N(R^c)₂)₂, -(C(R^a)₂)_m-R^b, -O-(C(R^a)₂)_m-R^b, -S-(C(R^a)₂)_m-R^b, -O-(C(R^b)₂)_m-R^a, -N(R^a)-

$(C(R^a)_2)_m R^b$, $-O-(CH_2)_m-CH((CH_2)_m R^b)R^b$, $-C(O)N(R^a)-(C(R^a)_2)_m R^b$, $-O-(C(R^a)_2)_m C(O)N(R^a)-(C(R^a)_2)_m R^b$, $-N((C(R^a)_2)_m R^b)_2$, $-S-(C(R^a)_2)_m C(O)N(R^a)-(C(R^a)_2)_m R^b$, $-N(R^a)-C(O)-N(R^a)-(C(R^a)_2)_m R^b$, $-N(R^a)-C(O)-(C(R^a)_2)_m C(R^a)(R^b)_2$ o $-N(R^a)-(C(R^a)_2)_m C(O)-N(R^a)-(C(R^a)_2)_m R^b$;

5 cada R^a es independientemente H, deuterio, alquilo (C1-6), cicloalquilo (C3-8), cicloalquilalquilo (C4-11), arilo (C6-10), arilalquilo (C7-16), heteroalquilo de 2-6 miembros, heteroalíclicilo de 3-10 miembros, heteroalícililalquilo de 4-11 miembros, heteroarilo de 5-15 miembros o heteroarilalquilo de 6-16 miembros;

10 cada R^b es independientemente =O, $-OR^a$, $-O-(C(R^a)_2)_m-OR^a$, haloalquilo (C1-3), $-OCF_3$, =S, $-SR^a$, $=NR^a$, $=NOR^a$, $-N(R^c)_2$, halo, $-CF_3$, $-CN$, $-NC$, $-OCN$, $-SCN$, $-NO$, $-NO_2$, $=N_2$, $-N_3$, $-S(O)R^a$, $-S(O)_2R^a$, $-SO_3R^a$, $-S(O)N(R^c)_2$, $-S(O)_2N(R^c)_2$, $-OS(O)R^a$, $-OS(O)_2R^a$, $-OSO_3R^a$, $-OS(O)_2N(R^c)_2$, $-C(O)R^a$, $-C_2R^a$, $-C(O)N(R^c)_2$, $-C(NR^a)-N(R^c)_2$, $-C(NOH)-R^a$, $-C(NOH)-N(R^c)_2$, $-OC(O)R^a$, $-OC(O)OR^a$, $-OC(O)N(R^c)_2$, $-OC(NH)-N(R^c)_2$, $-OC(NR^a)-N(R^c)_2$, $-N(R^a)-S(O)_2H$, $-[N(R^a)C(O)]_n R^a$, $-[N(R^a)C(O)]_n OR^a$, $-[N(R^a)C(O)]_n N(R^c)_2$ o $-[N(R^a)C(NR^a)]_n N(R^c)_2$;

15 cada R^c es independientemente R^a , o, como alternativa, dos R^c se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un heteroalíclicilo de 3 a 10 miembros o un heteroarilo de 5-10 miembros que puede incluir opcionalmente uno o más de los heteroátomos adicionales iguales o diferentes y que está opcionalmente sustituido con uno o más de los grupos R^a y/o R^d iguales o diferentes;

20 cada R^d es =O, $-OR^a$, $-OCF_3$, =S, $-SR^a$, $=NR^a$, $=NOR^a$, $-N(R^a)_2$, halo, $-CF_3$, $-CN$, $-NC$, $-OCN$, $-SCN$, $-NO$, $-NO_2$, $=N_2$, $-N_3$, $-S(O)R^a$, $-S(O)_2R^a$, $-SO_3R^a$, $-S(O)N(R^a)_2$, $-S(O)_2N(R^a)_2$, $-OS(O)R^a$, $-OS(O)_2R^a$, $-OSO_3R^a$, $-OS(O)_2N(R^a)_2$, $-C(O)R^a$, $-C_2R^a$, $-C(O)N(R^a)_2$, $-C(NR^a)N(R^a)_2$, $-C(NOH)R^a$, $-C(NOH)N(R^a)_2$, $-OCO_2R^a$, $-OC(O)N(R^a)_2$, $-OC(NR^a)N(R^a)_2$, $-[N(R^a)C(O)]_n R^a$, $-[C(R^a)_2]_n-OR^a$, $-N(R^a)-S(O)_2R^a$, $-C(O)$ -haloalquilo (C1-6), $-S(O)_2$ -haloalquilo (C1-6), $-OC(O)R^a$, $-O(C(R^a)_2)_m-OR^a$, $-S(C(R^a)_2)_m-OR^a$, $-N(R^a)$ -haloalquilo (C1-6), $-P(O)(OR^a)_2$, $-N(R^a)-(C(R^a)_2)_m-OR^a$, $-[N(R^a)C(O)]_n OR^a$, $-[N(R^a)C(O)]_n N(R^a)_2$, $-[N(R^a)C(NR^a)]_n N(R^a)_2$ o $-N(R^a)C(O)$ -haloalquilo (C1-6); dos R^d , tomados junto con el átomo o átomos a los que están unidos, se combinan para formar un anillo mono o bicíclico parcial o completamente saturado de 3-10 miembros, que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos y opcionalmente sustituido con uno o más R^a ;

30 cada R^e es independientemente alquilo (C1-6), cicloalquilo (C3-8), cicloalquilalquilo (C4-11), arilo (C6-10), arilalquilo (C7-16), heteroalquilo de 2-6 miembros, heteroalíclicilo de 3-10 miembros, heteroalícililalquilo de 4-11 miembros, heteroarilo de 5-15 miembros o heteroarilalquilo de 6-16 miembros; cada m es independientemente un número entero de 1 a 3; y

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

En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula I excluye los compuestos 141-171 mostrados en la Tabla 1.

40 En algunas realizaciones, en el compuesto de Fórmula I, Y^1 es O. En algunas realizaciones, en el compuesto de Fórmula I, Y^1 es S.

En algunas realizaciones, en el compuesto de Fórmula I, Z^1 es CH. En algunas realizaciones, en el compuesto de Fórmula I, Z^1 es N.

45 En algunas realizaciones, en el compuesto de Fórmula I, A es fenilo. En algunas realizaciones, en el compuesto de Fórmula I, A es un piridilo.

En algunas realizaciones, en el compuesto de Fórmula I, A es un heteroarilo de 6 miembros que tiene dos átomos de nitrógeno.

50 En algunas realizaciones, en el compuesto de Fórmula I, R^2 es H, alquilo (C1-C6), cicloalquilo (C3-C6) o cicloalquilalquilo (C4-C6). En más realizaciones específicas, R^2 es H.

55 En algunas realizaciones, R^3 , en el compuesto de Fórmula I, es H, alquilo (incluyendo alcanilo y alquinilo), haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilalquilo opcionalmente sustituido con halo o alcoxi o heteroarilalquilo opcionalmente sustituido con halo o alcoxi.

En algunas realizaciones, en el compuesto de Fórmula I, R^4 y R^5 se toman junto con el átomo de carbono al que están unidos para formar un grupo C=O.

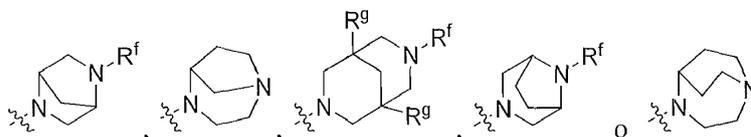
60 En algunas realizaciones, en el compuesto de Fórmula I, R^6 y R^7 , cada uno es, independientemente entre sí, H, halo o alquilo (C1-C6), o, como alternativa, R^6 y R^7 se toman junto con el átomo de carbono al que están unidos para formar un espirocicloalquilo opcionalmente sustituido o un espirocicloheteroalquilo opcionalmente sustituido. En realizaciones más específicas, en el compuesto de Fórmula I, R^6 y R^7 cada uno es independientemente H, halógeno, metilo o etilo. En algunas realizaciones específicas, en el compuesto de Fórmula I, R^6 y R^7 son simultáneamente H. En algunas realizaciones específicas, en el compuesto de Fórmula I, R^6 y R^7 son simultáneamente alquilo C1-C3. En

algunas realizaciones específicas, en el compuesto de Fórmula I, R^6 y R^7 se toman junto con el átomo de carbono al que están unidos para formar un espirocicloalquilo sin sustituir.

5 En algunas realizaciones, en el compuesto de Fórmula I, R^8 es H, alquilo (C1-C3), alcoxi (C1-C3), halógeno, -CN, -NO₂, haloalquilo (C1-C3), -C(O)OR^d o haloalquiloxi (C1-C3). En realizaciones más específicas, en el compuesto de Fórmula I, R^8 es H, alquilo (C1-C3), perfluoroalquilo (C1-C3), flúor, cloro o alcoxi. En realizaciones incluso más específicas, en el compuesto de Fórmula I, R^8 es perfluoroalquilo (C1-C3), flúor o cloro.

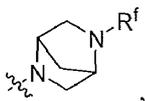
10 En el compuesto de Fórmula I, dos R^9 se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un grupo bicíclico puenteado de 6 a 10 miembros o tricíclico puenteado de 6 a 12 miembros, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más del R^{11} igual o diferente. En realizaciones más específicas, dos R^9 se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un grupo bicíclico puenteado de 6 a 10 miembros opcionalmente sustituido con uno o más del R^{11} igual o diferente. En algunas realizaciones, el grupo bicíclico puenteado de 6 a 10 miembros incluye una geometría que es [3.3.3], [3.3.2], [3.3.1], [3.2.2], [3.2.1], [2.2.2] o [2.2.1].

15 En algunas realizaciones, el grupo bicíclico puenteado de 6 a 10 miembros incluye un átomo de nitrógeno sustituido con un sustituyente R^f , donde R^f es R^a , -S(O)₂R^d, -C(O)R^d, -C(O)OR^d o -C(O)NR^cR^c. En una realización más específica, el grupo bicíclico puenteado de 6 a 10 miembros es



en las que R^f es R^a , -S(O)₂R^d, -C(O)R^d, -C(O)OR^d o -C(O)NR^cR^c; y en las que cada R^9 es independientemente H, halógeno o alquilo (C1-C6).

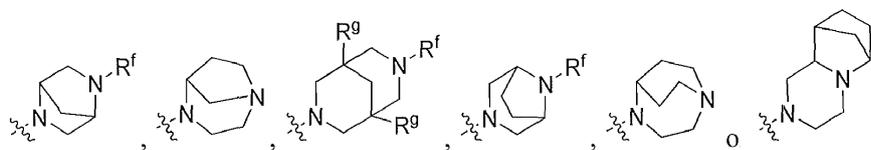
25 En una realización incluso más específica, el grupo bicíclico puenteado es:



en las que R^f es R^a , -S(O)₂R^d, -C(O)R^d, -C(O)OR^d o -C(O)NR^cR^c.

En realizaciones más específicas, R^f es H, alquilo (C1-C4), cicloalquilalquilo (C4-C8), -C(O)CH₃ o -SO₂CH₃, donde R^f es un sustituyente en un nitrógeno en un cicloheteroalquilo monocíclico de 4 a 8 miembros, cicloheteroalquilo bicíclico puenteado de 6 a 10 miembros, o cicloheteroalquilo tricíclico puenteado de 6 a 12 miembros.

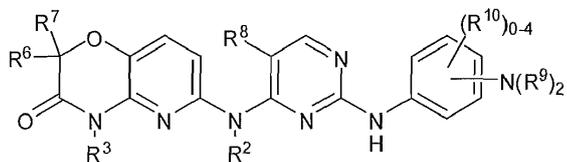
35 En algunas realizaciones, en el compuesto de Fórmula I, el grupo bicíclico puenteado o tricíclico puenteado es



en las que R^f es R^a , -S(O)₂R^d, -C(O)R^d, -C(O)OR^d o -C(O)NR^cR^c; y en las que cada R^9 es independientemente H, halógeno o alquilo (C1-C6). En realizaciones más específicas, R^f es H, alquilo (C1-C4), cicloalquilalquilo (C4-C8), -C(O)CH₃ o -SO₂CH₃.

45 En algunas realizaciones en el compuesto de Fórmula I, R^{10} es halógeno, haloalquilo, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, alcoxi o cicloalquilalquiloxi, o como alternativa, dos R^{10} en los carbonos adyacentes, tomados junto con los carbonos a los que están unidos, forman un anillo condensado a A, siendo el anillo condensado a A un cicloalquilo de 5 a 8 miembros, un cicloheteroalquilo de 5 a 8 miembros, arilo de 5 a 6 miembros o un heteroarilo de 5 a 6 miembros, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más de los grupos R^{11} iguales o diferentes.

En una primera realización específica, se proporciona en el presente documento un compuesto de Fórmula II:



II

5 en la que,

10 dos R⁹ tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un grupo bicíclico puenteado de 6 a 10 miembros opcionalmente sustituido con uno o más del R¹¹ igual o diferente, en la que el grupo bicíclico puenteado contiene al menos dos átomos de nitrógeno anulares;

R¹⁰ es como se ha definido anteriormente para el compuesto I;

15 R⁸ es H, alquilo (C1-C3), alcoxi (C1-C3), halógeno, -CN, -NO₂, haloalquilo (C1-C3), -C(O)OR^d o haloalquiloxi (C1-C3);

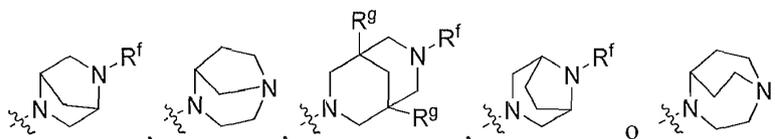
R² es H, alquilo (C1-C6), cicloalquilo (C3-C6) o cicloalquilalquilo (C4-C6);

20 R³ es como se ha definido anteriormente para la Fórmula I;

cada uno de R⁶ y R⁷ es, independientemente entre sí, H, halo o alquilo (C1-C6), o, como alternativa, R⁶ y R⁷ se toman junto con el átomo de carbono al que están unidos, para formar un espirocicloalquilo opcionalmente sustituido o un espirocicloheteroalquilo opcionalmente sustituido.

25 En una segunda realización, de acuerdo con la primera realización específica, R² es H.

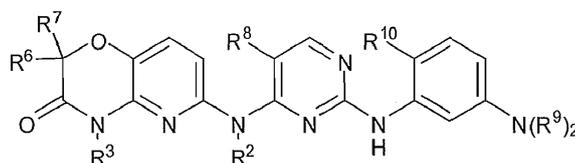
En una tercera realización, de acuerdo con la primera realización específica o la segunda realización de la misma, el grupo bicíclico puenteado es



30 en las que R^f es R^a, -S(O)₂R^d, -C(O)R^d, -C(O)OR^d o -C(O)NR^cR^c; y en las que cada R⁹ es independientemente H, halógeno o alquilo (C1-C6).

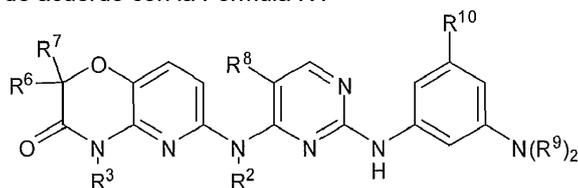
35 En una cuarta realización, de acuerdo con la tercera realización, R^f es H, alquilo (C1-C4), cicloalquilalquilo (C4-C8), -C(O)CH₃ o -SO₂CH₃; R¹⁰ es halógeno, haloalquilo, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, alcoxi o cicloalquilalquiloxi, o como alternativa, dos R¹⁰ en los carbonos adyacentes, tomados junto con los carbonos a los que están unidos, forman un anillo condensado a A, siendo el anillo condensado a A un cicloalquilo de 5 a 8 miembros, un cicloheteroalquilo de 5 a 8 miembros, arilo de 5 a 6 miembros o un heteroarilo de 5 a 6 miembros, cada uno
40 opcionalmente sustituido con uno o más de los grupos R¹¹ iguales o diferentes; R³ es como se ha definido anteriormente para la Fórmula I; R⁸ es H, alquilo (C1-C3), perfluoroalquilo (C1-C3), flúor, cloro o alcoxi; y cada uno de R⁶ y R⁷ es independientemente H, halógeno, metilo o etilo.

45 En una quinta realización, de acuerdo con uno de la primera realización, la segunda, tercera o cuarta realizaciones, el compuesto es de acuerdo con la Fórmula III:



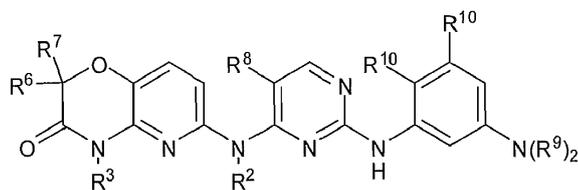
III

En una sexta realización, de acuerdo con una de la primera realización específica, la segunda, tercera o cuarta realizaciones, el compuesto es de acuerdo con la Fórmula IV:



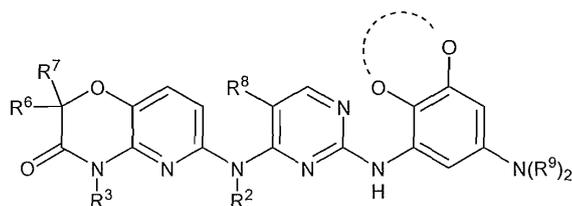
IV

5 En una séptima realización, de acuerdo con una de la primera realización específica, la segunda, tercera o cuarta realizaciones, el compuesto es de acuerdo con la Fórmula V:



V

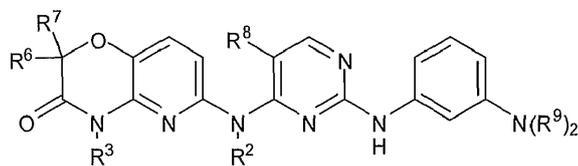
10 En una octava realización, de acuerdo con una de la primera realización específica, la segunda, tercera o cuarta realizaciones, el compuesto es de acuerdo con la Fórmula VI:



VI

15 en la que la línea discontinua representa un enlazador bivalente, en la que el enlazador bivalente, junto con los oxígenos y átomos de carbono anulares a los que se unen los oxígenos, forma un anillo cicloheteroalquilo de 5 a 8 miembros.

20 En una novena realización, de acuerdo con una de la primera realización específica, la segunda, tercera o cuarta realizaciones, el compuesto es de acuerdo con la Fórmula VII:

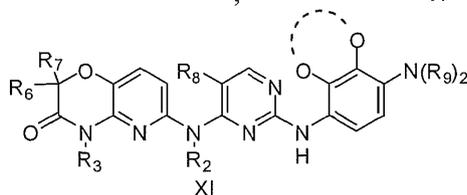
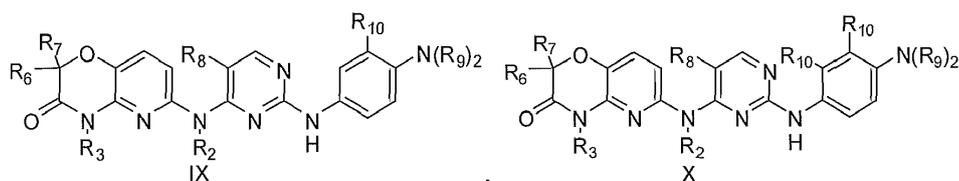


VII

25 En una décima realización, de acuerdo con una de la primera realización específica, la segunda, tercera o cuarta realizaciones, el compuesto es según una de las siguientes fórmulas:



VIII



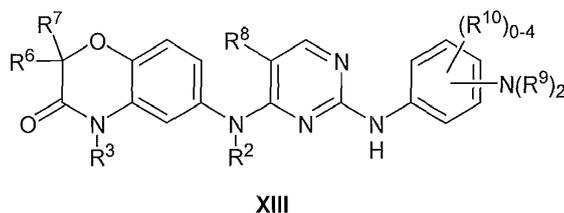
y



5

en las que la línea discontinua representa un enlazador bivalente, en las que el enlazador bivalente, junto con los oxígenos y átomos de carbono anulares a los que se unen los oxígenos, forma un anillo cicloheteroalquilo de 5 a 8 miembros.

10 En una decimoprimer realización, de acuerdo con los compuestos de Fórmula I, los compuestos de la invención tienen una estructura de acuerdo con la Fórmula XIII:



15 en la que

dos R⁹ tomados junto con el átomo de nitrógeno a los que están unidos forman un grupo bicíclico puenteado de 6 a 10 miembros opcionalmente sustituido con uno o más del R¹¹ igual o diferente, en la que el grupo bicíclico puenteado contiene al menos dos átomos de nitrógeno anulares;

20

R¹⁰ es como se define para el compuesto I;

R⁸ es H, alquilo (C1-C3), alcoxi (C1-C3), halógeno, -CN, -NO₂, haloalquilo (C1-C3), -C(O)OR^d o haloalquiloxi (C1-C3);

25

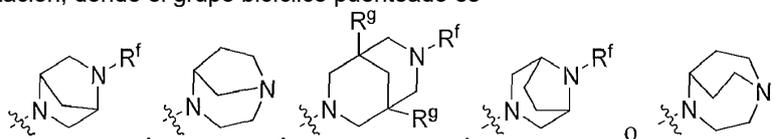
R² es H, alquilo (C1-C6), cicloalquilo (C3-C6) o cicloalquilalquilo (C4-C6);

R³ se define como para la Fórmula I;

30 cada uno de R⁶ y R⁷ es, independientemente entre sí, H, halo o alquilo (C1-C6), o como alternativa, R⁶ y R⁷ se toman junto con el átomo de carbono a los que están unidos para formar un espirocicloalquilo opcionalmente sustituido o un espirocicloheteroalquilo opcionalmente sustituido.

35 En una decimosegunda realización, se encuentra un compuesto de Fórmula XIII donde R² es H.

En una decimotercera realización, se encuentra un compuesto que tiene una estructura como en la decimoprimer y decimosegunda realización, donde el grupo bicíclico puenteado es



donde R^f es R^a , $-S(O)_2R^d$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^d$ o $-C(O)NR^cR^c$; y cada R^g es independientemente H, halógeno o alquilo (C1-C6).

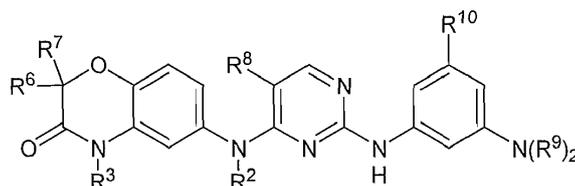
5 En una decimocuarta realización, se proporciona un compuesto con una estructura como en la decimotercera realización, donde R^f es H, alquilo (C1-C4), cicloalquilalquilo (C4-C8), $-C(O)CH_3$ o $-SO_2CH_3$; R^{10} es halógeno, haloalquilo, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, alcoxi o cicloalquilalquilo, o como alternativa, dos R^{10} en los carbonos adyacentes, tomados junto con los carbonos a los que están unidos, forman un anillo condensado a A que es un cicloalquilo de 5 a 8 miembros, un cicloheteroalquilo de 5 a 8 miembros, arilo de 5 a 6 miembros o un heteroarilo de 5 a 6 miembros, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más de los grupos R^{11} iguales o diferentes; R^3 se define como para la Fórmula I; R^8 es H, alquilo (C1-C3), perfluoroalquilo (C1-C3), flúor, cloro o alcoxi; y cada uno de R^6 y R^7 es independientemente H, halógeno, metilo o etilo.

15 En una decimoquinta realización, se proporciona un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las decimoprimer, decimosegunda, decimotercera y decimocuarta realizaciones que tienen una estructura de acuerdo con la Fórmula XIV:



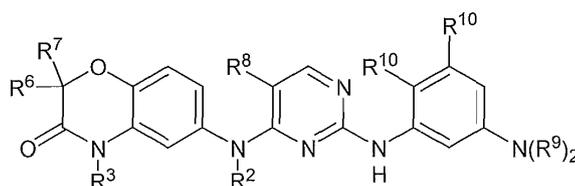
XIV

20 En una decimosexta realización, se proporciona un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las decimoprimer, decimosegunda, decimotercera y decimocuarta realizaciones que tienen una estructura de acuerdo con la Fórmula XV:



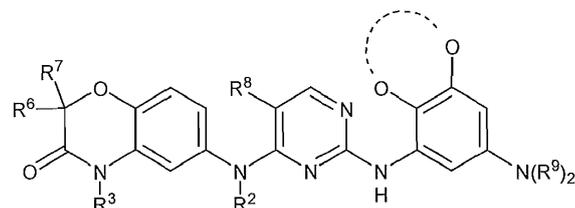
XV

25 En una decimoséptima realización, se proporciona un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las decimoprimer, decimosegunda, decimotercera y decimocuarta realizaciones que tienen una estructura de acuerdo con la Fórmula XVI:



XVI

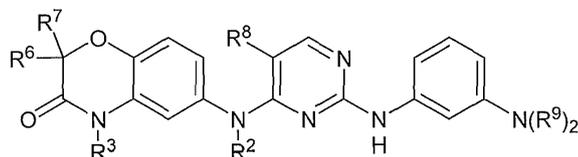
35 En una decimoctava realización, se proporciona un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las decimoprimer, decimosegunda, decimotercera y decimocuarta realizaciones que tienen una estructura de acuerdo con la Fórmula XVII:



XVII

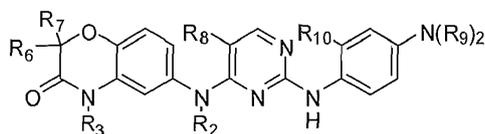
donde la línea discontinua representa un enlazador bivalente, donde el enlazador bivalente, junto con los oxígenos y átomos de carbono anulares a los que se unen los oxígenos, forma un anillo de cicloheteroalquilo de 5-8 miembros.

- 5 En una decimonovena realización, se proporciona un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las decimoprimer, decimosegunda, decimotercera y decimocuarta realizaciones que tienen una estructura de acuerdo con la Fórmula XVIII:

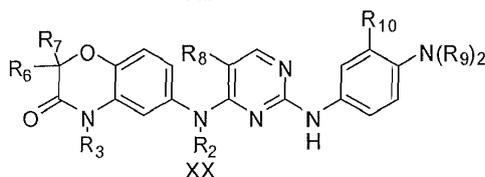


XVIII

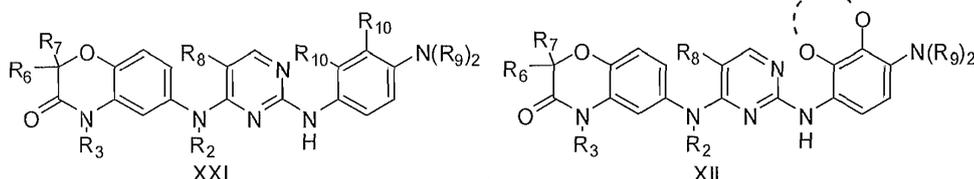
- 10 En una vigésima realización, se proporciona un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las decimoprimer, decimosegunda, decimotercera y decimocuarta realizaciones que tienen una estructura de acuerdo con una de las siguientes fórmulas:



XIX



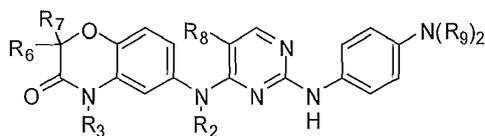
XX



XXI

XXII

y



XXIII

- 20 donde la línea discontinua representa un enlazador bivalente, en las que el enlazador bivalente, junto con los oxígenos y átomos de carbono anulares a los que se unen los oxígenos, forma un anillo cicloheteroalquilo de 5 a 8 miembros.

- 25 En una vigésimo primera realización, el compuesto de Fórmula I tiene una estructura de Fórmula XXIV:

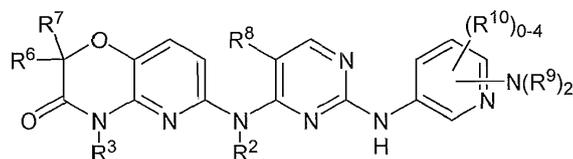


XXIV

- 30 en la que dos R⁹ se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un grupo bicíclico puenteado de 6 a 10 miembros o un grupo tricíclico puenteado de 6 a 12 miembros, cada uno opcionalmente

sustituido con uno o más del R¹¹ igual o diferente.

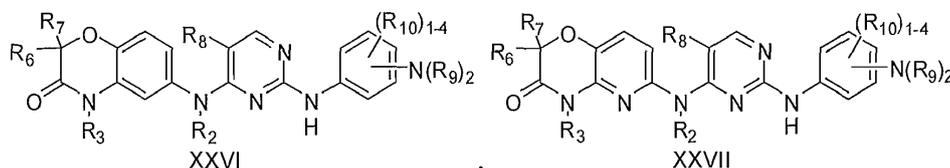
En una vigésimo segunda realización, el compuesto de Fórmula I tiene una estructura de Fórmula XXV:



XXV

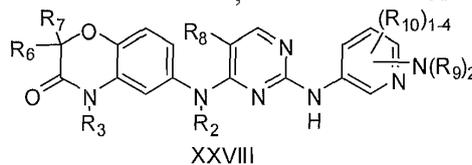
en la que dos R⁹ se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un grupo bicíclico puenteado de 6 a 10 miembros o un grupo tricíclico puenteado de 6 a 12 miembros, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más del R¹¹ igual o diferente.

En una realización vigésimo tercera, el compuesto de Fórmula I es según una de las siguientes fórmulas:



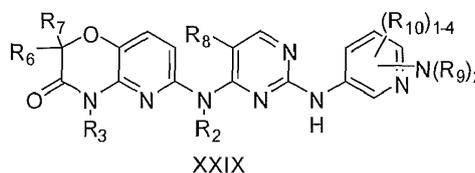
XXVI

XXVII



XXVIII

y



XXIX

en las que

R⁹ y R¹⁰ se definen como para la Fórmula I;

R⁸ es H, alquilo (C1-C3), alcoxi (C1-C3), halo, -CN, -NO₂, haloalquilo (C1-C3), -C(O)OR^d o haloalquilo (C1-C3);

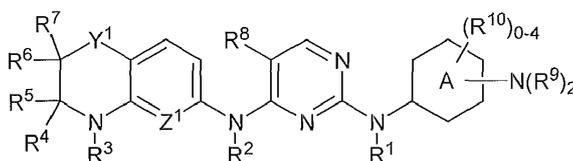
R² es H, alquilo (C1-C6), cicloalquilo (C3-C6) o cicloalquilalquilo (C4-C6);

R³ es como se define para la Fórmula I;

cada uno de R⁶ y R⁷ es, independientemente entre sí, H, halo o alquilo (C1-C6), o, como alternativa, R⁶ y R⁷ se toman junto con el átomo de carbono al que están unidos para formar un espirocicloalquilo opcionalmente sustituido o un espirocicloheteroalquilo opcionalmente sustituido.

En una vigésimo cuarta realización, el compuesto es según la vigésimo tercera realización donde R² es H.

En una vigésimo primera realización, se encuentra un compuesto de acuerdo con la Fórmula I:



I

o una sal, un solvato, un N-óxido, o un profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

Y¹ es O o S;

5 Z¹ es CH o N;

A es fenilo o un heteroarilo de 6 miembros;

10 R¹ es H;

15 cada uno de R² y R³ es, independientemente entre sí, H, alquilo (C1-C6) opcionalmente sustituido con uno o más de los grupos R¹¹ iguales o diferentes, cicloalquilo (C3-C8) opcionalmente sustituido con uno o más de los grupos R¹¹ iguales o diferentes, cicloalquilalquilo (C4-C11) opcionalmente sustituido con uno o más de los grupos R¹¹ iguales o diferentes, arilo (C5-C10) opcionalmente sustituido con uno o más de los grupos R¹¹ iguales o diferentes, arilalquilo (C6-C16) opcionalmente sustituido con uno o más de los grupos R¹¹ iguales o diferentes, heteroalquilo de 2-6 miembros opcionalmente sustituido con uno o más de los grupos R¹¹ iguales o diferentes, cicloheteroalquilo de 3-8 miembros, opcionalmente sustituido con uno o más de los grupos R¹¹ iguales o diferentes, cicloheteroalquilalquilo de 4-11 miembros, opcionalmente sustituido con uno o más de los grupos R¹¹ iguales o diferentes, heteroarilo de 5-10 miembros opcionalmente sustituido con uno o más de los grupos R¹¹ iguales o diferentes, y heteroarilalquilo de 6-16 miembros opcionalmente sustituido con uno o más de los grupos R¹¹ iguales o diferentes;

20 cada uno de R⁴ y R⁵, independientemente entre sí, se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo (C1-C6), haloalquilo (C1-C6), alcoxi (C1-C6), halógeno, haloalcoxi (C1-C6), aminoalquilo (C1-C6) e hidroxialquilo (C1-C6), o, como alternativa, R⁴ y R⁵, tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un espirocicloalquilo o un espirocicloheteroalquilo, o, como alternativa, R⁴ y R⁵, tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un grupo C=O;

30 cada uno de R⁶ y R⁷, independientemente entre sí, se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo (C1-C6), haloalquilo (C1-C6), alcoxi (C1-C6), halógeno, haloalcoxi (C1-C6), aminoalquilo (C1-C6) e hidroxialquilo (C1-C6), o, como alternativa, R⁶ y R⁷, tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un espirocicloalquilo o un espirocicloheteroalquilo o, como alternativa, R⁶ y R⁷, tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un grupo C=O;

35 R⁸ se selecciona entre el grupo que consiste en H, halo, alquilo (C1-C6) opcionalmente sustituido con uno o más de los grupos R¹¹ iguales o diferentes, haloalquiloxi (C1-C3), -OR^d, -SR^d, -NR^cR^c, haloalquilo (C1-C3), -C(O)OR^d, -CN, -NC, -OCN, -SCN, -NO, y -NO₂;

40 dos R⁹, tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un cicloheteroalquilo bicíclico puenteado de 6 a 10 miembros, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de los grupos R¹¹ iguales o diferentes, y en la que el cicloheteroalquilo bicíclico sustituido o sin sustituir incluye al menos dos átomos de nitrógeno;

45 cada R¹⁰ es independientemente R¹¹ o, como alternativa, dos R¹⁰ en los carbonos adyacentes, tomados junto con los carbonos a los que están unidos, forman un anillo condensado a A seleccionado del grupo que consiste en un cicloalquilo de 5 a 8 miembros, un cicloheteroalquilo de 5 a 8 miembros, arilo de 5 a 6 miembros y un heteroarilo de 5 a 6 miembros, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más de los grupos R¹¹ iguales o diferentes;

50 cada R¹¹ es independientemente R^e, R^b, R^e sustituido con uno o más de los R^a o R^b iguales o diferentes, -OR^a sustituido con uno o más de los 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)^b-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, -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;

55 cada R^a se selecciona independientemente entre el 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;

60 cada R^b se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en =O, OR^d, haloalquiloxi (C1-C3), -OCF₃, =S, -SR^d, =NR^d, =NOR^d, NR^cR^c, halógeno, haloalquilo, -CN, -NC, -OCN, -SCN, -NO, -NO₂, =N₂, -N₃, -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^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, -[NHC(NH)]_nNR^cR^c y -[NR^aC(NR^a)]_nNR^cR^c;

5 cada R^c es independientemente 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, incluyendo opcionalmente uno o más de los heteroátomos anulares adicionales iguales o diferentes y opcionalmente sustituido con uno o más de los grupos R^a o R^b iguales o diferentes;

cada R^d es independientemente R^a;

10 cada R^e se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en 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;

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

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

20 Los expertos en la técnica 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 son usualmente, pero no necesitan ser, farmacológicamente inactivos hasta que se convierten en su forma de fármaco activo. Por ejemplo, los grupos de éster comúnmente experimentan una hidrólisis catalizada por ácido para producir el ácido carboxílico parental cuando se exponen a las condiciones ácidas del estómago, o una hidrólisis catalizada por base cuando se exponen a las condiciones básicas del intestino o la sangre. Por lo tanto, cuando se administran por vía oral a un sujeto, las 2,4-pirimidinodiaminas que incluyen restos éster pueden considerarse profármacos de su ácido carboxílico correspondiente, independientemente de si la forma éster es farmacológicamente activa.

30 En los profármacos descritos en el presente documento, cualquier resto funcional disponible puede enmascarse con un progrupo para producir un profármaco. Los grupos funcionales dentro de los compuestos de 2,4-pirimidinodiamina que pueden estar enmascarados con progrupos para su inclusión en un pro-resto incluyen, pero sin limitación, aminas (primarias y secundarias), hidroxilos, sulfanilos (tioles), carboxilos, etc. Se conocen en la técnica infinidad de progrupos adecuados para enmascarar dichos grupos funcionales para producir pro-restos que son escindibles en las condiciones deseadas de uso. Todos estos progrupos, en solitario o en combinaciones, pueden incluirse en los profármacos descritos, todos ellos mismos compuestos de acuerdo con la fórmula I, o sales, solvatos o N-óxidos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

40 Las realizaciones ejemplares adicionales de los compuestos descritos en el presente documento se ilustran en la siguiente Tabla 1, a continuación. La Tabla 1 enumera los compuestos de pirimidindiamina que se han preparado, así como los datos de ensayo de inhibición de PLK1 para algunos de los compuestos.

En algunas realizaciones, los compuestos tienen una CI₅₀ frente a PLK1 de menos de 10 μM, algo menos de 5 μM, algo menos de 1 μM, algo menos de 0,1 μM, y algo menos de 0,01 μM con referencia a un ensayo bioquímico o celular.

45 En algunas realizaciones, los compuestos que tienen una CI₅₀ de menos de 10 μM en un ensayo bioquímico de PLK1 *in vitro* son los compuestos n.º 3, 4-6, 15-21, 23-30, 32-56, 95-97, 101, 107-111, 114-116, 120, 122, 125, 127-134, 157, 161, 167-169, 173, 183, 188, 189, 191 y 196 presentados en la Tabla 1.

50 Los resultados de la capacidad de los compuestos descritos en el presente documento para inhibir la actividad de PLK1, cuando se ensayan en las condiciones del presente documento, se muestran en la Tabla 1, donde la actividad se indica por los siguientes intervalos: "A" representa compuestos que tienen una CI₅₀ <0,5 μM; "B" representa compuestos que tienen una CI₅₀ ≥ 0,5 μM y <5 μM; "C" representa compuestos que tienen una CI₅₀ ≥5 μM y <10 μM; y "D" representa compuestos que tienen una actividad ≥10 μM.

Tabla 1

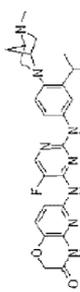
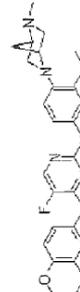
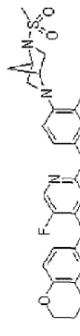
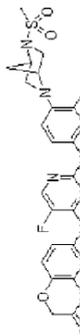
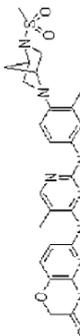
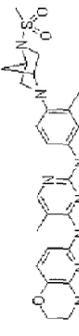
n.º	Estructura	Nombre	Ensayo bioquímico de C ₁₅₀ (µM) de PLK1	Ensayo celular de C ₁₅₀ (µM) de PLK1
8		6-(5-fluoro-2-(3-isopropil-4-(5-metil-2,5-diazabencilo[2,2,1]heptan-2-il)fenilamino)pirimidin-4-ilamino)-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3(4H)-ona	D	
10		N4-(3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-6-il)-5-fluoro-N2-(3-isopropil-4-(5-metil-2,5-diazabencilo[2,2,1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2,4-diamina	D	
28		5-fluoro-N2-(3-metil-4-(5-(metilsulfonil)-2,5-diazabencilo[2,2,1]heptan-2-il)fenil)-N4-(4-propil-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-6-il)pirimidin-2,4-diamina	B	B
31		6-(5-fluoro-2-(3-metil-4-(5-(metilsulfonil)-2,5-diazabencilo[2,2,1]heptan-2-il)fenilamino)pirimidin-4-ilamino)-4-propil-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3(4H)-ona	D	B
32		6-(5-metil-2-(3-metil-4-(5-(metilsulfonil)-2,5-diazabencilo[2,2,1]heptan-2-il)fenilamino)pirimidin-4-ilamino)-4-propil-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3(4H)-ona	B	B
33		5-metil-N2-(3-metil-4-(5-(metilsulfonil)-2,5-diazabencilo[2,2,1]heptan-2-il)fenil)-N4-(4-propil-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-6-il)pirimidin-2,4-diamina	A	B

Tabla 1

n.º	Estructura	Nombre	Ensayo bioquímico de C ₁₅₀ (µM) de PLK1	Ensayo celular de C ₁₅₀ (µM) de PLK1
35		6-(2-(4-(5-acetil-2,5-diazabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)-3-metilfenilamino)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)-4-propil-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3(4H)-ona	A	B
36		N4-(3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-6-il)-5-fluoro-N2-(4-metil-3-(5-metil-2,5-diazabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2,4-diamina	A	B
37		1-(5-(4-(5-fluoro-4-(4-propil-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-6-ilamino)pirimidin-2-ilamino)-2-metilfenil)-2,5-diazabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)etanona	B	B
38		6-(2-(4-(5-acetil-2,5-diazabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)-3-metilfenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)-4-propil-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3(4H)-ona	A	B
39		1-(5-(2-metil-4-(5-metil-4-(4-propil-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-6-ilamino)pirimidin-2-ilamino)fenil)-2,5-diazabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)etanona	B	B
41		6-(5-fluoro-2-(3-(5-metil-2,5-diazabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)fenilamino)pirimidin-4-ilamino)-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3(4H)-ona	A	A
42		N4-(3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-6-il)-5-fluoro-N2-(3-(5-metil-2,5-diazabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)fenil)pirimidin-2,4-diamina	A	A

Tabla 1

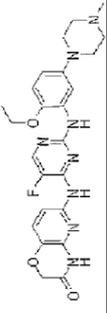
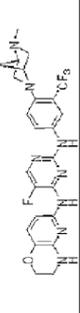
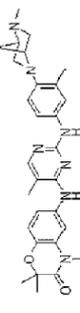
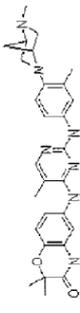
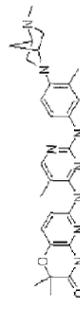
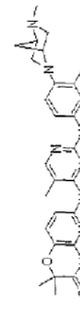
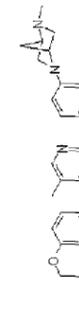
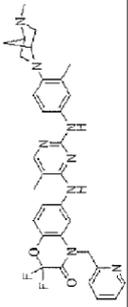
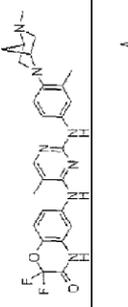
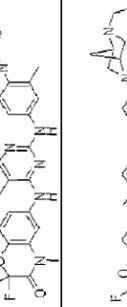
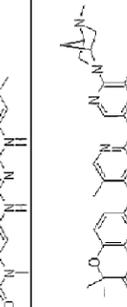
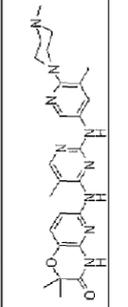
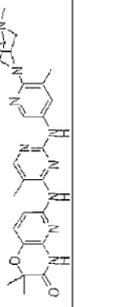
n.º	Estructura	Nombre	Ensayo bioquímico de C ₁₅₀ de PLK1	Ensayo celular de C ₁₅₀ (µM) de PLK1
49		6-(2-(2-etoxi-5-(4-metilpiperazin-1-il)fenilamino)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3(4H)-ona	A	A
57		N4-(3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-6-il)-5-fluoro-N2-(4-(5-metil-2,5-diazabicciclo[2,2,1]heptan-2-il)-3-(trifluorometil)fenil)pirimidin-2,4-diamina	D	
103		2,2,4-trimetil-6-(5-metil-2-(3-metil-4-(5-metil-2,5-diazabicciclo[2,2,1]heptan-2-il)fenilamino)pirimidin-4-ilamino)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona		
104		2,2-dimetil-6-(5-metil-2-(3-metil-4-(5-metil-2,5-diazabicciclo[2,2,1]heptan-2-il)fenilamino)pirimidin-4-ilamino)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona		
105		2,2-dimetil-6-(5-metil-2-(3-metil-4-(5-metil-2,5-diazabicciclo[2,2,1]heptan-2-il)fenilamino)pirimidin-4-ilamino)-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3(4H)-ona		
106		2,2,4-trimetil-6-(5-metil-2-(3-metil-4-(5-metil-2,5-diazabicciclo[2,2,1]heptan-2-il)fenilamino)pirimidin-4-ilamino)-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3(4H)-ona		
107		6-(5-metil-2-(3-metil-4-(5-metil-2,5-diazabicciclo[2,2,1]heptan-2-il)fenilamino)pirimidin-4-ilamino)-4-propil-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3(4H)-ona	A	B

Tabla 1

n.º	Estructura	Nombre	Ensayo bioquímico de C ₅₀ (µM) de PLK1	Ensayo celular de C ₅₀ (µM) de PLK1
139		2,2-difluoro-6-(5-metil-2-(3-metil-2-(5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenilamino)pirimidin-4-ilamino)-4-(piridin-2-ilmetil)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona	D	C
140		2,2-difluoro-6-(5-metil-2-(3-metil-4-(5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenilamino)pirimidin-4-ilamino)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona		
141		2,2-difluoro-4-metil-6-(5-metil-2-(3-metil-4-(5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenilamino)pirimidin-4-ilamino)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona		
142		2,2-difluoro-6-(2-(4-(5-isobutil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)-3-metilfenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)-4-metil-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona		
144		2,2,4-trimetil-6-(5-metil-2-(5-metil-6-(5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)piridin-3-ilamino)pirimidin-4-ilamino)-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3(4H)-ona		
145		2,2-dimetil-6-(5-metil-2-(5-metil-6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-ilamino)pirimidin-4-ilamino)-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3(4H)-ona		
146		2,2-dimetil-6-(5-metil-2-(5-metil-6-(5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)piridin-3-ilamino)pirimidin-4-ilamino)-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3(4H)-ona		

Un experto en la técnica apreciará que muchos de los compuestos descritos en el presente documento, así como las diversas especies de compuestos específicamente descritas y/o ilustradas en el presente documento, pueden presentar los fenómenos de tautomerismo, isomerismo conformacional, isomerismo geométrico y/o isomerismo óptico. Por ejemplo, los compuestos pueden incluir uno o más centros quirales y/o dobles enlaces y como consecuencia pueden existir como estereoisómeros, tales como isómeros de doble enlace (es decir, isómeros geométricos), enantiómeros y diastereómeros y mezclas de los mismos, tales como mezclas racémicas. Como otro ejemplo, los compuestos pueden existir en varias formas tautómeras, incluyendo la forma enol, la forma ceto y mezclas de las mismas. Como los diversos nombres de compuestos, fórmulas y dibujos de compuestos dentro de la memoria descriptiva y las reivindicaciones pueden representar solamente una de las posibles formas isoméricas tautoméricas, isoméricas conformacionales, isómeras ópticas o geométricas, debe entenderse que la invención incluye cualquier forma tautomérica, isomérica conformacional, isomérica óptica y/o formas isoméricas geométricas de los compuestos que tienen una o más de las utilidades descritas en el presente documento, así como mezclas de estas diversas formas isoméricas diferentes. En casos de rotación limitada alrededor de la estructura de núcleo de 2,4-pirimidinodiamina, también son posibles los atropisómeros y también se incluyen específicamente en los compuestos de la invención.

Dependiendo de la naturaleza de los diversos sustituyentes, los compuestos de 2,4-pirimidinodiamina pueden estar en forma de sales. Tales sales incluyen sales adecuadas para usos farmacéuticos ("sales farmacéuticamente aceptables"), sales adecuadas para usos veterinarios, etc. Dichas sales pueden derivarse de ácidos o bases, como se conoce bien en la técnica.

En algunas realizaciones, la sal es una sal farmacéuticamente aceptable. Generalmente, las sales farmacéuticamente aceptables son aquellas sales que retienen sustancialmente una o más de las actividades farmacológicas deseadas del precursor y que son adecuadas para administración a seres humanos. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales de adición de ácidos formadas con ácidos inorgánicos u ácidos orgánicos. Los ácidos inorgánicos adecuados para formar sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables incluyen, a modo de ejemplo y no de limitación, ácidos de hidroháluro (por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, yodhídrico, etc.), ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares. Los ácidos orgánicos adecuados para formar sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables incluyen, a modo de ejemplo y no de limitación, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido propiónico, ácido hexanoico, ácido ciclopentanopropiónico, ácido glicólico, ácido oxálico, ácido pirúvico, ácido láctico, ácido succínico, ácido málico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido palmítico, ácido benzoico, ácido 3-(4-hidroxibenzoil)benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácidos alquilsulfónicos (huevo, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 1,2-etano-disulfónico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, etc.), ácidos arilsulfónicos (por ejemplo, ácido bencenosulfónico, ácido 4-clorobencenosulfónico, ácido 2-naftalenosulfónico, ácido 4-toluenosulfónico, ácido canforsulfónico, etc.), ácido 4-metilbencilo[2,2,2]-oct-2-eno-1-carboxílico, ácido glucoheptonico, ácido 3-fenilpropiónico, ácido trimetilacético, ácido terciario butilacético, ácido laurilsulfúrico, ácido glucónico, ácido glutámico, ácido hidroxinaftoico, ácido salicílico, ácido esteárico, ácido mucónico, y similares.

Las sales farmacéuticamente aceptables también incluyen sales formadas cuando un protón ácido presente en el precursor se reemplaza por un ión metálico (por ejemplo, un ión de metal alcalino, un ión de metal alcalinotérreo o un ión de aluminio) o se coordina con una base orgánica (por ejemplo, etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, N-metilglucamina, morfolina, piperidina, dimetilamina, dietilamina, etc.).

Los compuestos de 2,4-pirimidinodiamina, así como las sales de los mismos, también pueden estar en forma de solvatos (por ejemplo, hidratos) y N-óxidos, como se conocen bien en la técnica.

Métodos de síntesis

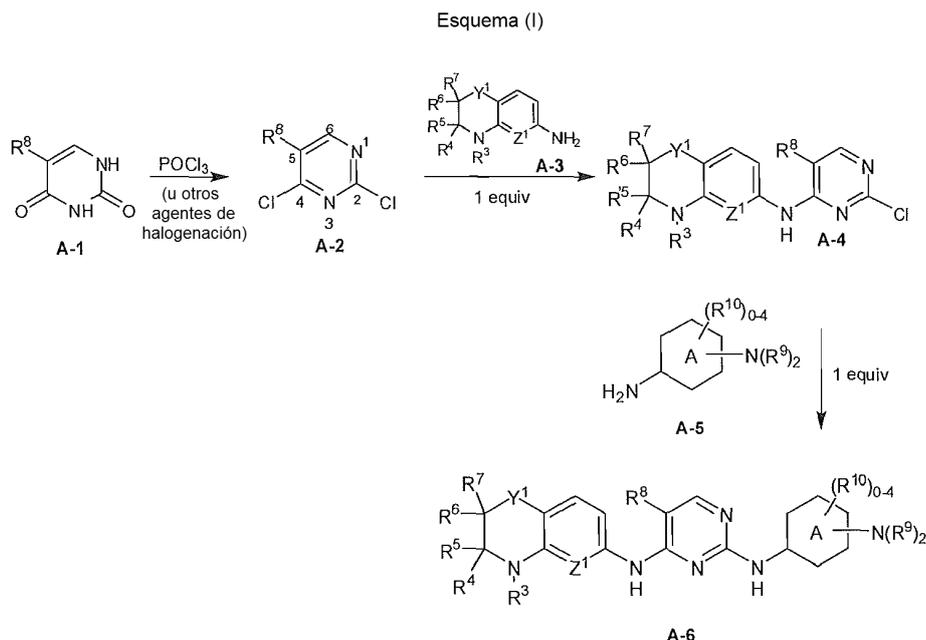
Los compuestos de 2,4-pirimidinodiamina de la invención pueden sintetizarse a través de una diversidad de diferentes rutas sintéticas usando materiales de partida disponibles en el mercado y/o materiales de partida preparados por métodos sintéticos convencionales. Los métodos ejemplares adecuados que pueden adaptarse rutinariamente para sintetizar los compuestos de 2,4-pirimidinodiamina de la invención se encuentran en la Patente de Estados Unidos n.º 5.958.935. Los ejemplos específicos que describen la síntesis de numerosos compuestos de 2,4-pirimidinodiamina, así como intermedios por lo tanto, se describen en la Solicitud de Estados Unidos n.º de serie 10/355.543, presentada el 31 de enero de 2003 (documento US2004/0029902A1). Los métodos ejemplares adecuados que pueden usarse y/o adaptarse rutinariamente para sintetizar los compuestos de pirimidindiamina 2,4-sustituidos activos también pueden encontrarse en la solicitud internacional n.º de serie PCT/US03/03022 presentada el 31 de enero de 2003 (documento WO 03/063794), solicitud de Estados Unidos n.º de serie 10/631.029, presentada el 29 de julio de 2003, solicitud internacional n.º de serie PCT/US03/24087 (documento WO2004/014382), la solicitud de Estados Unidos n.º de serie 10/903.263, presentada el 30 de julio de 2004 (documento US2005/0234049), y solicitud internacional n.º de serie PCT/US2004/24716 (documento WO005/016893). Todos los compuestos descritos en el presente documento pueden prepararse por adaptación de rutina de estos métodos.

Los métodos sintéticos ejemplares específicos para las pirimidindiaminas 2,4-sustituidas descritas en el presente documento también se describen en el Ejemplo 1, a continuación. Los expertos en la técnica también serán capaces

de adaptar fácilmente estos ejemplos para la síntesis de pirimidindiaminas 2,4-sustituidas adicionales como se describe en el presente documento.

5 Una ruta sintética ejemplar que puede usarse para sintetizar los compuestos de pirimidindiaminas 2,4-sustituidas de la invención se describen en el Esquema (I) a continuación. Un experto en la técnica puede adaptar rutinariamente este método para sintetizar los compuestos de pirimidindiamina 2,4-sustituidas descritos en el presente documento. Además, en las publicaciones incorporadas en el presente documento, los numerosos ejemplos de síntesis alternativos se describen en detalle.

10 En una realización ejemplar, los compuestos pueden sintetizarse a partir de uracilos sustituidos o sin sustituir como se ilustra en el Esquema (I), a continuación:



15 En el Esquema (I), el anillo A, y las otras variables son como se definen en el presente documento para la Fórmula I. De acuerdo con el Esquema (I), el uracilo A-1 se dihalógena en las posiciones 2 y 4 usando un agente de halogenación estándar tal como POCl₃ (u otro agente de halogenación estándar) en condiciones convencionales para producir 2,4-dicloropirimidina A-2. Dependiendo del sustituyente R⁸, en la pirimidindiamina A-2, el cloruro en la posición C4 es más reactivo hacia los nucleófilos que el cloruro en la posición C2. Esta reactividad diferencial puede explotarse para sintetizar 2,4-pirimidindiaminas A-6 (y por último compuestos de Fórmula I, a través de alquilación regioselectiva, por ejemplo, si R¹ y R² no son H (ya que están en A-6)) haciendo reaccionar en primer lugar 2,4-dicloropirimidina A-2 con un equivalente de amina A-3, produciendo 4N-sustituido-2-cloro-4-pirimidinaamina A-4, seguido de amina A-5 para producir un derivado de 2,4-pirimidindiamina A-6, un compuesto de Fórmula I, donde R¹ y R² son H.

25 Típicamente, el haluro C4 es más reactivo hacia los nucleófilos, como se ilustra en el Esquema. Sin embargo, como se reconocerá por los expertos, la identidad del sustituyente X puede alterar esta reactividad. Por ejemplo, cuando X es trifluorometilo, se obtiene una mezcla 50:50 de 4N-sustituido-4-pirimidinaamina A-4 y la 2N-sustituido-2-pirimidinaamina correspondiente. La regioselectividad de la reacción también puede controlarse ajustando el disolvente y otras condiciones sintéticas (tal como temperatura), como se conoce bien en la técnica.

30 Las reacciones representadas en el Esquema (I) pueden avanzar más rápidamente cuando las mezclas de reacción se calientan a través de microondas. Al calentarse de esta manera, pueden usarse las siguientes condiciones: calor a 175 °C en etanol durante 5-20 min. En un reactor Smith (Personal Chemistry, Uppsala, Suecia) en un tubo cerrado herméticamente (a 20 bar de presión).

35 Los materiales de partida de uracilo A-1 pueden adquirirse a partir de fuentes comerciales o prepararse usando técnicas convencionales de la química orgánica. Los uracilos disponibles en el mercado que pueden usarse como materiales de partida en el Esquema (I) incluyen, a modo de ejemplo y no de limitación, uracilo (Aldrich n.º 13,078-8; Registro CAS 66-22-8); 5-bromouracilo (Aldrich n.º 85,247-3; Registro CAS 51-20-7; 5-fluorouracilo (Aldrich n.º 85,847-1; Registro CAS 51-21-8); 5-yodouracilo (Aldrich n.º 85,785-8; Registro CAS 696-07-1); 5-nitouracilo (Aldrich n.º 85,276-7; Registro CAS 611-08-5); 5-(trifluorometil)-uracilo (Aldrich n.º 22,327-1; Registro CAS 54-20-6). Los uracilos 5-sustituidos adicionales están disponibles a partir de General Intermediates of Canada, Inc., Edmonton, CA y/o Interchim, Cedex, Francia, o pueden prepararse usando técnicas estándar. A continuación se proporcionan

infinidad de referencias de libros de texto que muestran métodos sintéticos adecuados.

Las aminas A-3 y A-5 pueden adquirirse a partir de fuentes comerciales o, como alternativa, pueden sintetizarse utilizando técnicas convencionales. Por ejemplo, las aminas adecuadas pueden sintetizarse a partir de precursores nitro usando la química estándar. Se proporcionan reacciones ejemplares específicas en la sección de Ejemplos. Véase también Vogel, 1989, Practical Organic Chemistry, Addison Wesley Longman, Ltd. y John Wiley & Sons, Inc.

Los expertos en la técnica reconocerán que, en algunos casos, las aminas A-3 y A-5 y/o el sustituyente R⁸ en uracilo A-1 pueden incluir grupos funcionales que requieren protección durante la síntesis. La identidad exacta de cualquier grupo protector usado dependerá de la identidad del grupo funcional a proteger, y será evidente para los expertos en la técnica. Pueden encontrarse directrices para seleccionar grupos protectores apropiados, así como estrategias sintéticas para su unión y eliminación, por ejemplo, en Greene & Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3^a Edición, John Wiley & Sons, Inc., Nueva York (1999) y las referencias citadas en ese documento (en lo sucesivo en el presente documento "Greene & Wuts").

Por lo tanto, grupo protector se refiere a un grupo de átomos que, al unirse aun grupo funcional reactivo en una molécula, enmascaran, reducen o evitan la reactividad del grupo funcional. Típicamente, un grupo protector puede eliminarse selectivamente según se desee durante el transcurso de una síntesis. Pueden encontrarse ejemplos de grupos protectores en Greene y Wuts, como se ha mencionado anteriormente, y adicionalmente, en Harrison et al., Compendium of Synthetic Organic Methods, Vols. 1-8, 1971-1996, John Wiley & Sons, NY. Los grupos protectores amino representativos incluyen, pero sin limitación, formilo, acetilo, trifluoroacetilo, bencilo, benciloxicarbonilo ("CBZ"), *tert*-butoxicarbonilo ("Boc"), trimetilsililo ("TMS"), 2-trimetilsilil-etanosulfonilo ("TES"), tritilo y grupos sustituidos, aliloxicarbonilo, 9-fluorenilmetiloxicarbonilo ("Fmoc"), nitro-veratrilocarbonilo ("NVOC") y similares. Los grupos protectores hidroxilo incluyen, pero sin limitación, aquellos en los que el grupo hidroxilo se acila para formar ésteres de acetato y benzoato o se alquila para formar éteres bencilicos y tritílicos, así como éteres alquílicos, tetrahidropiranyl éteres, trialkylsilyl éteres (por ejemplo, grupos TMS o TIPPS) y éteres alílicos.

Se conocen en la técnica infinidad de referencias que indican métodos útiles para sintetizar pirimidinas en general, así como materiales de partida descritos en el Esquema (I). Para directrices específicas, el lector se dirige a Brown, D. J., "The Pyrimidines", en The Chemistry of Heterocyclic Compounds, Volumen 16 (Weissberger, A., Ed.), 1962, Interscience Publishers, (A Division of John Wiley & Sons), Nueva York ("Brown I"); Brown, D. J., "The Pyrimidines", en The Chemistry of Heterocyclic Compounds, Volumen 16, Complemento 1 (Weissberger, A. y Taylor, E. C., Ed.), 1970, Wiley-Interscience, (A Division of John Wiley & Sons), Nueva York ("Brown II"); Brown, D. J., "The Pyrimidines", en The Chemistry of Heterocyclic Compounds, Volumen 16, Supplement II (Weissberger, A. y Taylor, E. C., Ed.), 1985, An Interscience Publication (John Wiley & Sons), Nueva York ("Brown III"); Brown, D. J., "The Pyrimidines" en The Chemistry of Heterocyclic Compounds, Volumen 52 (Weissberger, A. 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 (pyrimidines); Paquette, L. A., Principles of Modern Heterocyclic Chemistry, 1968, W. A. Benjamin, Inc., Nueva York, págs. 1 - 401 (uracil synthesis págs. 313, 315; pyrimidinediamine synthesis págs. 313-316; amino pyrimidinediamine synthesis págs. 315); Joule, J. A., Mills, K. y Smith, G. F., Heterocyclic Chemistry, 3^a Edición, 1995, Chapman y Hall, Londres, Reino Unido, págs. 1 - 516; Vorbrüggen, H. y Ruh-Pohlentz, C., Handbook of Nucleoside Synthesis, John Wiley & Sons, Nueva York, 2001, págs. 1-631 (protection of pyrimidines by acylation págs. 90-91; silylation of pyrimidines págs. 91-93); Joule, J. A., Mills, K. y Smith, G. F., Heterocyclic Chemistry, 4^a 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.

Ejemplo 1:

Se sintetizó 4-(3-(5-fluoro-4-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-6-ilamino)pirimidin-2-ilamino)fenil)piperazin-1-carboxilato de etilo, compuesto de referencia número 154 en la Tabla 1, de acuerdo con el Esquema (I), usando 6-amino-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3(4H)-ona y 2,4-dicloro-5-fluorouracilo (A-2 donde R⁸ es F), seguido de la adición de 4-(3-aminofenil)piperazin-1-carboxilato de etilo al intermedio de 2-cloropirimidina correspondiente (A-4).

¹H RMN (CDCl₃): δ 1,14 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 3,00 (t, J = 5,1 Hz, 4H), 3,46 (t, J = 5,1 Hz, 4H), 4,00 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 4,47 (s, 2H), 6,55 (dd, J = 1,8 y 8,4 Hz, 1H), 6,90 (dd, J = 1,2 y 7,8 Hz, 1H), 6,98 (t, J = 2,1 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,08

Los compuestos restantes descritos en el presente documento se fabricaron de una manera análoga.

Utilidad

Los compuestos desvelados en el presente documento, incluyendo las diversas sales, hidratos y formas de N-óxido, y formulaciones farmacéuticas de los mismos, pueden usarse para tratar enfermedades o afecciones asociadas a una actividad de cinasa, tal como una actividad de PLK1 mejorada. Por tanto, en una realización específica, los

compuestos de 2,4-pirimidinodiamina (y las diversas formas descritas en el presente documento) se pueden usar para tratar trastornos asociados a una proliferación celular anómala en sujetos mamíferos, incluyendo seres humanos. El compuesto puede actuar citotóxicamente para destruir las células que proliferan de modo anómalo, o cistostáticamente para inhibir la proliferación sin destruir a las células.

5 Los compuestos de la invención reivindicada pueden administrarse al sujeto en una cantidad eficaz para tratar el trastorno. En una realización, el sujeto es un mamífero, incluyendo, pero sin limitación, bovino, caballo, felino, canino, roedor o primate. En otra realización, el sujeto es un ser humano.

10 Puede tratarse una diversidad de trastornos proliferativos celulares con los compuestos de la presente invención. En una realización, los compuestos se usan para tratar diversos cánceres en sujetos afectados. Los cánceres se clasifican tradicionalmente en base al tipo de tejido y célula del que se originan las células cancerosas. Los carcinomas se consideran cánceres que surgen de células epiteliales, mientras que los sarcomas se consideran cánceres que surgen de tejidos conectivos o musculares. Otros tipos de cáncer incluyen leucemias, que surgen de células hematopoyéticas, y cánceres de células del sistema nervioso, que surgen del tejido neural. Para los tumores no invasivos, los adenomas se consideran tumores epiteliales benignos con organización glandular mientras que los condromas son tumores benignos que surgen del cartílago. En la presente invención, los compuestos descritos pueden usarse para tratar trastornos proliferativos abarcados por carcinomas, sarcomas, leucemias, tumores de células neurales y tumores no invasivos.

20 En una realización específica, los compuestos se usan para tratar tumores sólidos que surgen de diversos tipos de tejidos, incluyendo, pero sin limitación, cánceres del hueso, mama, tracto respiratorio (por ejemplo, vejiga), cerebro, órganos reproductores, tubo digestivo, vías urinarias, ojo, hígado, piel, cabeza, cuello, tiroides, paratiroides y formas metastásicas de los mismos.

25 Los trastornos proliferativos específicos incluyen los siguientes: a) los trastornos proliferativos de la mama incluyen, pero sin limitación, carcinoma ductal invasivo, carcinoma lobular invasivo, carcinoma ductal, carcinoma lobular *in situ* y cáncer de mama metastásico; b) los trastornos proliferativos de la piel incluyen, pero sin limitación, carcinoma de células basales, carcinoma de células escamosas, melanoma maligno y sarcoma de Karposi; c) los trastornos proliferativos del tracto respiratorio incluyen, pero sin limitación, carcinoma de pulmón de células pequeñas y de células no pequeñas, adenoma bronquial, blastoma pleuropulmonar y mesotelioma maligno; d) trastornos proliferativos del cerebro incluyen, pero sin limitación, glioma del tronco cerebral y del hipotálamo, astrocitoma cerebeloso y cerebral, meduloblastoma, tumores ependimales, oligodendroglioma, meningiomas y tumores neuroectodérmicos y pineales; e) los trastornos proliferativos de los órganos reproductores masculinos incluyen, pero sin limitación, cáncer de próstata, cáncer testicular y cáncer de pene, f) los trastornos proliferativos de los órganos reproductores femeninos incluyen, pero sin limitación, cáncer uterino (endometrial), cervical, de ovario, de vaginal, de vulva, sarcoma uterino, tumor de células germinales ováricas; g) los trastornos proliferativos del tubo digestivo incluyen, pero sin limitación, cáncer anal, de colon, colorrectal, esofágico, de vesícula biliar, de estómago (gástrico), cáncer de páncreas, células de islote de cáncer pancreático, de recto, de intestino delgado y glándulas salivales; h) los trastornos proliferativos del hígado incluyen, pero sin limitación, carcinoma hepatocelular, colangiocarcinoma, colangiocarcinoma hepatocelular mixto y cáncer de hígado primario; i) los trastornos proliferativos del ojo incluyen, pero sin limitación, melanoma intraocular, retinoblastoma y rhabdomyosarcoma; j) los trastornos proliferativos de la cabeza y los cánceres incluyen, pero sin limitación, cánceres laríngeos, hipofaríngeos, nasofaríngeos, orofaríngeos, y cáncer de labio y oral, cáncer de cuello escamoso, cáncer de seno paranasal metastásico; k) los trastornos proliferativos de los linfomas incluyen, pero sin limitación, diversos linfomas de linfocitos T y linfocitos B, linfoma no Hodgkin, linfoma cutáneo de linfocitos T, enfermedad de Hodgkin y linfoma del sistema nervioso central; l) las leucemias incluyen, pero sin limitación, leucemia mieloide aguda, leucemia linfoblástica aguda, leucemia linfocítica crónica, leucemia mielógena crónica y leucemia de células pilosas, m) los trastornos proliferativos de la tiroides incluyen cáncer de tiroides, timoma y timoma maligno; n) los trastornos proliferativos del tracto urinario incluyen, pero sin limitación, cáncer de vejiga; o) los sarcomas incluyen, pero sin limitación, sarcoma del tejido blando, osteosarcoma, histiocitoma fibroso maligno, linfosarcoma y rhabdomyosarcoma.

55 Debe entenderse que las descripciones de trastornos proliferativos no se limitan a las afecciones que se han descrito anteriormente, sino que incluyen otros trastornos caracterizados por un crecimiento no controlado y neoplasia. Se entiende además que los trastornos proliferativos incluyen diversas formas metastásicas de los tipos de tumores y cánceres descritos en el presente documento. Los compuestos de la presente invención pueden ensayarse en cuanto a la eficacia frente a los trastornos descritos en el presente documento, y se establece un régimen terapéuticamente eficaz. La eficacia, como se describe más adelante, incluye la reducción o remisión del tumor, disminuye la velocidad de la proliferación celular, o el efecto cistostático o citotóxico sobre el crecimiento celular.

Terapias de combinación

65 Los compuestos de la presente invención se pueden usar en solitario, en combinación con otros, o como un complemento, o junto con otras terapias antiproliferativas establecidas. Por lo tanto, los compuestos de la presente invención pueden usarse con terapias tradicionales contra el cáncer, tales como radiación de ionización en forma de

rayos gamma y rayos X, administradas externa o internamente por implantación de compuestos radiactivos, y como seguimiento de la eliminación quirúrgica de tumores.

5 En otro aspecto, los compuestos de la presente invención pueden usarse con otros agentes quimioterapéuticos útiles para el trastorno o afección a tratar. Estos compuestos se pueden administrar simultáneamente, secuencialmente, por la misma vía de administración, o por una ruta diferente.

10 En una realización, los presentes compuestos pueden usarse con otros agentes anticancerosos o citotóxicos. Las diversas clases de compuestos anticancerosos y antineoplásicos incluyen, pero sin limitación, agentes alquilantes, antimetabolitos, alquioides de vinca, taxanos, antibióticos, enzimas, citocinas, complejos de coordinación de platino, ureas sustituidas, inhibidores de tirosina cinasa, hormonas y antagonistas hormonales. Los agentes alquilantes
 15 ejemplares incluyen, a título de ejemplo y no de limitación, la meclorotamina, ciclofosfamida, ifosfamida, melfalán, clorambucilo, etileniminas, metilmelaminas, alquil sulfonatos (por ejemplo, busulfán) y carmustina. Los ejemplos de antimetabolitos incluyen, a modo de ejemplo y no de limitación, análogos de ácido fólico, tales como metotrexato; análogo de pirimidina fluorouracilo, citosina arabinósido; análogos de purina mercaptopurina, tioguanina y azatioprina. Los alquioides de vinca ejemplares incluyen, a modo de ejemplo y no de limitación, vinblastina, vincristina, paclitaxel y colchicina. Los ejemplos de antibióticos incluyen, a modo de ejemplo y no de limitación, actinomicina D, daunorrubicina y bleomicina. Una enzima ejemplar eficaz como agentes antineoplásicos incluye L-asparaginasa. Los compuestos de coordinación ejemplares incluyen, a modo de ejemplo y no de limitación,
 20 cisplatino y carboplatino. Las hormonas ejemplares y los compuestos relacionados con hormonas incluyen, a modo de ejemplo y no de limitación, adrenocorticosteroides prednisona y dexametasona; Inhibidores de la aromataasa amino glutetimida, formestano y anastrozol; compuestos de progestina, tales como caproato de hidroxiprogesterona y medroxiprogesterona; y compuestos anti-estrógenos, tales como tamoxifeno.

25 Los agentes quimioterapéuticos adicionales útiles en combinación con los compuestos desvelados en el presente documento incluyen, sin limitación, inhibidores de HDAC (por ejemplo, MGCD0103 y vorinostat), inhibidores de HSP 90 (tales como 17-AAG), inhibidores de BCL-2, talidomida, lenalidomida, inhibidores de mTOR (tales como rapamicina, CCI-779), sorafenib, doxorrubicina, gemcitabina, dexametasona, melfalán, inhibidores de proteasoma (por ejemplo, bortezomib, NPI052), anticuerpos monoclonales (tales como gemtuzumab, alemtuzumab, ibritumomab tiuxaetan, tositumomab, yodo-131 tositumomab, trastuzumab, bevacizumab, rituximab y anticuerpos del receptor de muerte anti-TRAIL), citocinas (tales como interferón-alfa e interferón-gamma, interleucina-2 y GM-CSF), y similares.

35 Estos y otros agentes quimioterapéuticos útiles en el tratamiento del cáncer se describen en el Merck Index, 13ª Ed. (O'Neil M. J. et al., ed.) Merck Publishing Group (2001), "Commonly Used Antineoplastic Drugs", The Merck Manuals Online Medical Library For HealthCare Professionals en www.mercksource.com, y Goodman y Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 10ª Edición, Hardman, J. G. y Limbird, L. E. eds., pág. 1381-1287, McGraw Hill, (1996).

40 Los compuestos antiproliferativos adicionales útiles en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen, a modo de ejemplo y no de limitación, anticuerpos dirigidos contra receptores del factor de crecimiento (por ejemplo, anti-Her2); anticuerpos para activar linfocitos T (por ejemplo, anticuerpos anti-CTLA-4); y citocinas, tales como interferón-alfa e interferón-gamma, interleucina-2 y GM-CSF.

45 Formulaciones y administración

50 Cuando se usan para tratar o prevenir tales enfermedades, los compuestos activos se pueden administrar individualmente, como mezclas de uno o más compuestos activos o en mezcla o combinación con otros agentes útiles para tratar dichas enfermedades y/o los síntomas asociados a dichas enfermedades. Los compuestos activos pueden administrarse también en mezcla o junto con agentes útiles para tratar otros trastornos o enfermedades, tales como esteroides, estabilizadores de membrana. Los compuestos activos pueden ser administrados *per se*, o como composiciones farmacéuticas, incluyendo un compuesto activo.

55 Las composiciones farmacéuticas que incluyen los compuestos activos de la invención pueden fabricarse por medio de procesos convencionales de mezcla, disolución, granulación, fabricación de grageas, levigación, emulsión, encapsulación, atrapamiento o liofilización. Las composiciones se pueden formular 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 se pueden usar farmacéuticamente (véase Remington's Pharmaceutical Sciences, 15ª Ed., Hoover, J. E. ed., Mack Publishing Co. (2003).

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

65 Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden adoptar una forma adecuada para virtualmente cualquier modo de administración, incluyendo, por ejemplo, tópica, ocular, oral, bucal, sistémica, nasal, inyectable,

transdérmica, rectal, vaginal, etc., o una forma adecuada para administración por inhalación o insuflación.

Para la administración tópica, el (los) compuesto(s) activo(s) pueden formularse como soluciones, geles, pomadas, cremas, suspensiones, etc., como se conoce bien en la técnica.

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

10 Las preparaciones inyectables útiles incluyen suspensiones, soluciones o emulsiones estériles del (de los) compuesto(s) activo(s) en vehículos acuosos u oleosos. Las composiciones también pueden contener agentes de formulación, tales como agentes de suspensión, estabilización y/o dispersión. Las formulaciones para inyección pueden presentarse en forma de dosificación unitaria, por ejemplo, en ampollas o en recipientes multidosis, y pueden contener conservantes añadidos.

15 Como alternativa, la formulación inyectable puede proporcionarse en forma de polvo para la reconstitución con un vehículo adecuado, incluyendo, pero sin limitación, agua estéril exenta de pirógenos, tampón, solución de dextrosa, etc., antes de su uso. Con este fin, el (los) compuesto(s) activo(s) pueden secarse por cualquier técnica conocida en la técnica, tal como liofilización, y reconstituirse antes de su uso.

20 Para la administración transmucosa, en la formulación se utilizan penetrantes apropiados para la barrera a permear. Dichos penetrantes se conocen en la técnica.

25 Para la administración oral, las composiciones farmacéuticas pueden tomar la forma de, por ejemplo, pastillas, comprimidos o cápsulas preparadas por medios convencionales con excipientes farmacéuticamente aceptables tales como agentes aglutinantes (por ejemplo, almidón de maíz pregelatinizado, polivinilpirrolidona o hidroxipropilmetilcelulosa); cargas (por ejemplo, lactosa, celulosa microcristalina o hidrogenofosfato cálcico); lubricantes (por ejemplo, estearato de magnesio, talco o sílice); desintegrantes (por ejemplo, almidón de patata o glicolato de almidón sódico); o agentes humectantes (por ejemplo, laurilsulfato sódico, lecitina). Los comprimidos pueden revestirse por métodos bien conocidos en la técnica con, por ejemplo, azúcares, películas o recubrimientos entéricos.

35 Las preparaciones líquidas para 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 comestibles hidrogenadas); agentes emulsionantes (por ejemplo, lecitina o acacia); vehículos no acuosos (por ejemplo, aceite de almendra, ésteres oleosos, alcohol etílico, CremophoreTM o aceites vegetales fraccionados); y conservantes (por ejemplo, p-hidroxibenzoatos de metilo o propilo o ácido sórbico). Las preparaciones también pueden contener sales de tampón, conservantes, saporíferos, colorantes y edulcorantes según sea apropiado.

40 Las preparaciones para administración oral pueden formularse adecuadamente para dar una liberación controlada del compuesto activo, como se conoce bien.

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

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

55 Para la administración o administración nasal por inhalación o insuflación, el compuesto o compuestos activos se pueden administrar convenientemente en forma de un aerosol pulverizado a partir de envases presurizados o un nebulizador con el uso de un propelente 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 se puede determinar proporcionando una válvula para administrar una cantidad dosificada. Se pueden formular cápsulas y cartuchos para su uso en un inhalador o insuflador (por ejemplo cápsulas y cartuchos que incluyen gelatina) que contienen una mezcla en polvo del compuesto y una base en polvo adecuada tal como lactosa o almidón.

60 Para la administración ocular, el (los) compuesto(s) activo(s) puede(n) formularse como una solución, emulsión, suspensión, etc., adecuadas para la administración al ojo. Se conocen en la técnica una diversidad de vehículos adecuados para administrar compuestos al ojo. Los ejemplos específicos no limitantes se describen en la Pat. de Estados Unidos n.º 6.261.547; Pat. de Estados Unidos n.º 6.197.934; Pat. de Estados Unidos n.º 6.056.950; Pat. de

Estados Unidos n.º 5.800.807; Pat. de Estados Unidos n.º 5.776.445; Pat. de Estados Unidos n.º 5.698.219; Pat. de Estados Unidos n.º 5.521.222; Pat. de Estados Unidos n.º 5.403.841; Pat. de Estados Unidos n.º 5.077.033; Pat. de Estados Unidos n.º 4.882.150; y Pat. de Estados Unidos n.º 4.738.851.

5 Para la administración prolongada, el (los) compuesto(s) activo(s) puede(n) formularse como una preparación de depósito para 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 escasamente solubles, por ejemplo, como una sal escasamente soluble. Como alternativa, se pueden usar sistemas de administración transdérmica fabricados como un disco adhesivo o
10 parche que libera lentamente el compuesto o compuestos activos para absorción percutánea. Para este fin, se pueden usar potenciadores de permeación para facilitar la penetración transdérmica del o de los compuestos activos. Se describen parches transdérmicos adecuados, por ejemplo, en la Pat. de Estados Unidos n.º 5.407.713; Pat. de Estados Unidos n.º 5.352.456; Pat. de Estados Unidos n.º 5.332.213; Pat. de Estados Unidos n.º 5.336.168; Pat. de Estados Unidos n.º 5.290.561; Pat. de Estados Unidos n.º 5.254.346; Pat. de Estados Unidos n.º 5.164.189;
15 Pat. de Estados Unidos n.º 5.163.899; Pat. de Estados Unidos n.º 5.088.977; Pat. de Estados Unidos n.º 5.087.240; Pat. de Estados Unidos n.º 5.008.110; y Pat. de Estados Unidos n.º 4.921.475.

Como alternativa, pueden emplearse otros sistemas de administración farmacéuticos. Los liposomas y las emulsiones son ejemplos bien conocidos de vehículos de administración que pueden usarse para administrar el compuesto o
20 compuestos activos. También pueden emplearse ciertos disolventes orgánicos tales como dimetilsulfóxido (DMSO), aunque usualmente a costa de una mayor toxicidad.

Las composiciones farmacéuticas pueden presentarse, si se desea, en un envase o dispositivo dispensador que puede contener una o más formas de dosificación unitaria que contienen el uno o más compuestos activos. El
25 envase puede, por ejemplo, incluir papel metálico o de plástico, tal como un envase blíster. El envase o dispositivo dispensador puede ir acompañado de instrucciones para su administración.

Dosis eficaces

30 El compuesto o compuestos activos de la invención, o composiciones de los mismos, se utilizarán generalmente en una cantidad eficaz para lograr el resultado deseado, por ejemplo en una cantidad eficaz para tratar o prevenir la enfermedad particular que se está tratando. El compuesto o compuestos pueden administrarse terapéuticamente para conseguir un beneficio terapéutico. Por beneficio terapéutico se entiende la erradicación o la mejora del trastorno subyacente que se está tratando y/o la erradicación o mejora de uno o más de los síntomas asociados con
35 el trastorno subyacente de tal manera que el paciente notifique una mejora en la sensación o condición, a pesar de que el paciente todavía puede estar afligido con el trastorno subyacente. El beneficio terapéutico también incluye detener o retardar el avance de la enfermedad, independientemente de si se realiza una mejoría.

La cantidad de compuesto administrado dependerá de una diversidad de factores, incluyendo, por ejemplo, la
40 indicación particular que se está tratando, el modo de administración, la gravedad de la indicación que se está tratando y la edad y peso del paciente, la biodisponibilidad del compuesto activo particular, etc. La determinación de una dosis eficaz está dentro de las capacidades de los expertos en la técnica.

Las dosificaciones eficaces se pueden estimar inicialmente a partir de ensayos *in vitro*. Por ejemplo, se puede
45 formular una dosificación inicial para su uso en animales para conseguir una concentración sanguínea o en suero circulante de compuesto activo que esté en o por encima de una CI50 del compuesto particular según se mide en un ensayo *in vitro*, tal como los ensayos *in vitro* descritos en la sección de Ejemplos. El cálculo de dosificaciones para conseguir tales concentraciones de sangre o suero en circulación, teniendo en cuenta la biodisponibilidad del compuesto particular, está dentro de las capacidades de los expertos en la técnica. Para orientación, el lector se
50 refiere se dirige a Fingl & Woodbury, "General Principles" En: Goodman y Gilman's The Pharmaceutical Basis of Therapeutics, Capítulo 1, págs. 1-46, última edición, Pagamonon Press, y las referencias citadas en ese documento.

Las dosis iniciales también se pueden estimar a partir de datos *in vivo*, tales como modelos animales. Los modelos
55 animales útiles para ensayar la eficacia de compuestos para tratar o prevenir las diversas enfermedades descritas anteriormente se conocen bien en la técnica. Las cantidades de dosificación estarán típicamente 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, su biodisponibilidad, el modo de administración y diversos factores analizados anteriormente. La cantidad y el intervalo de dosificación se pueden
60 ajustar individualmente para proporcionar niveles en plasma del compuesto o compuestos que son suficientes para mantener el efecto terapéutico o profiláctico. Por ejemplo, los compuestos pueden administrarse una vez por semana, varias veces por semana (por ejemplo, cada dos días), una vez al día o varias veces al día, dependiendo, entre otras cosas, del modo de administración, de la indicación específica que se está tratando y el criterio del médico que prescribe. En los casos de administración local o de captación selectiva, tal como la administración
65 tópica local, la concentración local eficaz de compuesto o compuestos activos puede no estar relacionada con la concentración en plasma. Los expertos en la técnica serán capaces de optimizar las dosis locales eficaces sin demasiada experimentación.

Preferiblemente, el compuesto o compuestos proporcionarán un beneficio terapéutico o profiláctico sin causar una toxicidad sustancial. La toxicidad del compuesto o compuestos se puede determinar usando procedimientos farmacéuticos estándar. La relación de dosis entre el efecto tóxico y terapéutico (o profiláctico) de DL50/ED50 es el índice terapéutico (DL50 es la dosis letal para el 50 % de la población y ED50 es la dosis terapéuticamente eficaz en el 50 % de la población). Se prefieren los compuestos que muestran altos índices terapéuticos.

Kits

Los compuestos descritos en el presente documento pueden ensamblarse en forma de kits. En algunas realizaciones, el kit proporciona el compuesto o compuestos y reactivos para preparar una composición para administración. La composición puede estar en forma seca o liofilizada, o en una solución, particularmente una solución estéril. Cuando la composición está en forma seca, el reactivo puede incluir un diluyente farmacéuticamente aceptable para preparar una formulación líquida. El kit puede contener un dispositivo para administración o para dispensar las composiciones, incluyendo, pero sin limitación, una jeringa, pipeta, parche transdérmico o inhalante.

Los kits pueden incluir otros compuestos terapéuticos para su uso junto con los compuestos descritos en el presente documento. En algunas realizaciones, los agentes terapéuticos son otros compuestos anticancerosos y antineoplásicos. Estos compuestos pueden proporcionarse en una forma separada, o mezclarse con los compuestos de la presente invención.

Los kits incluirán instrucciones apropiadas para la preparación y administración de la composición, efectos secundarios de las composiciones y cualquier otra información relevante. Las instrucciones pueden estar en cualquier formato adecuado, incluyendo, pero sin limitación, material impreso, cinta de vídeo, disco legible por ordenador, o disco óptico.

Ejemplos

La capacidad de los compuestos descritos en el presente documento para inhibir PLK1 se demostró en un ensayo bioquímico ELISA de PLK1 usando un sustrato PLK1 artificial y en un ensayo celular usando células K562 de leucemia mielógena crónica humanas cultivadas que sobreexpresaban el sustrato PLK1 natural, la proteína CDC25C. La inhibición de PLK1 se midió cuantificando la fosforilación de sustratos PLK1 usando sondas quimioluminiscentes y fluorógenas. Los protocolos para estos ensayos se proporcionan a continuación.

Los valores de CI_{50} para los compuestos ensayados se presentan en la Tabla 1, tanto para el ensayo ELISA no celular bioquímico, como para el ensayo celular.

Muchos compuestos muestran valores de CI_{50} de menos de 10 μM en ensayo ELISA bioquímico. Estos compuestos incluyen los compuestos n.º 3, 4-6, 15-21, 23-30, 32-56, 95-97, 101, 107-111, 114-116, 120, 122, 125, 127-134, 157, 161, 167-169, 173, 183, 188, 189, 191 y 196. De estos, muchos compuestos muestran valores de CI_{50} de menos de 0,01 μM en ensayo ELISA bioquímico: compuestos n.º 5, 6, 17, 19, 25, 26, 36, 40, 42, 48, 49, 50, 51, 55, 122, 127-130, 134, 157, y 168-169.

Para muchos compuestos se midió la inhibición de Aurora B cinasa simultáneamente con la inhibición de PLK1 en un ensayo celular. Para muchos compuestos se observaron altas selectividades de PLK1/Aurora B (por ejemplo, los compuestos representativos mostraron una CI_{50} significativamente inferior para PLK1 que la CI_{50} para Aurora B). Por ejemplo, en un aspecto, los inhibidores de PLK1 desvelados inhiben PLK1 al menos aproximadamente 1,2 veces de forma más potente que los que inhiben Aurora B, tal como de aproximadamente 1,2 veces a aproximadamente 1000 veces, de aproximadamente 2 veces a aproximadamente 500 veces, o de aproximadamente 10 veces a aproximadamente 100 veces de forma más potente.

Ensayo ELISA de PLK1 *in vitro*

1. Preparación de placas de ensayo.

Se recubrieron placas de alta unión planas sólidas de color negro o blanco Costar de 96 pocillos (Fisher Scientific, Catálogo n.º 07-200-591) con Neutravidina (Pierce, Catálogo n.º 31000) usando el siguiente protocolo. Se añadió una solución de 0,01 mg/ml de Neutravidina en 1 x solución salina tamponada con fosfato ("PBS", Cellgro/Mediatech, Catálogo n.º 21-040-CV) a cada pocillo (100 μl /pocillo) y se incubó durante 18-24 horas a 4 °C. Después, las placas se lavaron con tampón 1 x solución salina tamponada con fosfato - Tween ("PBST", Calbiochem, Catálogo n.º 524653) usando un lavador de placas. Las placas se trataron con albúmina sérica bovina ("BSA", Sigma, Catálogo n.º A7906) para bloquear los sitios de unión no específicos, añadiendo una solución al 2 % de BSA en tampón 1 x PBST a cada pocillo (100 μl /pocillo) e incubando las placas durante 1 hora a temperatura ambiente. Después, las placas se lavaron con tampón 1 x PBST usando un lavador de placas.

ES 2 624 622 T3

2. Reacción de fosforilación catalizada por PLK1

Se preparó una solución acuosa de tampón A que tenía la siguiente composición:

5 HEPES 20 mM (Cellgro/Mediatech, Catálogo n.º 25-060Ci), pH 7,2;

MgCl₂ 5 mM (Sigma, Catálogo n.º M2393);

10 MnCl₂·4H₂O 2 mM (EM Biosciences, Catálogo n.º MX0185-2);

Brij-35 al 0,01 % (Sigma, Catálogo n.º B4184);

Ditiotreitol 1 mM ("DTT", Fluka, Catálogo n.º B4184).

15 Después, la solución de sustrato B se preparó añadiendo 2,6 µl de ATP 10 mM (Sigma, Catálogo n.º A7699) y 6,4 µl del sustrato PLK1 1 mM, Biotina peptídica derivada de CHK2-SSLETVSTQELYSIP (personalizado sintetizado en Anaspec) SEQ ID: No.1, a 4691 µl de la solución de tampón A. La concentración del ATP en la solución B es de 5,44 µM (1,36 x); la concentración del sustrato PLK1 en la solución B es de 1,36 µM (1,36 x).

20 Las soluciones de compuesto C de concentraciones variables para cada compuesto se prepararon disolviendo cada compuesto en dimetilsulfóxido (DMSO, Sigma, Catálogo n.º D2650) a concentraciones variables, seguido de la adición de 2 µl de cada solución a 38 µl de la solución tampón A, formando así soluciones de compuesto 10 x en DMSO al 5 %.

25 Se preparó una solución de PLK1 D añadiendo 8,4 µl de 100 µg/ml de PLK1 (Cell Signalling, Catálogo n.º 7728) a 1392 µl de la solución tampón A, formando así 0,6 µg/ml (6 x) de solución de PLK1.

30 La solución acuosa de sustrato 1,36 x B se añadió a cada pocillo (44 µl/pocillo) dando como resultado la unión del sustrato a la placa a través de la interacción biotina/neutravidina. Después, se añadieron soluciones de compuesto 10 x C para cada compuesto ensayado en cada concentración ensayada a cada pocillo (6 µl/pocillo). Después, se añadió la solución 6 x de PLK1 D a cada pocillo (10 µl/pocillo).

35 Las concentraciones finales de compuestos ensayados en cada pocillo fueron 10 µM, 3,3 µM, 1,1 µM, 0,36 µM, 0,12 µM, 0,04 µM, 0,014 µM, y 0,005 µM.

40 Las mezclas de reacción obtenidas se incubaron en los pocillos durante 45 minutos a temperatura ambiente, permitiendo la fosforilación catalizada por PLK1 del sustrato para proceder. Después, las placas se lavaron con una solución 1 x PBST usando un lavador de placas, de tal forma que el sustrato fosforilado o no fosforilado unido permanece fijado a los pocillos tras el lavado.

3. Desarrollo de placas

45 Las placas lavadas se desarrollaron tratando las placas con un anticuerpo primario que es específico para el sustrato fosforilado, seguido de tratamiento con un anticuerpo secundario que es específico para el anticuerpo primario y que es capaz de catalizar una reacción que da como resultado una lectura quimioluminiscente. La lectura quimioluminiscente se utilizó para cuantificar la fosforilación del sustrato y, en consecuencia, para determinar los valores de CI₅₀ para la inhibición de PLK1, y se midió usando un luminómetro (lector de placas Perkin Elmer/Wallac). A continuación se describe el protocolo de desarrollo de placas.

50 Se preparó una solución de anticuerpo mixta E añadiendo 1 µl del anticuerpo primario, conejo p-CHK2(T68) (Rockland, Catálogo n.º 401280), y 1 µl del anticuerpo secundario, IgG anti-conejo de HRP-cable (Jackson ImmunoResearch Catálogo n.º 111-035-003) a 10000 µl de BSA al 0,1 % en tampón 1 x PBST.

55 Se obtuvo una solución de sustrato ELISA F a partir de Thermo Scientific (Supersignal ELISA Pico Catálogo n.º 37069) y contenía 3.000 µl de la solución A (solución de peróxido estable, Prod. n.º 1859677), 3.000 µl de la solución B (solución potenciadora de Luminol, Prod. n.º 1859676) y 6.000 µl de agua.

60 Después de lavar las placas, se añadió una solución de anticuerpo mixta E a cada pocillo (100 µl/pocillo) y la placa se incubó durante 60 minutos a temperatura ambiente. Después, la placa se lavó con una solución tampón 1 x PBST usando un lavador de placas. Después, se añadió una solución de sustrato ELISA a cada pocillo (100 µl/pocillo) y la quimioluminiscencia en cada pocillo se midió usando un lector de placas Perkin Elmer/Wallac. Los valores de CI₅₀ para los compuestos ensayados se determinaron entonces en base la cuantificación de la quimioluminiscencia.

4. Resultados

65 Los datos de CI₅₀ para los compuestos ensayados se indican en la Tabla 1.

Ensayo de PLK1 celular

1. Cultivo de células K562

5 Se cultivaron células K562 de leucemia mielógena crónica humana (American Tissue Culture Collection) que sobreexpresaban CDC25C, en medio de crecimiento que tenía la siguiente composición: Medio Eagle modificado por Dulbecco Iscove ("Iscove DMEM", Mediatech/Cellgro, Cat. n.º 10-013-CV), suero fetal bovino al 10 % ("FBS", SAFC Biosciences, Cat. n.º 12106-500M), y penicilina al 1 %/estreptomina ("pen-strep", Mediatech /Cellgro, Cat. n.º 30-002-CI). Las células se pusieron en placas de cultivo tisular de fondo redondo de 96 pocillos (Fisher, placas de cultivo celular Costar*, Cat. n.º 07-200-95), se añadieron 100.000 células por 50 µl de medio de crecimiento por pocillo. Nocodazol (Sigma, Cat. n.º M1404) al medio de crecimiento para detener las células en la fase G2 o M, a una concentración de 333 nM. Las células se incubaron con nocodazol durante 18 horas a 37 °C antes de la adición de compuestos ensayados.

15 2. Tratamiento de células con los compuestos ensayados

Las soluciones de compuestos ensayados en DMSO a diferentes concentraciones se prepararon usando diluciones seriadas. Cada compuesto se ensayó en 8 puntos de concentración, 10 µM, 3,3 µM, 1,1 µM, 0,37 µM, 0,12 µM, 0,04 µM, 0,014 µM, 0,005 µM, réplicas duplicadas.

20 Se realizaron dos controles: Control de "DMSO en solitario" en el que estaban presentes nocodazol y DMSO pero no se añadieron compuestos, y control "nocodazol en solitario", en el que únicamente estaba presente nocodazol, pero no se añadieron ni DMSO ni compuestos.

25 Las soluciones de compuestos se prepararon diluyendo el compuesto 10 mM 1:1 en DMSO (5 µl de compuesto 10 mM y 5 µl de DMSO) seguido de 1:3 diluciones seriadas del compuesto en DMSO realizadas diluyendo 3 µl de una solución de compuesto de concentración superior en serie en 6 µl de DMSO para dar diluciones en 3 veces. Después, se transfirieron 3 µl de cada solución de compuesto en cada concentración a 750 µl de medio de crecimiento. En control "DMSO en solitario" se añadieron 3 µl de DMSO en solitario a 750 µl de medio de crecimiento.

30 Después de mezclar bien los compuestos diluidos en el medio de crecimiento, se transfirieron 50 µl de cada solución de compuesto en DMSO/medio de crecimiento a cada pocillo de la placa de 96 que contenía células en 50 µl de medio de crecimiento/Nocodazol.

35 Las células y los compuestos se incubaron durante 120 minutos a 37 °C, en una atmósfera que contenía CO₂ al 5 %.

3. Fijación y permeabilización de las células

40 Después de incubar las células con los compuestos, las células se centrifugaron a 1.000 rpm durante 5 minutos a 4 °C y los sobrenadantes se retiraron girando las placas. Después, las células se lavaron con 200 µl de PBS enfriado con hielo, se centrifugaron de nuevo y los sobrenadantes se eliminaron. Después, las células se fijaron y se permeabilizaron mediante la adición de 100 µl/pocillo de la solución de fijación y permeabilización (tampón 1 x proporcionado en el kit de fijación/permeabilización BD Biosciences Cytofix/Cytoperm™, Cat. n.º 554714) e incubación durante 20 minutos a temperatura ambiente. Después, el fijador se eliminó por centrifugación (5 minutos a 2.000 rpm), y las placas se giraron para retirar el fijador y se lavaron dos veces, cada vez con 200 µl/pocillo de tampón de permeabilización/lavado BD (concentrado 10 x proporcionado en el kit de fijación/permeabilización BD Biosciences Cytofix/Cytoperm™, Cat. n.º 554714, tampón 1 x preparado por dilución en H₂O destilada).

50 4. Tinción

Las células se centrifugaron a 1.000 rpm durante 5 minutos a 4 °C. Los sobrenadantes se retiraron girando las placas. Una solución de un anticuerpo primario específico para cdc25cp-Ser198 se preparó diluyendo el anticuerpo cdc25c de conejo (Ser198) (Cell Signalling, n.º 9529L) 1:50 en un tampón de clasificación celular activado por fluorescencia ("FACS") (FBS al 2 % en PBS). Los sedimentos celulares se suspendieron de nuevo en 50 µl de la solución de anticuerpo primario. Se añadieron 50 µl de tampón FACS a controles sin tinción. La tinción se dejó avanzar durante una noche a temperatura ambiente.

60 Después, las placas se lavaron mediante la adición de 200 µl de tampón FACS a cada pocillo, se centrifugaron y el sobrenadante se retiró.

Después, se añadieron 50 µl/pocillo de un anticuerpo secundario PE anti-conejo (IgG anti-conejo F(ab')₂ de cabra conjugado con R-ficoeritrina (Biosource™), Invitrogen, Cat. n.º ALI4407) a cada sedimento celular en una dilución 1:1.000 con tampón FACS y se incubó durante 1 hora a temperatura ambiente.

65

Las placas se lavaron con 200 µl de tampón FACS, se centrifugaron y se suspendieron de nuevo en 80 µl de tampón FACS para análisis.

Las placas se analizaron usando un sistema de micro-muestreo automático (AMS) en el citómetro de flujo FACSCalibur™ (BD Biosciences), recogiendo 10.000 células por pocillo.

5

5. Resultados

Los valores de CI_{50} para los compuestos ensayados se determinaron en base a las lecturas fluorescentes obtenidas en el análisis por citometría de flujo. Los resultados se presentan en la Tabla 1.

10

Ensayo de Aurora B celular

El ensayo de Aurora B celular puede realizarse por separado o concurrentemente con el ensayo de PLK1. En un ejemplo, se realizó concurrentemente el ensayo de Aurora B con el ensayo de PLK1. Las células se cultivaron, se trataron con los compuestos ensayados y se fijaron como se ha descrito anteriormente. Durante la tinción, además del anticuerpo primario cdc25cp-Ser198 (para el sustrato de PLK1 fosforilado), se usó un anticuerpo primario para el sustrato de Aurora B, anticuerpo fosfo-histona H3 de ratón (Cell Signalling n.º 9706L) (dilución 1:100 en tampón FACS). Las células se suspendieron de nuevo en 50 µl de una mezcla de solución de anticuerpos primarios diluidos. Después de la tinción y el lavado como se ha descrito anteriormente, se añadieron anticuerpos secundarios. Además del anticuerpo secundario PE anti-conejo, se usó un anticuerpo secundario APC anti-ratón (anticuerpo anti-ratón de cabra reticulado con aloficocianina, Invitrogen, Cat. n.º M30005) (50 µl/pocillo de una mezcla de anticuerpos secundarios). La mezcla se diluyó con tampón FACS y se incubó como se ha descrito anteriormente. Las placas se procesaron como se ha descrito anteriormente y se analizaron usando AMS en el citómetro de flujo FACSCalibur™ (BD Biosciences), recogiendo 10.000 células por pocillo.

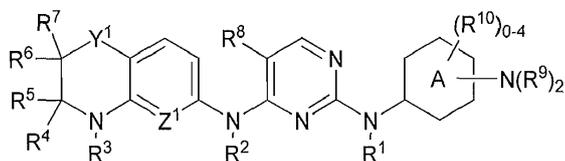
15

20

25

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que es según la Fórmula I:



I

o es una sal, un solvato, o un N-óxido farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

- 5 Y¹ es O o S;
 Z¹ es CH o N;
 A es fenilo o un heteroarilo de 6 miembros;
 R¹ es H;
- 10 cada uno de R² y R³ es, independientemente entre sí, H, alquilo (C1-C6) opcionalmente sustituido con uno o más de los grupos R¹¹ iguales o diferentes, cicloalquilo (C3-C8) opcionalmente sustituido con uno o más de los grupos R¹¹ iguales o diferentes, cicloalquilalquilo (C4-C11) opcionalmente sustituido con uno o más de los grupos R¹¹ iguales o diferentes, arilo (C5-C10) opcionalmente sustituido con uno o más de los grupos R¹¹ iguales o diferentes, arilalquilo (C6-C16) opcionalmente sustituido con uno o más de los grupos R¹¹ iguales o diferentes, heteroalquilo de 2-6 miembros opcionalmente sustituido con uno o más de los grupos R¹¹ iguales o diferentes, cicloheteroalquilo de 3-8 miembros, opcionalmente sustituido con uno o más de los grupos R¹¹ iguales o diferentes, cicloheteroalquilalquilo de 4-11 miembros, opcionalmente sustituido con uno o más de los grupos R¹¹ iguales o diferentes, heteroarilo de 5-10 miembros opcionalmente sustituido con uno o más de los grupos R¹¹ iguales o diferentes, o heteroarilalquilo de 6-16 miembros opcionalmente sustituido con uno o más de los grupos R¹¹ iguales o diferentes;
- 20 cada uno de R⁴ y R⁵ es, independientemente entre sí, H, alquilo (C1-C6), haloalquilo (C1-C6), alcoxi (C1-C6), halógeno, haloalcoxi (C1-C6), aminoalquilo (C1-C6) o hidroxialquilo (C1-C6); o, como alternativa, R⁴ y R⁵, tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un espirocicloalquilo o un espirocicloheteroalquilo, o, como alternativa, R⁴ y R⁵, tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un grupo C=O;
- 25 cada uno de R⁶ y R⁷ es, independientemente entre sí, H, alquilo (C1-C6), haloalquilo (C1-C6), alcoxi (C1-C6), halógeno, haloalcoxi (C1-C6), aminoalquilo (C1-C6) o hidroxialquilo (C1-C6); o, como alternativa, R⁶ y R⁷, tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un espirocicloalquilo o un espirocicloheteroalquilo o, como alternativa, R⁶ y R⁷, tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un grupo C=O;
- 30 R⁸ es H, alquilo (C1-C6) opcionalmente sustituido con uno o más de los grupos R¹¹ iguales o diferentes, haloalquilo (C1-C3), -OR^d, -SR^d, -NR^cR^c, haloalquilo (C1-C3), -C(O)OR^d, -CN, -NC, -OCN, -SCN, -NO o -NO₂; dos R⁹, tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un cicloheteroalquilo bicíclico puenteado de 6 a 10 miembros, o un cicloheteroalquilo tricíclico puenteado de 6 a 12 miembros, en la que cada uno puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de los grupos R¹¹ iguales o diferentes, y en la que el cicloheteroalquilo bi o tricíclico sustituido o sin sustituir incluye al menos dos átomos de nitrógeno;
- 35 cada R¹⁰ es independientemente R¹¹ o, como alternativa, dos R¹⁰ en los carbonos adyacentes, tomados junto con los carbonos a los que están unidos, forman un anillo condensado a A, donde el anillo condensado a A es un cicloalquilo de 5 a 8 miembros, un cicloheteroalquilo de 5 a 8 miembros, arilo de 5 a 6 miembros o un heteroarilo de 5 a 6 miembros, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más de los grupos R¹¹ iguales o diferentes;
- 40 cada R¹¹ es independientemente H, R^e, R^b, R^c sustituido con uno o más de los R^a y/o R^b iguales o diferentes, -OR^e sustituido con uno o más de los R^a y/o R^b iguales o diferentes, -SR^e sustituido con uno o más de los R^a y/o R^b iguales o diferentes, -C(O)R^e sustituido con uno o más de los R^a y/o R^b iguales o diferentes, -N(R^a)R^e donde R^e está sustituido con uno o más de los R^a y/o R^b iguales o diferentes, -S(O)₂R^e sustituido con uno o más de los R^a y/o R^b iguales o diferentes, -N(R^a)-S(O)₂R^e, donde R^e está sustituido con uno o más de los R^a y/o R^b iguales o diferentes, -B(OR^a)₂, -B(N(R^c)₂)₂, -(C(R^a)₂)_m-R^b, -O-(C(R^a)₂)_m-R^b, -S-(C(R^a)₂)_m-R^b, -O-(C(R^b)₂)_m-R^a, -N(R^a)-(C(R^a)₂)_m-R^b, -O-(CH₂)_m-CH((CH₂)_mR^b)R^b, -C(O)N(R^a)-(C(R^a)₂)_m-R^b, -O-(C(R^a)₂)_m-C(O)N(R^a)-(C(R^a)₂)_m-R^b, -N((C(R^a)₂)_mR^b)₂, -S-(C(R^a)₂)_m-C(O)N(R^a)-(C(R^a)₂)_m-R^b, -N(R^a)-C(O)-N(R^a)-(C(R^a)₂)_m-R^b, -N(R^a)-C(O)-(C(R^a)₂)_m-C(R^a)(R^b)₂ o -N(R^a)-(C(R^a)₂)_m-C(O)-N(R^a)-(C(R^a)₂)_m-R^b;
- 45 cada R^a es independientemente H, deuterio, alquilo (C1-6), cicloalquilo (C3-8), cicloalquilalquilo (C4-11), arilo (C6-10), arilalquilo (C7-16), heteroalquilo de 2-6 miembros, heteroalícililo de 3-10 miembros, heteroalícililalquilo de 4-11 miembros, heteroarilo de 5-15 miembros o heteroarilalquilo de 6-16 miembros;
- 50 cada R^b es independientemente =O, -OR^a, -O-(C(R^a)₂)_m-OR^a, haloalquilo (C1-3), -OCF₃, =S, -SR^a, =NR^a, =NOR³, -N(R^c)₂, halo, -CF₃, -CN, -NC, -OCN, -SCN, -NO, -NO₂, =N₂, -N₃, -S(O)R^a, -S(O)₂R^a, -SO₃R^a, -S(O)N(R^c)₂, -S(O)₂N(R^c)₂, -OS(O)R^a, -OS(O)₂R^a, -OSO₃R^a, -OS(O)₂N(R^c)₂, -C(O)R^a, -CO₂R^a, -C(O)N(R^c)₂, -

$C(NR^a)-N(R^c)_2$, $-C(NOH)-R^a$, $-C(NOH)-N(R^c)_2$, $-OC(O)R^a$, $-OC(O)OR^a$, $-OC(O)N(R^c)_2$, $-OC(NH)-N(R^c)_2$, $-OC(NR^a)-N(R^c)_2$, $-N(R^a)-S(O)_2H$, $-[N(R^a)C(O)]_nR^a$, $-[N(R^a)C(O)]_nOR^a$, $-[N(R^a)C(O)]_nN(R^c)_2$ o $-[N(R^a)C(NR^a)]_nN(R^c)_2$;

cada R^c es independientemente R^a , o, como alternativa, dos R^c se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un heterocíclico de 3 a 10 miembros o un heteroarilo de 5-10 miembros que puede incluir opcionalmente uno o más de los heteroátomos adicionales iguales o diferentes y que está opcionalmente sustituido con uno o más de los grupos R^a y/o R^d iguales o diferentes;

cada R^d es $=O$, $-OR^a$, $-OCF_3$, $=S$, $-SR^a$, $=NR^a$, $=NOR^a$, $-N(R^a)_2$, halo, $-CF_3$, $-CN$, $-NC$, $-OCN$, $-SCN$, $-NO$, $-NO_2$, $=N_2$, $-N_3$, $-S(O)R^a$, $-S(O)_2R^a$, $-SO_3R^a$, $-S(O)N(R^a)_2$, $-S(O)_2N(R^a)_2$, $-OS(O)R^a$, $-OS(O)_2R^a$, $-OSO_3R^a$, $-OS(O)_2N(R^a)_2$, $-C(O)R^a$, $-CO_2R^a$, $-C(O)N(R^a)_2$, $-C(NR^a)N(R^a)_2$, $-C(NOH)R^a$, $-C(NOH)N(R^a)_2$, $-OCO_2R^a$, $-OC(O)N(R^a)_2$, $-OC(NR^a)N(R^a)_2$, $-[N(R^a)C(O)]_nR^a$, $-C(R^a)_2-O-R^a$, $-N(R^a)-S(O)_2R^a$, $-C(O)$ -haloalquilo (C1-6), $-S(O)_2$ -haloalquilo (C1-6), $-OC(O)R^a$, $-O(C(R^a)_2)_m-OR^a$, $-S(C(R^a)_2)_m-OR^a$, $-N(R^a)$ -haloalquilo (C1-6), $-P(O)(OR^a)_2$, $-N(R^a)-(C(R^a)_m)OR^a$, $-[N(R^a)C(O)]_nOR^a$, $-[N(R^a)C(O)]_nN(R^a)_2$, $-[N(R^a)C(NR^a)]_nN(R^a)_2$ o $-N(R^a)C(O)$ haloalquilo (C1-6); dos R^d , tomados junto con el átomo o átomos a los que están unidos, se combinan para formar un anillo mono o bicíclico parcial o completamente saturado de 3-10 miembros, que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos y opcionalmente sustituido con uno o más R^a ;

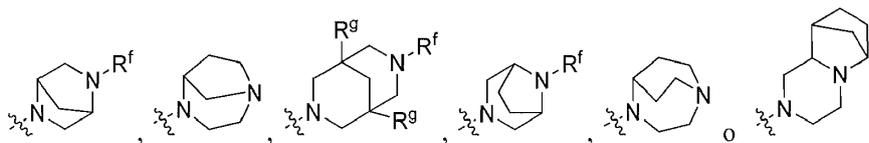
cada R^e es independientemente alquilo (C1-6), cicloalquilo (C3-8), cicloalquilalquilo (C4-11), arilo (C6-10), arilalquilo (C7-16), heteroalquilo de 2-6 miembros, heterocíclico de 3-10 miembros, heterocíclicilalquilo de 4-11 miembros, heteroarilo de 5-15 miembros o heteroarilalquilo de 6-16 miembros;

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

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

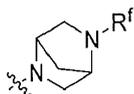
2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que el grupo bicíclico puenteado de 6 a 10 miembros comprende una geometría que es [3.3.3], [3.3.2], [3.3.1], [3.2.2], [3.2.1], [2.2.2] o [2.2.1].

3. El compuesto de la reivindicación 1, en el que el grupo bicíclico puenteado de 6 a 10 miembros o el grupo tricíclico puenteado de 6 a 12 miembros es

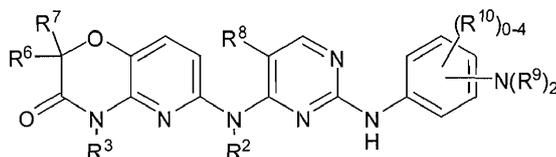


en las que R^f es R^a , $-S(O)_2R^d$, $-C(O)R^d$, $-C(O)OR^d$ o $-C(O)NR^cR^c$; y en las que cada R^g es independientemente H, halógeno o alquilo (C1-C6).

4. El compuesto de la reivindicación 3, en el que el grupo bicíclico puenteado de 6 a 10 miembros es



5. El compuesto de la reivindicación 1, de Fórmula II o XIII:



II



XIII

en las que,

dos R^9 tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un grupo bicíclico puenteado de 6 a 10 miembros opcionalmente sustituido con uno o más del R^{11} igual o diferente, en las que el grupo bicíclico puenteado de 6 a 10 miembros contiene al menos dos átomos de nitrógeno anulares; R^{10} se define como en la reivindicación 1;

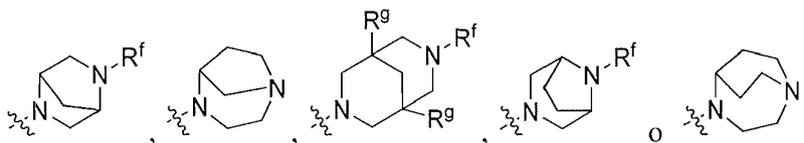
R⁸ es H, alquilo (C1-C3), alcoxi (C1-C3), halógeno, -CN, -NO₂, haloalquilo (C1-C3), -C(O)OR^d o haloalquilo (C1-C3);

R² es H;

R³ es como se define en la reivindicación 1;

5 cada uno de R⁶ y R⁷ es, independientemente entre sí, H, halo o alquilo (C1-C6), o, como alternativa, R⁶ y R⁷ se toman junto con el átomo de carbono al que están unidos para formar un espirocicloalquilo opcionalmente sustituido o un espirocicloheteroalquilo opcionalmente sustituido.

10 6. El compuesto de la reivindicación 5, en el que el grupo bicíclico puenteado de 6 a 10 miembros es



15 en las que R^f es R^a, -S(O)₂R^d, -C(O)R^d, -C(O)OR^d, y -C(O)NR^cR^c; y en las que cada R⁹ es independientemente H, halógeno o alquilo (C1-C6).

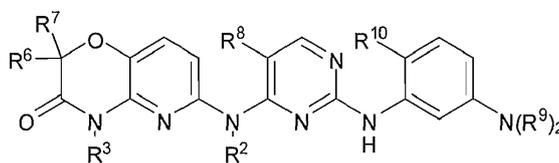
20 7. El compuesto de la reivindicación 6, en el que R^f es H, alquilo (C1-C4), cicloalquilalquilo (C4-C8), -C(O)CH₃ o -SO₂CH₃;

25 R¹⁰ es halógeno, haloalquilo, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, alcoxi o cicloalquilalquilo o, como alternativa, dos R¹⁰ en los carbonos adyacentes, tomados junto con los carbonos a los que están unidos, forman un anillo condensado a A que es un cicloalquilo de 5 a 8 miembros, un cicloheteroalquilo de 5 a 8 miembros, arilo de 5 a 6 miembros o un heteroarilo de 5 a 6 miembros, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más de los grupos R¹¹ iguales o diferentes;

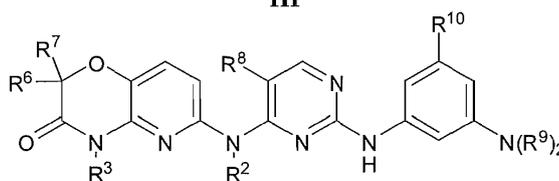
R³ es como se define en la reivindicación 1;

25 R⁸ es H, alquilo (C1-C3), perfluoroalquilo (C1-C3), flúor, cloro o alcoxi; y cada uno de R⁶ y R⁷ es independientemente H, halógeno, metilo o etilo.

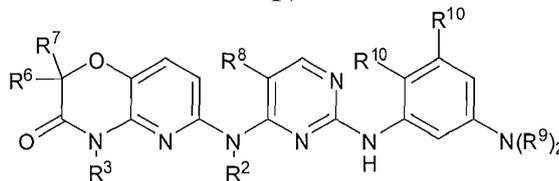
8. El compuesto de la reivindicación 7, de Fórmula III, IV, V, VI o VII:



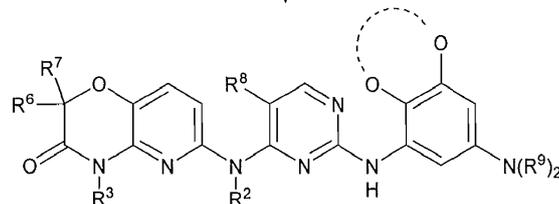
III



IV



V



VI

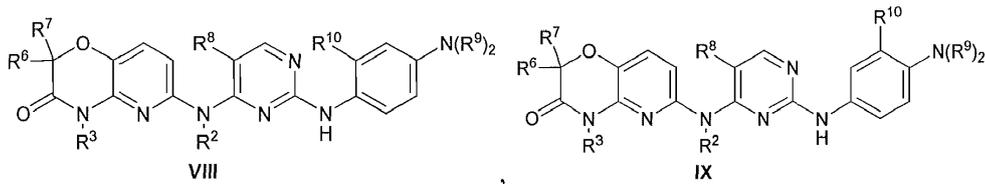
30



VII

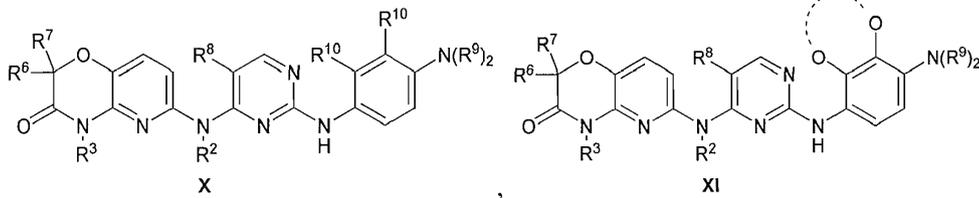
5 en las que la línea discontinua representa un enlazador bivalente, en las que el enlazador bivalente, junto con los oxígenos y átomos de carbono anulares a los que los oxígenos están unidos, forma un anillo cicloheteroalquilo de 5 a 8 miembros.

9. El compuesto de la reivindicación 7, que es según una de las siguientes fórmulas:



VIII

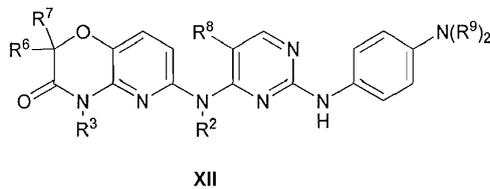
IX



X

XI

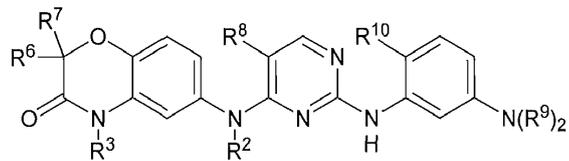
10 y



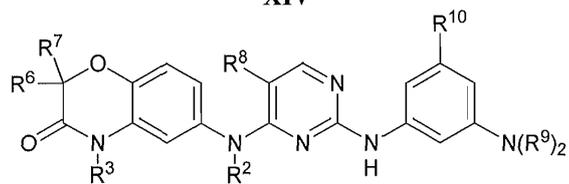
XII

15 en las que la línea discontinua representa un enlazador bivalente, en las que el enlazador bivalente, junto con los oxígenos y átomos de carbono anulares a los que están unidos los oxígenos, forma un anillo cicloheteroalquilo de 5 a 8 miembros.

10. El compuesto de la reivindicación 7, de Fórmulas XIV, XV, XVI, XVII o XVIII:

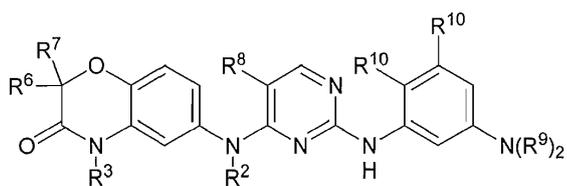


XIV

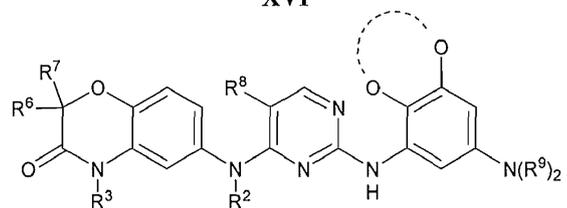


XV

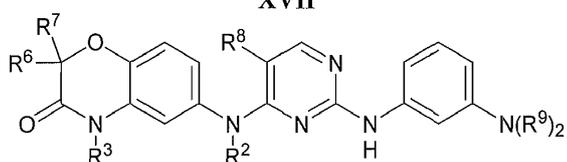
20



XVI



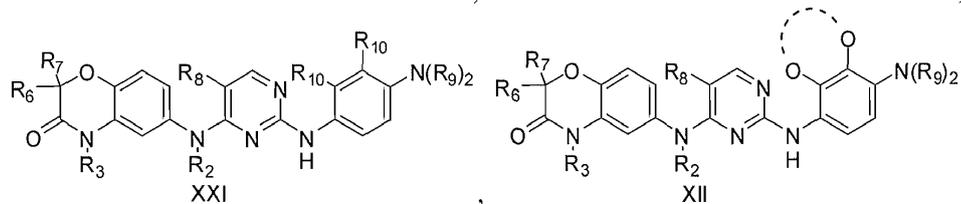
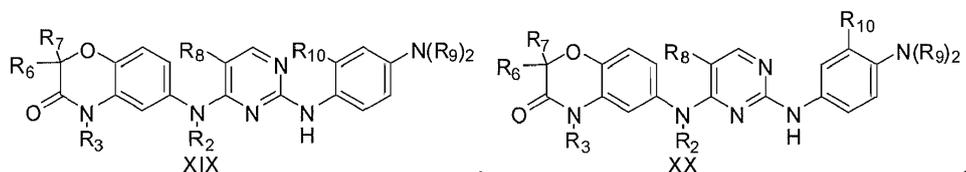
XVII



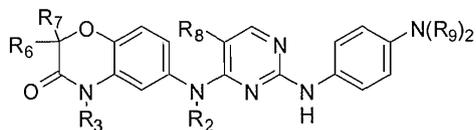
XVIII

5 en las que la línea discontinua representa un enlazador bivalente, en las que el enlazador bivalente, junto con los oxígenos y átomos de carbono anulares a los que están unidos los oxígenos, forma un anillo cicloheteroalquilo de 5-8 miembros.

10 11. El compuesto de la reivindicación 7, en el que el compuesto es según una de las siguientes fórmulas:



y

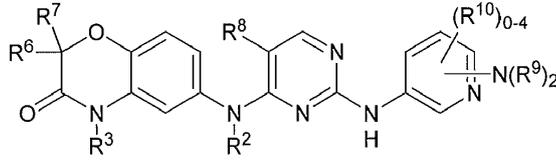


XXIII

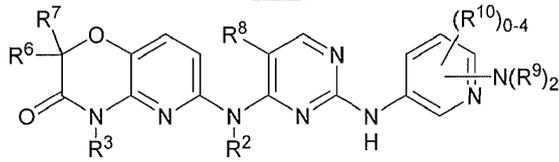
15 en las que la línea discontinua representa un enlazador bivalente, en las que el enlazador bivalente, junto con los oxígenos y átomos de carbono anulares a los que están unidos los oxígenos, forma un anillo cicloheteroalquilo de 5 a 8 miembros.

20

12. El compuesto de la reivindicación 1, de Fórmulas XXIV o XXV:



XXIV



XXV

- 5 13. Un compuesto que es:
- 6-(2-(2-etoxi-5-(4-metilpiperazin-1-il)fenilamino)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3(4H)-ona.
- 10 14. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, y un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.
- 15 15. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 14, para su uso en un método para tratar una enfermedad o afección asociada a la actividad catalítica de PLK1 en un mamífero;
- en el que dicha enfermedad o afección es un trastorno proliferativo de la mama, piel, tracto respiratorio, cerebro, órganos reproductores masculinos, órganos reproductores femeninos, tubo digestivo, hígado, ojo, cabeza, tiroides, o tracto urinario; un linfoma; una leucemia; o un sarcoma.