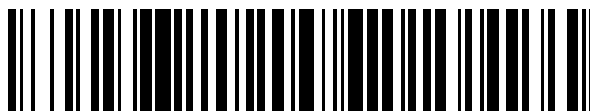


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 618 889**

51 Int. Cl.:

C07D 239/32 (2006.01)
C07D 239/30 (2006.01)
C07D 403/12 (2006.01)
A61K 31/495 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
C07D 451/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **13.01.2010 PCT/US2010/020932**
87 Fecha y número de publicación internacional: **22.07.2010 WO2010083241**
96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.01.2010 E 10732053 (3)**
97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.12.2016 EP 2387565**

54 Título: **Compuestos de 2,4-pirimidindiamina para el tratamiento de trastornos inflamatorios**

30 Prioridad:

14.01.2009 US 144616 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
22.06.2017

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**GURURAJA, TARIKERE;
PAYAN, DONALD;
TSO, KIN;
KINOSHITA, TAISEI;
DING, RONGXIAN;
SINGH, RAJINDER;
YUNG, STEPHANIE;
LI, HUI y
MASUDA, ESTEBAN**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 618 889 T3

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

DESCRIPCIÓN

Compuestos de 2,4-pirimidindiamina para el tratamiento de trastornos inflamatorios

5 Introducción

La interleucina 23 (IL-23) es una citocina heterodimérica que consiste en dos subunidades, p40 y p19. La IL-23 desempeña un papel en la respuesta inflamatoria contra la infección, y se ha relacionado con el desarrollo de la esclerosis múltiple, la enfermedad inflamatoria del intestino, y el cáncer. La interleucina 10 (IL-10) es una citocina antiinflamatoria que es capaz de inhibir la síntesis de varias citocinas proinflamatorias.

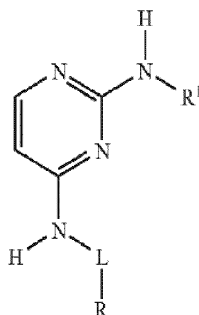
La inflamación es una respuesta biológica compleja de los tejidos vasculares a estímulos perjudiciales, tales como patógenos, células dañadas, o irritantes. Sin embargo, la inflamación que se produce descontrolada puede dar lugar a una serie de trastornos, tales como la artritis inflamatoria, artritis reumatoide, fiebre del heno, y aterosclerosis.

La inflamación puede clasificarse como aguda o crónica. La inflamación aguda es la respuesta inicial del organismo a estímulos perjudiciales y se logra por el movimiento aumentado del plasma y leucocitos de la sangre a los tejidos lesionados. Una cascada de acontecimientos bioquímicos propaga y madura la respuesta inflamatoria, que implica al sistema vascular, al sistema inmunitario, y diversas células dentro del tejido lesionado. La inflamación aguda es un proceso a corto plazo que se caracteriza por los síntomas clásicos de la inflamación (hinchazón, enrojecimiento, dolor, calor, y pérdida de función) debido a la infiltración de los tejidos por el plasma y los leucocitos. Se produce en tanto que está presente el estímulo lesivo y cesa una vez que el estímulo se ha retirado, anulado, o aislado por la cicatrización (fibrosis).

La inflamación prolongada, conocida como inflamación crónica, da lugar a un cambio progresivo en el tipo de células que están presentes en el sitio de inflamación y se caracteriza por la destrucción simultánea y engrosamiento del tejido a causa del proceso inflamatorio. La inflamación crónica es una patología caracterizada concurrentemente por inflamación activa, destrucción de tejidos, e intentos de reparación. La inflamación crónica no se caracteriza por los signos clásicos de la inflamación aguda nombrados anteriormente. En su lugar, el tejido inflamado de manera crónica se caracteriza por la infiltración de células inmunitarias mononucleares (monocitos, macrófagos, linfocitos, y células plasmáticas), destrucción de tejidos, e intentos de curación, que incluyen angiogénesis y fibrosis. Las causas endógenas incluyen inflamación aguda persistente. Las causas exógenas son diversas e incluyen infección bacteriana, exposición prolongada a agentes químicos, tales como sílice, o reacciones autoinmunes, tales como la artritis reumatoide.

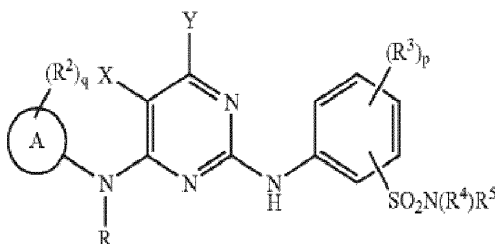
Las células del sistema inmunitario usan una cascada de señales para montar una respuesta creciente a una lesión real o percibida. La respuesta inflamatoria se vuelve patógena cuando se invoca de manera inadecuada la cascada de señales. Por ejemplo, las enfermedades autoinmunitarias son la consecuencia de que el sistema inmunitario monte una respuesta contra antígenos que son intrínsecos. Muchos agentes antiinflamatorios actúan inhibiendo la cascada de señales, tal como bloqueando los efectores intracelulares o intercelulares. Los glucocorticoides, por ejemplo, imitan al inmunosupresor natural, cortisol, bloqueando genes al nivel de transcripción, y los inhibidores de ciclooxigenasa son moléculas pequeñas que se unen a e inhiben una enzima que procesa una molécula de señalización intermedia en las células.

El documento US 2007/293494 A1 (Djung et al.; 20 de diciembre de 2007) describe determinados compuestos de la siguiente fórmula, que supuestamente inhiben a la proteína cinasa C-alfa (PKC- α), y por lo tanto, son supuestamente útiles para mejorar el ciclo de calcio intracelular del miocardio, mejorando el rendimiento de la contracción y relajación del miocardio, y por lo tanto frenan el progreso de la insuficiencia cardíaca. Párrafo [0428] En las páginas 27-28 del mismo describe la preparación de N²-(3-clorofenil)-N⁴-(8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-pirimidin-2,4-diamina.



El documento US 2007/203161 A1 (Argade et al.; 30 de agosto de 2007) describe determinados compuestos de la siguiente fórmula, que son útiles en el tratamiento de afecciones en las que es terapéuticamente útil la modulación

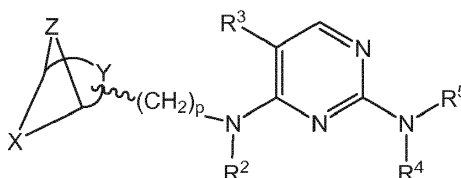
de la vía de JAK o la inhibición de JAK cinasas, particularmente de JAK3. Los ejemplos de dichas afecciones incluyen enfermedad autoinmunitaria mediada por células T, rechazo de trasplante de aloinjerto, y reacción de hipersensibilidad de tipo IV.



"El anillo A" se define en el mismo como "seleccionado entre el grupo que consiste en arilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalqueno, cicloalqueno y heterocíclico, en el que el anillo A no es indolilo o bencimidazolilo" (véase, por ejemplo, párrafo [0019] del mismo). "Heterocíclico" se define en el mismo como "un grupo saturado o insaturado que tiene un solo anillo o múltiples anillos condensados, incluyendo sistemas de anillo condensados, puenteados o espiro, y que tienen de 3 a 15 átomos de anillo, incluyendo de 1 a 4 heteroátomos" (véase, por ejemplo, párrafo [0121] del mismo).

Sumario de la invención

Un primer aspecto de la invención es un compuesto de acuerdo con la fórmula:



en la que:

X representa $(CH_2)_m$, en el que m es un número entero de 1 a 4, y uno o más CH_2 están opcionalmente reemplazados por O, S o $N(R^{01})$, en el que R^{01} representa H, alquilo C_1-C_7 o cicloalquilo C_3-C_8 ;

Y representa $(CH_2)_n$, en el que n es un número entero de 2 a 5, y uno o más CH_2 están opcionalmente reemplazados por O, S o $N(R^{02})$, en el que R^{02} representa H, alquilo C_1-C_7 o cicloalquilo C_3-C_8 ;

Z representa $N(R^1)$, O o S, en el que R^1 representa H, alquilo C_1-C_7 o cicloalquilo C_3-C_8 ;

~~~~~ representa un enlace que tiene una configuración endo, una configuración exo, o una mezcla de las mismas;

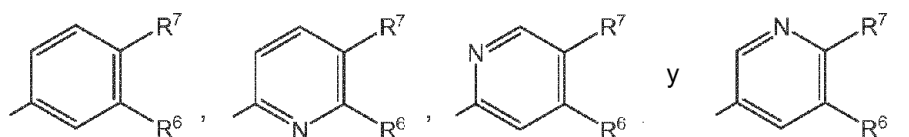
p es 0 o 1;

$R^2$  representa H, alquilo  $C_1-C_7$  o alcanoilo  $C_2-C_8$ ;

$R^3$  representa F;

$R^4$  representa H, alquilo  $C_1-C_7$  o alcanoilo  $C_2-C_8$ ; y

$R^5$  representa una de las siguientes fórmulas:



en las que

$R^6$  representa halógeno, ciano, alquilo  $C_1-C_7$ , haloalquilo  $C_1-C_7$ , alcoxi  $C_1-C_7$  o haloalcoxi  $C_1-C_7$ ; y

$R^7$  representa H, alquilo  $C_1-C_7$ , haloalquilo  $C_1-C_7$ , alcoxi  $C_1-C_7$ , haloalcoxi  $C_1-C_7$ , cicloalquilo  $C_3-C_8$ ,  $-SO_2$ -cicloalquilo  $C_3-C_8$ , cicloalquil  $C_3-C_8-SO_2-R^8$ , cicloalquilo  $C_3-C_8$ ,  $-SO_2$ -cicloalqueno  $C_3-C_8$ , cicloalqueno  $C_3-C_8-SO_2-R^8$ , arilo,  $-SO_2$ -arilo, aril- $SO_2-R^8$ , un grupo heterocíclico, un grupo  $-SO_2$ -heterocíclico, un grupo heterocíclico- $SO_2-R^8$ , o  $-SO_2-NR^9R^{10}$ , en el que cada uno de  $R^8$  y  $R^9$  representa independientemente alquilo  $C_1-C_7$  o cicloalquilo  $C_3-C_8$ , y  $R^{10}$  representa H, alquilo  $C_1-C_7$  o cicloalquilo  $C_3-C_8$ ; o

$R^6$  y  $R^7$  se combinan para formar un anillo junto con los átomos de carbono a los que están enlazados;

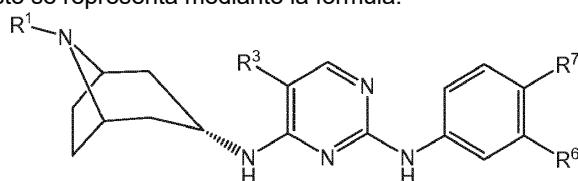
en el que "cicloalquilo" indica un alquilo monocíclico o bicíclico; y

en el que "cicloalqueno" indica un alqueno monocíclico o bicíclico.

En una realización, el grupo heterocíclico abarcado por  $R^7$ :

- (a) es aromático, alifático o es insaturado, espiro, condensado o puentado;
- (b) tiene de 3 a 14 átomos de anillo de carbono, al menos uno de los cuales está reemplazado por O, S o N( $R^{03}$ ), en el que  $R^{03}$  representa H, alquilo  $C_1-C_7$  o cicloalquilo  $C_3-C_8$ ;
- (c) tiene de 1 a 3 anillos; y/o
- (d) se selecciona entre el grupo que consiste en aziridinilo, oxiranilo, tiiranilo, azetidínilo, oxetanilo, tietanilo, pirrolidinilo, tetrahydrofurilo, tetrahydrotienilo, piperidilo, tetrahydropiranilo, tetrahydrotiopiranilo, tetrahydropiridilo, tetrahydroquinolilo, tetrahydroisoquinolilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piperazinilo, dioxolanilo, imidazolidinilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, tiazolidinilo, pirazolidinilo, 2H-pirrolilo, pirrolinilo, imidazolinilo, pirazolinilo, dihydrofurilo, dihydrotienilo, dihydropiranilo, dihydrotiopiranilo, dihydropiridilo, dihydroquinolilo, dihydroisoquinolilo, indolinilo, isoindolinilo, furilo, furazanilo, piranilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, benzopiranilo, benzofuranilo, indolilo, y quinolinilo.

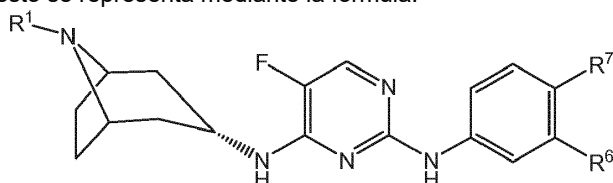
En una realización, el compuesto se representa mediante la fórmula:



En una realización,  $R^6$  representa halógeno o haloalquilo  $C_1-C_7$ .

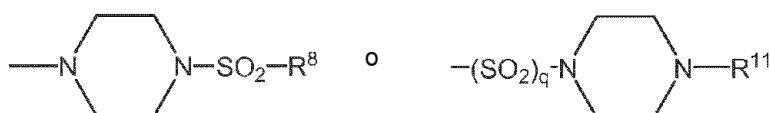
En una realización,  $R^6$  representa Cl o  $CF_3$ .

En una realización, el compuesto se representa mediante la fórmula:



En una realización,  $R^6$  representa  $CF_3$ .

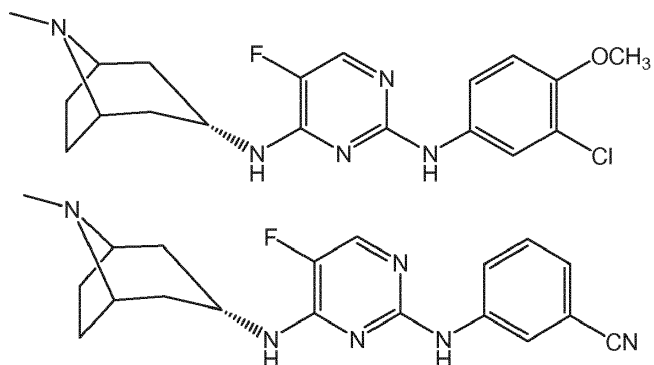
En una realización,  $R^7$  representa la siguiente fórmula: H, alcoxi  $C_1-C_7$ ,

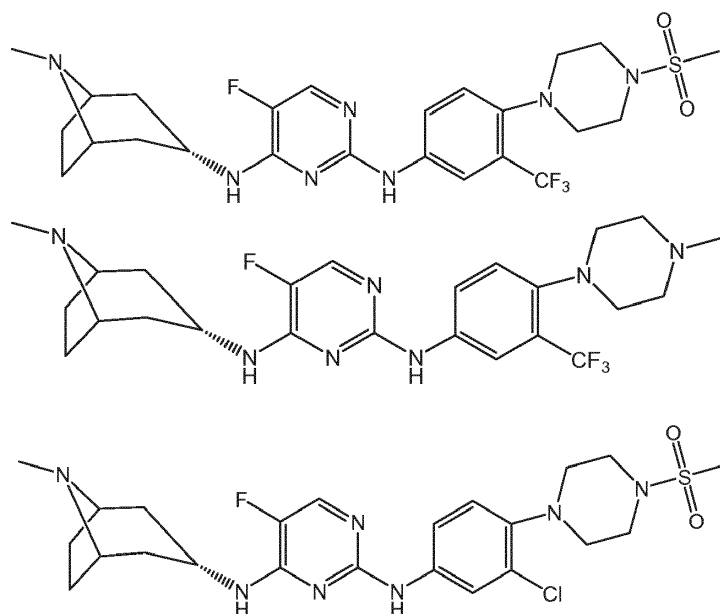


en la que q representa 0 o 1, y  $R^{11}$  representa H o alquilo  $C_1-C_7$ .

En una realización,  $R^8$  representa metilo o ciclopropilo.

En una realización, el compuesto se representa mediante una de las siguientes fórmulas:



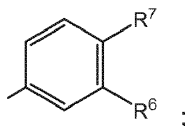


y

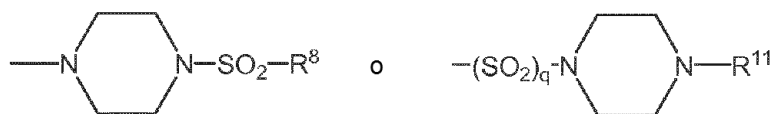
5

En una realización, el compuesto tiene una configuración endo, en las que:

- X representa (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>;
- Y representa (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>;
- Z representa N(R<sup>1</sup>);
- R<sup>1</sup> representa H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> o cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>;
- p es 0;
- R<sup>2</sup> y R<sup>4</sup> son H;
- R<sup>3</sup> representa F;
- R<sup>5</sup> representa la fórmula:



- R<sup>6</sup> representa Cl, CN, CF<sub>3</sub>, u OCHF<sub>2</sub>;
- R<sup>7</sup> representa:
- H, OCH<sub>3</sub>,



- q representa 0 o 1; y
- R<sup>11</sup> representa H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>.

Un segundo aspecto de la invención es una composición farmacéutica que comprende uno o más compuestos del primer aspecto y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Un tercer aspecto de la invención es un compuesto del primer aspecto para su uso en el tratamiento de un ser humano o un animal.

Un cuarto aspecto de la invención es un compuesto del primer aspecto para su uso en el tratamiento de un trastorno inflamatorio, psoriasis, enfermedad de Crohn, o artrosis.

Un quinto aspecto de la invención es el uso de un compuesto del primer aspecto en la preparación de un medicamento para tratar un trastorno inflamatorio, psoriasis, enfermedad de Crohn, o artrosis.

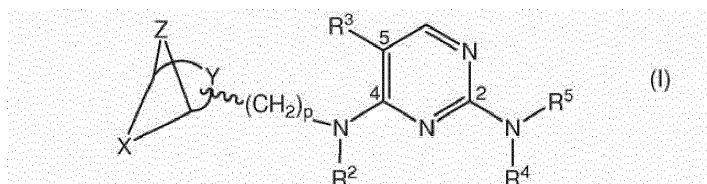
## Descripción detallada

En el presente documento se describen compuestos de 2,4-pirimidindiamina. También se describen métodos para preparar los compuestos, y los métodos para tratar trastornos inflamatorios. Además se describen métodos para

Como se usa en el presente documento, las formas del singular "un", "una", y "el" o "la" incluyen referencia en plural a menos que el contexto dicte claramente lo contrario. Además se hace constar que las reivindicaciones pueden redactarse para que excluyan un elemento opcional. Como tal, esta afirmación pretende servir como antecedente para el uso de una terminología excluyente, tal como "únicamente", "solo" y similares en conexión con la cita de los elementos reivindicados, o el uso de una limitación "negativa".

En los casos donde se proporciona un intervalo de valores, se entiende que está abarcado cada valor intermedio, hasta la décima de la unidad del límite inferior a menos que el contexto indique claramente lo contrario, entre el límite superior e inferior de ese intervalo y cualquier otro valor indicado o intermedio dentro de dicho intervalo. Los límites superiores e inferiores de estos intervalos más pequeños pueden incluirse independientemente en los intervalos más pequeños, y también están abarcados, salvo cualquier límite excluido específicamente en el intervalo indicado. En los casos donde el intervalo indicado incluya uno o ambos límites, también se incluyen intervalos que excluyen uno cualquiera o ambos de los límites incluidos.

En el presente documento se describen compuestos de 2,4-pirimidindiamina representados por la siguiente fórmula (I):



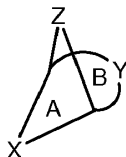
En la fórmula (I), X representa  $(CH_2)_m$ , en el que m es un número entero de 1 a 4, y en las que uno o más  $CH_2$  están opcionalmente reemplazados por O, S o  $N(R^{01})$ , en el que  $R^{01}$  representa H, alquilo  $C_1-C_7$  o cicloalquilo  $C_3-C_8$ . En una realización, m es 2. En una realización adicional, X representa  $(CH_2)_2$ . El término "alquilo", como se usa en el presente documento, indica alquilos tanto de cadena lineal como ramificada. Los ejemplos específicos de alquilos  $C_1-C_7$  incluyen, pero sin limitación, metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo y heptilo y sus isómeros de cadena ramificada, por ejemplo, isopropilo, isobutilo, sec-butilo, *tert*-butilo, etc. El término "cicloalquilo", como se usa en el presente documento, indica alquilos tanto monocíclicos como bicíclicos. Los ejemplos específicos de cicloalquilo  $C_3-C_8$  incluyen, pero sin limitación, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo, sus isómeros sustituidos, por ejemplo, metil ciclopentilo, metil ciclohexilo, y sus isómeros bicíclicos, por ejemplo, espiro[3,4]octilo y espiro[3,3]heptilo, y similares.

Y representa  $(CH_2)_n$ , en el que n es un número entero de 2 a 5, y en las que uno o más  $CH_2$  están opcionalmente reemplazados por O, S o  $N(R^{02})$ , en el que  $R^{02}$  representa H, alquilo  $C_1-C_7$  o cicloalquilo  $C_3-C_8$ . En una realización, n es 3. En una realización adicional, Y representa  $(CH_2)_3$ .

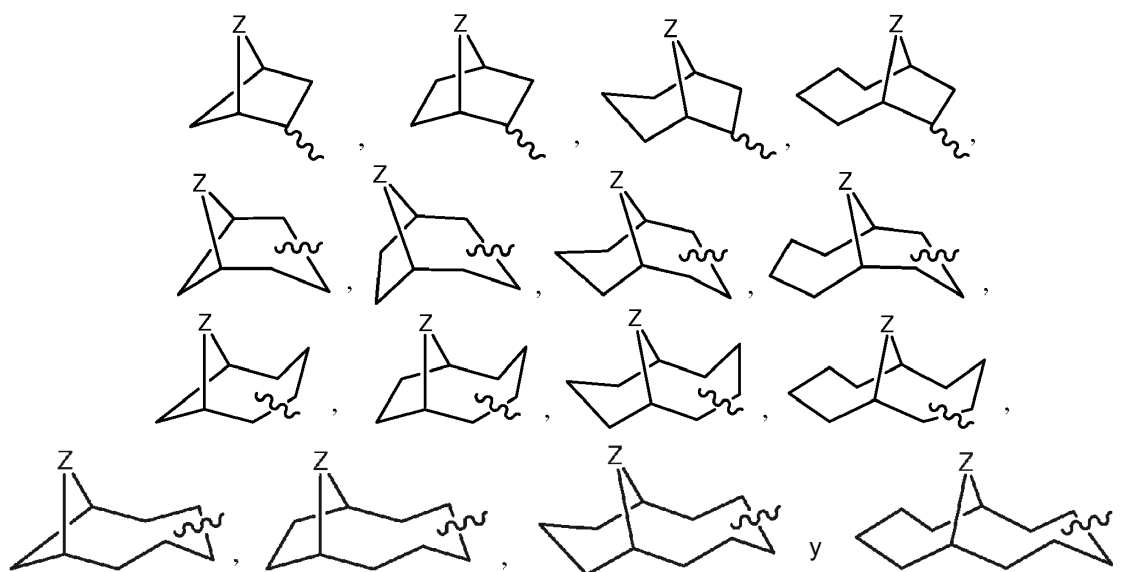
Z representa un heteroátomo, tal como  $N(R^1)$ , O y S, en el que  $R^1$  representa H, alquilo  $C_1-C_7$  o cicloalquilo  $C_3-C_8$ .

En una realización,  $R^1$  representa alquilo  $C_1-C_7$ , tal como  $CH_3$ . En una realización adicional, Z representa  $N(\text{alquilo } C_1-C_7)$ , tal como  $N(CH_3)$ .

Los ejemplos específicos de estructuras bicíclicas adecuadas representadas por



incluyen, pero sin limitación, las siguientes:



5 en las que cualquiera de los átomos del anillo y átomos de cabeza de puente están opcionalmente reemplazados por O, S o N(R<sup>0</sup>), en el que R<sup>0</sup> representa H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> o cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, y en las que puede estar unido a cualquier átomo de anillo en el anillo B, excepto el átomo representado por Z. En una realización, está unido a un átomo de anillo de carbono.

10 Un experto en la materia apreciará que muchos de los compuestos, así como las diversas especies de compuestos descritas y/o ilustradas específicamente en el presente documento, pueden mostrar tautomerismo, isomerismo conformational, isomerismo geométrico y/o isomerismo óptico. El término "tautómero" se refiere a formas alternativas de una molécula que se diferencian únicamente en el enlace electrónico de átomos y/o la posición de un protón, tal como tautómeros enol-ceto e imina-enamina, o las formas tautoméricas de grupos heteroarilo que contienen una disposición de átomo de anillo -N=C(H)-NH-, tales como pirazoles, imidazoles, bencimidazoles, triazoles, y tetrazoles. Una persona con una habilidad habitual de la técnica reconocería que son posibles otras disposiciones de átomo de anillo tautoméricas. Por ejemplo, los compuestos desvelados pueden incluir un elemento estereogénico, tal como uno o más centro quirales y/o dobles enlaces, y por consiguiente, pueden existir como estereoisómeros, tales como isómeros cis-trans, isómeros E y Z, enantiómeros y diastereómeros y mezclas de los mismos, incluyendo mezclas racémicas y ópticamente activas. El término "estereoisómero" se refiere a moléculas isoméricas cuya conectividad atómica es igual, pero cuya disposición atómica en el espacio es diferente. El término "enantiómeros" se refiere a compuestos que son estereoisómeros, que son imágenes especulares completas no superponibles el uno del otro. El término "diastereómeros" se refiere a un par de estereoisómeros que no son imágenes especulares el uno del otro y uno o más centros estereogénicos se diferencian entre los dos estereoisómeros, o uno o más centro quirales tienen configuraciones opuestas entre los dos estereoisómeros. El término "racémico" se refiere a una mezcla de moles iguales de un isómero ópticamente activo y su enantiómero.

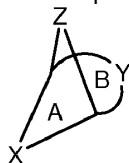
En determinadas realizaciones, los compuestos de 2,4-pirimidindiamina desvelados están en forma de sales farmacéuticamente aceptables. En general, las sales farmacéuticamente aceptables son aquellas que conservan sustancialmente una o más de las actividades farmacológicas deseadas del compuesto precursor y que son adecuadas para administración a un sujeto. Los ejemplos de los compuestos desvelados en el presente documento incluyen al menos un grupo amino básico. Por tanto, las sales farmacéuticamente aceptables de tales compuestos incluyen sales de adición de ácidos formadas con ácidos inorgánicos o ácidos orgánicos. Los ácidos inorgánicos adecuados para formar sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables con los presentes compuestos incluyen, a modo de ejemplo, ácidos hidrácidos (ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico), ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, y similares. Los ácidos orgánicos adecuados para formar sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables incluyen, sin limitación, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido propiónico, ácido hexanoico, ácido ciclopentanopropiónico, ácido glicólico, ácido oxálico, ácido pirúvico, ácido láctico, ácido malónico, ácido succínico, ácido málico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido palmítico, ácido benzoico, ácido 3-(4-hidroxibenzoil)benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácidos alquilsulfónicos (tales como, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 1,2-etanodisulfónico, ácido 2-hidroxietanosulfónico), ácidos arilsulfónicos (tales como ácido bencenosulfónico, ácido 4-clorobencenosulfónico, ácido 2-naftalenosulfónico, ácido 4-toluenosulfónico, ácido alcanforsulfónico), ácido 3-fenilpropiónico, ácido trimetilacético, ácido terc-butilacético, ácido laurilsulfúrico, ácido glucónico, ácido glutámico, ácido hidroxinaftoico, ácido salicílico, ácido esteárico, ácido mucónico, y similares.

En la fórmula (I),



- 5 cuando se está unido a un elemento estereogénico, tal como un centro quiral o un doble enlace, indica que el enlace puede estar unido en cualquier configuración. En referencia continua a la fórmula (I), cuando está unido a la

estructura bicíclica

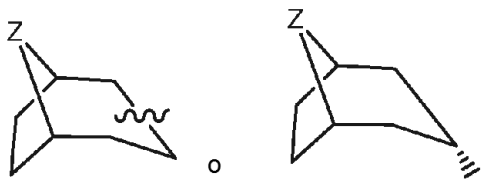


representa un enlace de cualquier relación o estereoquímica absoluta

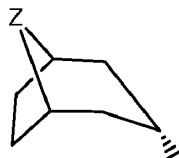
- 10 posible. Los compuestos descritos en el presente documento que tienen tales sistemas bicíclicos pueden tener sustituyentes unidos en una configuración endo, una configuración exo, o ambas. El descriptor estereoquímico "endo" se refiere a un sustituyente de puente que señala hacia el mayor de los dos puentes restantes. Si el sustituyente señala hacia el puente más pequeño restante, se hace referencia a este como un sustituyente "exo". En compuestos que tienen un centro quiral, el símbolo se usa para indicar que el centro químico puede tener la configuración, R o S, o ambas.

En determinadas realizaciones, la estructura bicíclica anterior tiene la fórmula:

15



La estructura



20

tiene la configuración endo. Como se ha indicado anteriormente, los compuestos desvelados en el presente documento pueden existir en varias formas tautoméricas. Por ejemplo, los compuestos de cetona pueden existir en la forma enol, la forma ceto y mezclas de las mismas. Como los diversos nombres de compuesto, fórmulas y representaciones de compuesto dentro de la memoria descriptiva y las reivindicaciones pueden representar únicamente una de las formas tautoméricas, isoméricas conformacionales, isoméricas ópticas o isoméricas geométricas posibles, debe entenderse que también se pretenden formas tautoméricas, isoméricas conformacionales, isoméricas ópticas y/o isoméricas geométricas de los compuestos desvelados, así como mezclas de estas diversas formas isoméricas diferentes.

- 30 En la fórmula (I), p es 0 o 1.

En la fórmula (I),  $R^2$  representa H, alquilo  $C_1-C_7$  o alcanóilo  $C_2-C_8$ .  $R^4$  representa H, alquilo  $C_1-C_7$  o alcanóilo  $C_2-C_8$ . En una realización,  $R^2$  y  $R^4$  son H.

- 35 En la fórmula (I),  $R^3$  representa H, halógeno, ciano, nitro, (alcoxi  $C_1-C_7$ )carbonilo, alquilo  $C_1-C_7$ , haloalquilo  $C_1-C_7$ , alcoxi  $C_1-C_7$  o haloalcoxi  $C_1-C_7$ . El término "alcoxi", como se usa en el presente documento, indica grupos que tienen alquilo de cadena lineal o ramificada. Los ejemplos específicos de alcoxi  $C_1-C_7$  incluyen metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, pentiloxi, hexiloxi y heptiloxi, y sus isómeros de cadena ramificada, por ejemplo, isopropoxi, isobutoxi, sec-butiloxi, terc-butiloxi, etc. El término "halo-", como se usa en el presente documento, indica halógenos, incluyendo fluoro-, cloro-, bromo- y yodo-, y, por ejemplo, fluoro- y cloro-. El haloalquilo y haloalcoxi pueden tener uno o más sustituyentes de halógeno en cualquier posición o posiciones disponibles en la cadena de alquilo.

- 45 Los ejemplos específicos de haloalquilo adecuados incluyen, pero sin limitación, clorometilo, diclorometilo, triclorometilo, bromometilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, 1-fluoroetilo, 1-cloroetilo, 2-cloroetilo, 2,2,2-tricloroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 1,2-dicloroetilo, 1-cloropropilo, 3-cloropropilo, 1-clorobutilo, 1-cloropentilo, 1-clorohexilo, 4-clorohexilo, 4-clorobutilo y similares.

Los ejemplos específicos de haloalcoxi adecuados incluyen, pero sin limitación, clorometoxi, diclorometoxi, triclorometoxi, bromometoxi, fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, 1-fluoroetoxi, 1-cloroetoxi, 2-cloroetoxi, 2,2,2-tricloroetoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, 1,2-dicloroetoxi, 1-cloropropoxi, 3-cloropropoxi, 1-clorobutoxi, 1-cloropentiloxi, 1-clorohexiloxi, 4-clorohexiloxi, 4-clorobutoxi y similares.

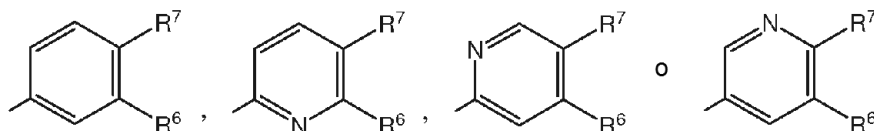
En una realización, haloalquilo  $C_1-C_7$  es  $CHF_2$  o  $CF_3$ . En una realización adicional,  $R^3$  representa F,  $CF_3$ , CN,  $NO_2$  o  $COOCH_2CH_3$ . En otra realización,  $R^3$  representa F.

En la fórmula (I),  $R^5$  representa heteroarilo o arilo sustituido. El término "sustituido" o "sustituyente", como se usa en el presente documento, indica un átomo o grupo de átomos enlazados que reemplazan a un átomo de hidrógeno en una molécula precursora. En una realización, el arilo o heteroarilo abarcado por  $R^5$  tiene de 6 a 14 átomos de anillo. El término "arilo", como se usa en el presente documento, indica sistemas aromáticos monocíclicos y policíclicos. En una realización, el arilo abarcado por  $R^5$  representa fenilo sustituido o naftilo. El término "heteroarilo", como se usa en el presente documento, indica sistemas aromáticos monocíclicos y policíclicos que tienen uno o más, y, por ejemplo, hasta 5, heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en O, S y N. En una realización, el heteroarilo contiene uno o dos O, S o N( $R^{03}$ ), en el que  $R^{03}$  representa H, alquilo  $C_1-C_7$  o cicloalquilo  $C_3-C_8$ . Los ejemplos específicos de heteroarilos adecuados incluyen, pero sin limitación, tienilo, furilo, furazanilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, benzofuranilo, isobenzofuranilo, indolizínilo, indolilo, isoindolilo, 1H-indazolilo, purínilo, quinolilo, isoquinolilo, ftalazinilo, naftiridinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, cinolinilo, pteridinilo, y similares.

Cuando  $R^5$  representa heteroarilo sustituido, el heteroarilo puede estar conectado al átomo de N2 a través de cualquier átomo en el anillo del mismo, y, por ejemplo, a través de un átomo de carbono.

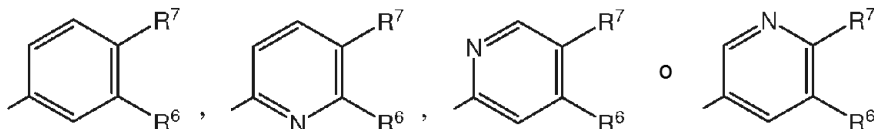
En una realización, el arilo sustituido o heteroarilo abarcados por  $R^5$  están disustituídos. En una realización adicional, la disustitución sucede en las posiciones que son meta y para con respecto a la posición a través de la cual está conectado el arilo o heteroarilo al átomo de N. En otra realización,  $R^5$  representa heteroarilo o arilo sustituido que tiene 6 átomos de anillo.

En una realización adicional,  $R^5$  representa la siguiente fórmula:



en la que cada uno de  $R^6$   $R^7$  representa independientemente H, halógeno, ciano, alquilo  $C_1-C_7$ , haloalquilo  $C_1-C_7$ , alcoxi  $C_1-C_7$ , haloalcoxi  $C_1-C_7$ , cicloalquilo  $C_3-C_8$ ,  $-SO_2$ -cicloalquilo  $C_3-C_8$ , cicloalquil  $C_3-C_8-SO_2-R^8$ , cicloalquilo  $C_3-C_8$ ,  $-SO_2$ -cicloalquenil  $C_3-C_8$ , cicloalquenil  $C_3-C_8-SO_2-R^8$ , arilo,  $-SO_2$ -arilo, aril- $SO_2-R^8$ , un grupo heterocíclico, un grupo  $-SO_2$ -heterocíclico, un grupo heterocíclico- $SO_2-R$ , o  $-SO_2-NR^9R^{10}$ ; o  $R^6$  y  $R^7$  se combinan para formar un anillo junto con los átomos de carbono a los que están enlazados. Cada uno de  $R^8$  y  $R^9$  representa independientemente alquilo  $C_1-C_7$  o cicloalquilo  $C_3-C_8$ , y  $R^{10}$  representa H, alquilo  $C_1-C_7$  o cicloalquilo  $C_3-C_8$ .

En una realización adicional,  $R^5$  representa la siguiente fórmula:



en la que  $R^6$  representa halógeno, ciano, alquilo  $C_1-C_7$ , haloalquilo  $C_1-C_7$ , alcoxi  $C_1-C_7$  o haloalcoxi  $C_1-C_7$ ; y  $R^7$  representa H, alquilo  $C_1-C_7$ , haloalquilo  $C_1-C_7$ , alcoxi  $C_1-C_7$ , haloalcoxi  $C_1-C_7$ , cicloalquilo  $C_3-C_8$ ,  $-SO_2$ -cicloalquilo  $C_3-C_8$ , cicloalquil  $C_3-C_8-SO_2-R^8$ , cicloalquilo  $C_3-C_8$ ,  $-SO_2$ -cicloalquenil  $C_3-C_8$ , cicloalquenil  $C_3-C_8-SO_2-R^8$ , arilo,  $-SO_2$ -arilo, aril- $SO_2-R^8$ , un grupo heterocíclico, un grupo  $-SO_2$ -heterocíclico, un grupo heterocíclico- $SO_2-R$ , o  $-SO_2-NR^9R^{10}$ . Cada uno de  $R^8$  y  $R^9$  representa independientemente alquilo  $C_1-C_7$  o cicloalquilo  $C_3-C_8$ , y  $R^{10}$  representa H, alquilo  $C_1-C_7$  o cicloalquilo  $C_3-C_8$ .

En una realización,  $R^6$  representa Cl, CN,  $CF_3$  u  $OCHF_2$ ,

El término "cicloalquénilo", como se usa en el presente documento, indica alquénilos tanto monocíclicos como bicíclicos. Los ejemplos específicos de cicloalquénilos C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> incluyen, pero sin limitación, ciclopropenilo, ciclobutenilo, ciclopentenilo, ciclopentadienilo, ciclohexenilo, ciclohexadienilo, cicloheptenilo, cicloheptadienilo, cicloheptatrienilo, ciclooctenilo, ciclooctadienilo, ciclooctatrienilo y sus derivados sustituidos, por ejemplo, metil ciclobutenilo, metil ciclopentenilo, metil ciclohexenilo, y similares, y sus isómeros bicíclicos.

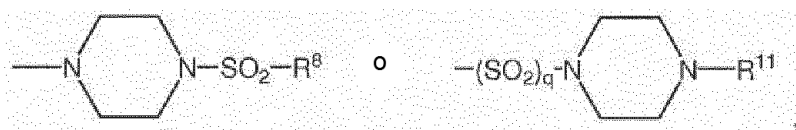
La expresión "grupo heterocíclico", como se usa en el presente documento, indica grupos aromáticos, alifáticos e insaturados, mono y policíclicos, que tienen uno o más heteroátomos. El grupo policíclico puede contener dos o más anillos espiro, condensados o puenteados.

En una realización, el grupo heterocíclico tiene de 1 a 3 anillos. En otra realización, el grupo heterocíclico tiene de 3 a 14 átomos de anillo de carbono, al menos uno de los cuales está reemplazado por un heteroátomo, tal como O, S o N(R<sup>03</sup>), en el que R<sup>03</sup> representa H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> o cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>,

El grupo heterocíclico puede estar unido a través de cualquier átomo del anillo del mismo. En una realización, R<sup>7</sup> representa un grupo heterocíclico que está unido a través de un átomo de N del anillo.

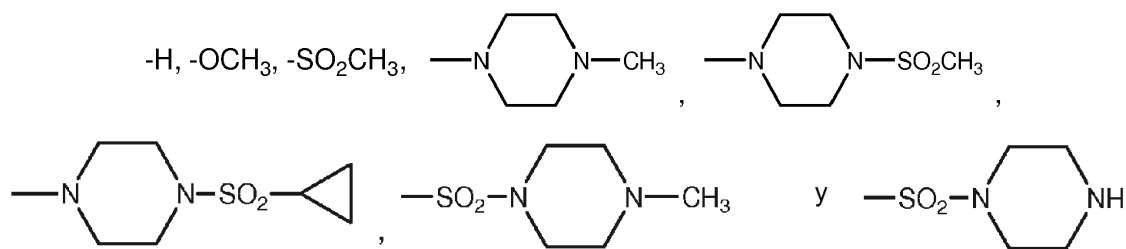
Los ejemplos específicos de grupos heterocíclicos adecuados incluyen, pero sin limitación, aziridinilo, oxiranilo, tiiranilo, azetidínilo, oxetanilo, tetanilo, pirrolidinilo, tetrahidrofurilo, tetrahidrotienilo, piperidilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, tetrahidropiridilo, tetrahydroquinolilo, tetrahydroisoquinolilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piperazinilo, dioxolanilo, imidazolidinilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, tiazolidinilo, pirazolidinilo, 2H-pirrolilo, pirrolinilo, imidazolinilo, pirazolinilo, dihidrofurilo, dihidrotienilo, dihidropiranilo, dihidropiridilo, dihidroquinolilo, dihidroisoquinolilo, indolinilo, isoindalinilo, furilo, furazanilo, piranilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, benzopiranilo, benzofuranilo, indolilo, quinolinilo y similares. En estos grupos, la unión puede suceder en un heteroátomo del anillo o un átomo de carbono del anillo del mismo.

En una realización, R<sup>7</sup> tiene la siguiente fórmula:

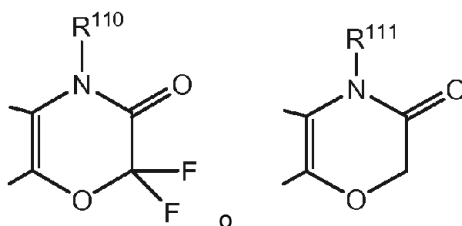


en la que q representa 0 o 1, y R<sup>11</sup> representa H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>. En una realización adicional, R<sup>8</sup> representa metilo.

En otra realización, R<sup>7</sup> representa una de las siguientes fórmulas:

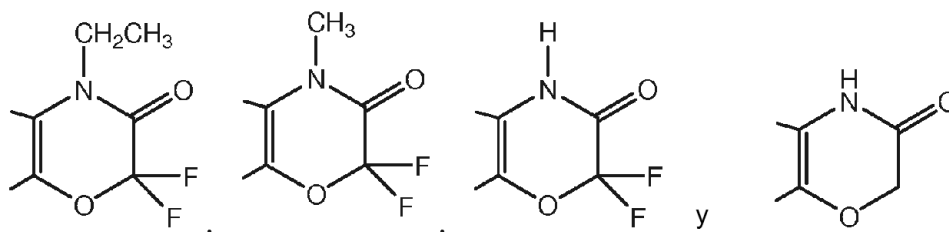


Como alternativa, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> pueden combinarse para formar un anillo heterocíclico, junto con los átomos de carbono a los que están enlazados. Por ejemplo, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> pueden combinarse para formar uno de los siguientes anillos, junto con los átomos de carbono a los que están enlazados:

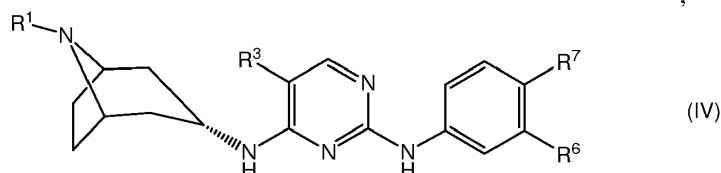
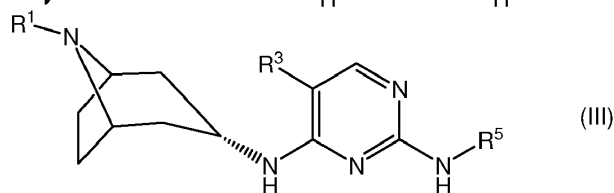
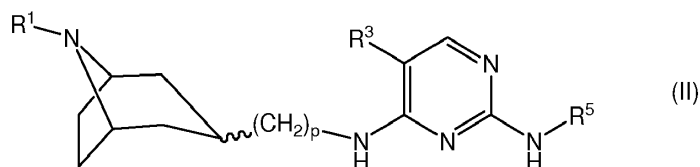


$R^{110}$  es H, alquilo  $C_1-C_7$  o alcanóilo  $C_2-C_8$ .  $R^{111}$  es H, alquilo  $C_1-C_7$  o alcanóilo  $C_2-C_8$ . En determinadas realizaciones,  $R^{110}$  es H o alquilo  $C_1-C_7$ . En determinadas realizaciones,  $R^{111}$  es H o alquilo  $C_1-C_7$ .

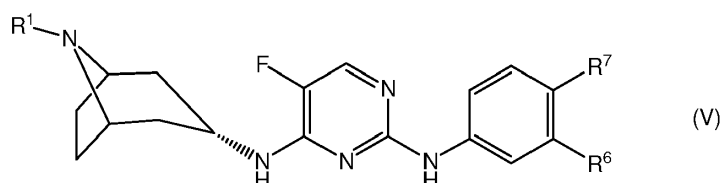
- 5 Como alternativa,  $R^6$  y  $R^7$  pueden combinarse para formar un anillo heterocíclico, junto con los átomos de carbono a los que están enlazados. Por ejemplo,  $R^6$  y  $R^7$  pueden combinarse para formar uno de los siguientes anillos, junto con los átomos de carbono a los que están enlazados:



- 10 En una realización, el compuesto de 2,4-pirimidindiamina tiene una de las siguientes fórmulas (II) a (V):

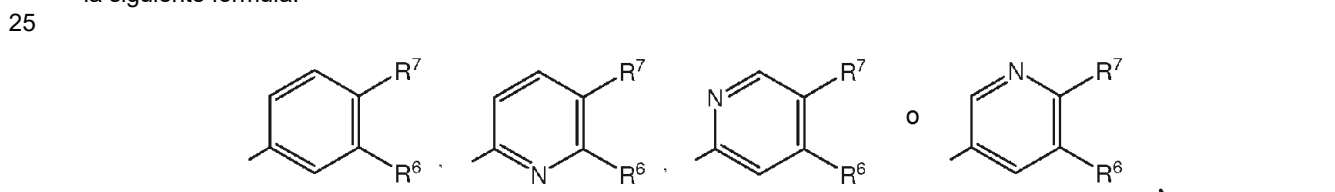


- 15 y



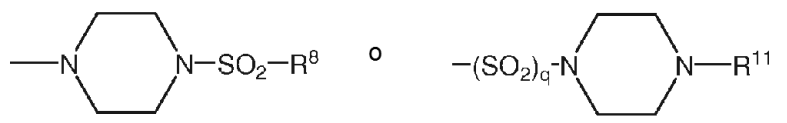
$R^1$ ,  $R^3$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  y  $p$  en las fórmulas anteriores (II) a (V) tienen los mismos significados que se han definido con respecto a la fórmula (I). En una realización,  $R^6$  representa halógeno o haloalquilo  $C_1-C_7$ , y, por ejemplo, Cl o  $CF_3$ .

- 20 En una realización, el compuesto tiene la fórmula (I) que tiene una configuración endo, en la que X representa  $(CH_2)_2$ , Y representa  $(CH_2)_3$ , Z representa  $N(R^1)$ , en el que  $R^1$  representa H, alquilo  $C_1-C_7$  o cicloalquilo  $C_3-C_8$ ,  $p$  es 0 o 1,  $R^2$  y  $R^4$  son H,  $R^3$  representa halógeno, ciano, nitro, (alcoxi  $C_1-C_7$ )carbonilo, o haloalquilo  $C_1-C_7$ ,  $R^5$  representa la siguiente fórmula:



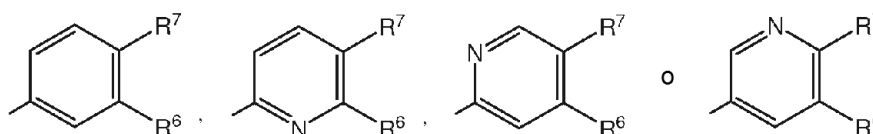
- 30  $R^6$  representa halógeno, ciano, haloalquilo  $C_1-C_7$ , o haloalcoxi  $C_1-C_7$ , y  $R^7$  representa H, alcoxi  $C_1-C_7$ , un grupo heterocíclico, un grupo  $-SO_2$ -heterocíclico, o un grupo heterocíclico- $SO_2-R^8$ , en el que  $R^8$  representa alquilo  $C_1-C_7$  o cicloalquilo  $C_3-C_8$ . En una realización adicional,  $R^3$  representa F. En otra realización adicional,  $R^6$  representa Cl, CN,

CF<sub>3</sub>, u OCHF<sub>2</sub>. En otra realización adicional, R<sup>7</sup> representa: H, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>,

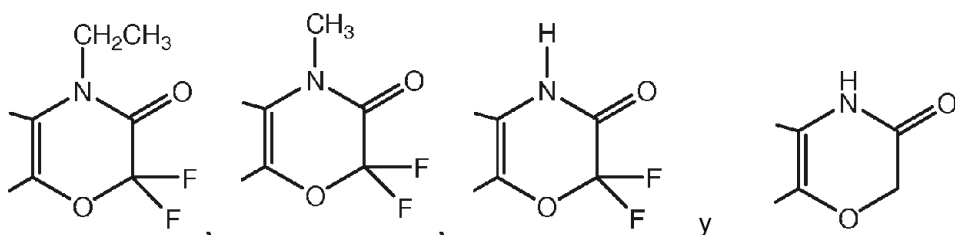


5 en la que q representa 0 o 1, y R<sup>11</sup> representa H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>.

En otra realización, el compuesto tiene la fórmula (I) que tiene una configuración endo, en la que X representa (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>, Y representa (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>, Z representa N(R<sup>1</sup>), en el que R<sup>1</sup> representa H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> o cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, p es 0 o 1, R<sup>2</sup> y R<sup>4</sup> son H, R<sup>3</sup> representa halógeno, ciano, nitro, (alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)carbonilo, o haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>, R<sup>5</sup> representa la siguiente fórmula:

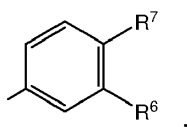


R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> se combinan para formar uno de los siguientes anillos, junto con los átomos de carbono a los que están enlazados:

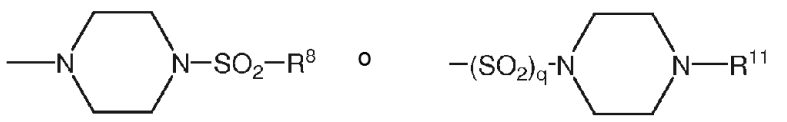


En una realización adicional, R<sup>3</sup> representa F.

20 En otra realización, el compuesto tiene la fórmula (I) que tiene una configuración endo, en la que X representa (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>, Y representa (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>, Z representa N(R<sup>1</sup>), en el que R<sup>1</sup> representa H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> o cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, p es 0, R<sup>2</sup> y R<sup>4</sup> son H, R<sup>3</sup> representa F, CF<sub>3</sub>, CN, NO<sub>2</sub> u COOCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, R<sup>5</sup> representa la fórmula

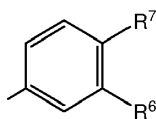


25 R<sup>6</sup> representa Cl, CN, CF<sub>3</sub>, u OCHF<sub>2</sub>, y R<sup>7</sup> representa: H, OCH<sub>3</sub>,

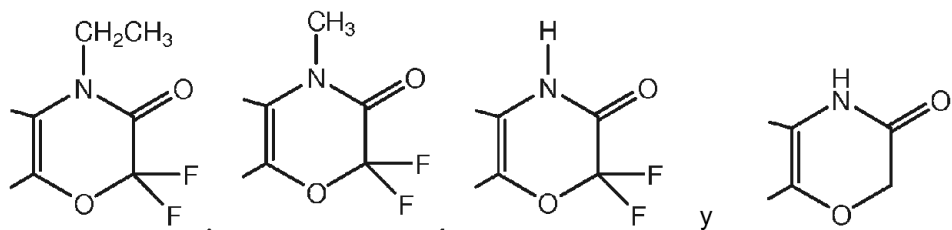


30 en la que q representa 0 o 1, y R<sup>11</sup> representa H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>. En una realización adicional, R<sup>3</sup> representa F.

En otra realización, el compuesto tiene la fórmula (I) que tiene una configuración endo, en la que X representa ((CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>, Y representa (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>, Z representa N(R<sup>1</sup>), en el que R<sup>1</sup> representa H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> o cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, p es 0, R<sup>2</sup> y R<sup>4</sup> son H, R<sup>3</sup> representa F, CF<sub>3</sub>, CN, NO<sub>2</sub> u COOCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, R<sup>5</sup> representa la fórmula

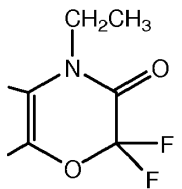


$R^6$  y  $R^7$  se combinan para formar uno de los siguientes anillos, junto con los átomos de carbono a los que están enlazados:



5

En una realización adicional,  $R^3$  representa F. En otra realización adicional,  $R^6$  y  $R^7$  se combinan para formar, junto con los átomos de carbono a los que están enlazados,

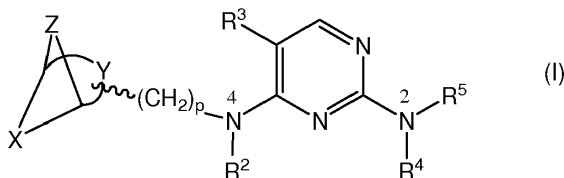


10

Los compuestos desvelados se describen adicionalmente en las siguientes realizaciones no limitantes.

Realización 1: Un compuesto de acuerdo con la siguiente fórmula (I):

15



en la que

20 X representa  $(CH_2)_m$ , en el que m es un número entero de 1 a 4, y en las que uno o más  $CH_2$  están opcionalmente reemplazados por O, S o  $N(R^{01})$ , en el que  $R^{01}$  representa H, alquilo  $C_1-C_7$  o cicloalquilo  $C_3-C_8$ ;

25 Y representa  $(CH_2)_n$ , en el que n es un número entero de 2 a 5, y en las que uno o más  $CH_2$  están opcionalmente reemplazados por O, S o  $N(R^{02})$ , en el que  $R^{02}$  representa H, alquilo  $C_1-C_7$  o cicloalquilo  $C_3-C_8$ ;

Z representa  $N(R^1)$ , O o S, en el que  $R^1$  representa H, alquilo  $C_1-C_7$  o cicloalquilo  $C_3-C_8$ ;

30 representa un enlace que tiene una configuración endo, una configuración exo, o una mezcla de los mismos;

p es 0 o 1;

35  $R^2$  representa H, alquilo  $C_1-C_7$  o alcanoílo  $C_2-C_8$ ;

$R^3$  representa H, halógeno, ciano, nitro, (alcoxi  $C_1-C_7$ )carbonilo, alquilo  $C_1-C_7$ , haloalquilo  $C_1-C_7$ , alcoxi  $C_1-C_7$  o haloalcoxi  $C_1-C_7$ ;

40  $R^4$  representa H, alquilo  $C_1-C_7$  o alcanoílo  $C_2-C_8$ ; y

$R^5$  representa heteroarilo o arilo sustituido.

Realización 2: Un compuesto de acuerdo con la Realización 1, en el que X representa  $(\text{CH}_2)_2$ .

Realización 3: Un compuesto de acuerdo con la Realización 1 o 2, en el que Y representa  $(\text{CH}_2)_3$ .

5 Realización 4: Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las Realizaciones anteriores, en el que Z representa  $\text{N}(\text{R}^1)$  y en el que  $\text{R}^1$  representa H, alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_7$ .

Realización 5: Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las Realizaciones anteriores, en el que  representa un enlace que tiene una configuración endo.

10 Realización 6: Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las Realizaciones anteriores, en el que p es 0 o 1.

15 Realización 7: Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las Realizaciones anteriores, en el que p es 0.

Realización 8: Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las Realizaciones anteriores, en el que cada uno de  $\text{R}^2$  y  $\text{R}^4$  representa H.

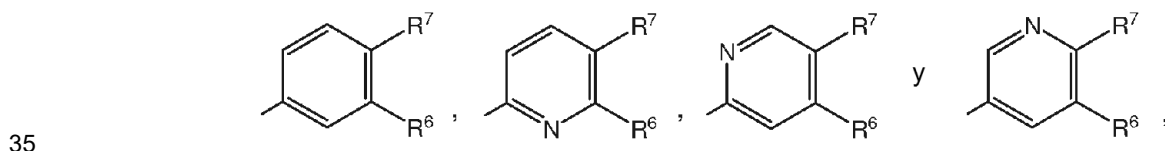
20 Realización 9: Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las Realizaciones anteriores, en el que  $\text{R}^3$  representa H, halógeno, ciano, nitro, (alcoxi  $\text{C}_1\text{-C}_7$ )carbonilo, alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_7$ , haloalquilo  $\text{C}_1\text{-C}_7$ , alcoxi  $\text{C}_1\text{-C}_7$  o haloalcoxi  $\text{C}_1\text{-C}_7$ .

25 Realización 10: Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las Realizaciones anteriores, en el que  $\text{R}^3$  representa F,  $\text{CF}_3$ , CN,  $\text{NO}_2$  o  $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$ .

Realización 11: Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las Realizaciones anteriores, en el que  $\text{R}^3$  representa F.

30 Realización 12: Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las Realizaciones anteriores, en el que  $\text{R}^5$  representa arilo sustituido o heteroarilo que tienen 6 átomos de anillo.

Realización 13: Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las Realizaciones anteriores, en el que  $\text{R}^5$  representa una de las siguientes fórmulas:



40 en las que  $\text{R}^6$  representa halógeno, ciano, alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_7$ , haloalquilo  $\text{C}_1\text{-C}_7$ , alcoxi  $\text{C}_1\text{-C}_7$  o haloalcoxi  $\text{C}_1\text{-C}_7$ ; y  $\text{R}^7$  representa H, alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_7$ , haloalquilo  $\text{C}_1\text{-C}_7$ , alcoxi  $\text{C}_1\text{-C}_7$ , haloalcoxi  $\text{C}_1\text{-C}_7$ , cicloalquilo  $\text{C}_3\text{-C}_8$ ,  $-\text{SO}_2$ -cicloalquilo  $\text{C}_3\text{-C}_8$ , cicloalquil  $\text{C}_3\text{-C}_8$ - $\text{SO}_2$ - $\text{R}^8$ , cicloalquilo  $\text{C}_3\text{-C}_8$ ,  $-\text{SO}_2$ -cicloalquenil  $\text{C}_3\text{-C}_8$ , cicloalquenil  $\text{C}_3\text{-C}_8$ - $\text{SO}_2$ - $\text{R}^8$ , arilo,  $-\text{SO}_2$ -arilo, aril- $\text{SO}_2$ - $\text{R}^8$ , un grupo heterocíclico, un grupo  $-\text{SO}_2$ -heterocíclico, un grupo heterocíclico- $\text{SO}_2$ - $\text{R}^8$ , o  $-\text{SO}_2$ - $\text{NR}^9\text{R}^{10}$ , en el que cada uno de  $\text{R}^8$  y  $\text{R}^9$  representa independientemente alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_7$  o cicloalquilo  $\text{C}_3\text{-C}_8$ , y  $\text{R}^{10}$  representa H, alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_7$  o cicloalquilo  $\text{C}_3\text{-C}_8$ ; o  $\text{R}^6$  y  $\text{R}^7$  se combinan para formar un anillo junto con los átomos de carbono a los que están enlazados.

45 Realización 14: Un compuesto de acuerdo con la Realización 13, en el que el grupo heterocíclico abarcado por  $\text{R}^7$  es aromático, alifático o insaturado.

Realización 15: Un compuesto de acuerdo con la Realización 13, en el que el grupo heterocíclico abarcado por  $\text{R}^7$  es espiri, condensado o puenteado.

50 Realización 16: Un compuesto de acuerdo con la Realización 13, en el que el grupo heterocíclico abarcado por  $\text{R}^7$  tiene de 3 a 14 átomos de anillo de carbono, al menos uno de los cuales está reemplazado por O, S o  $\text{N}(\text{R}^{03})$ , en el que  $\text{R}^{03}$  representa H, alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_7$  o cicloalquilo  $\text{C}_3\text{-C}_8$ .

55 Realización 17: Un compuesto de acuerdo con la Realización 13, en el que el grupo heterocíclico abarcado por  $\text{R}^7$  tiene de 1 a 3 anillos.

60 Realización 18: Un compuesto de acuerdo con la Realización 13, en el que el grupo heterocíclico abarcado por  $\text{R}^7$  se selecciona entre el grupo que consiste en aziridinilo, oxiranilo, tiiranilo, azetidínilo, oxetanilo, tietanilo, pirrolidinilo, tetrahidrofurilo, tetrahidrotienilo, piperidilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, tetrahidropiridilo, tetrahidroquinolilo, tetrahidroisoquinolilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piperazinilo, dioxolanilo, imidazolidinilo,

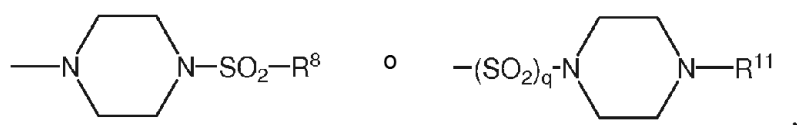
oxazolidinilo, isoxazolidinilo, tiazolidinilo, pirazolidinilo, 2H-pirrolilo, pirrolinilo, imidazolinilo, pirazolinilo, dihidrofurilo, dihidrotienilo, dihidropiranilo, dihidrotiopiranilo, dihidropiridilo, dihidroquinolilo, dihidroisoquinolilo, indolinilo, isoindolinilo, furilo, furazanilo, piranilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, benzopiranilo, benzofuranilo, indolilo, y quinolinilo.

Realización 19: Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las Realizaciones anteriores 13 a 18, en el que  $R^6$  representa Cl, CN,  $CF_3$ , u  $OCHF_2$ .

Realización 20: Un compuesto de acuerdo con la Realización 19, en el que  $R^6$  representa Cl o  $CF_3$ .

Realización 21: Un compuesto de acuerdo con la Realización 20, en el que  $R^6$  representa  $CF_3$ .

Realización 22: Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las Realizaciones anteriores 13 a 21, en el que  $R^7$  representa la siguiente fórmula: H, alcoxi  $C_1-C_7$ ,



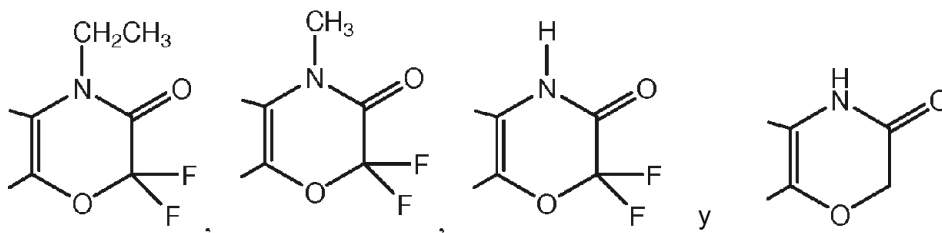
en la que q representa 0 o 1, y  $R^{11}$  representa H o alquilo  $C_1-C_7$ .

Realización 23: Un compuesto de acuerdo con la Realización 22, en el que  $R^7$  representa la siguiente fórmula:



Realización 24: Un compuesto de acuerdo con la Realización 23, en el que  $R^8$  representa metilo o ciclopropilo.

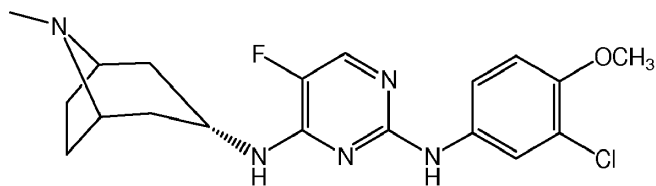
Realización 25: Un compuesto de acuerdo con la Realización 13, en el que  $R^6$  y  $R^7$  se combinan para formar uno de los siguientes anillos, junto con los átomos de carbono a los que están enlazados:



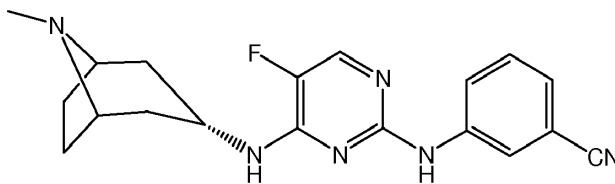
Realización 26: Un compuesto de acuerdo con la Realización 25, en el que  $R^6$  y  $R^7$  se combinan para formar, junto con los átomos de carbono a los que están enlazados,

Los ejemplos específicos no limitantes de los compuestos descritos en el presente documento son como se indican a continuación:

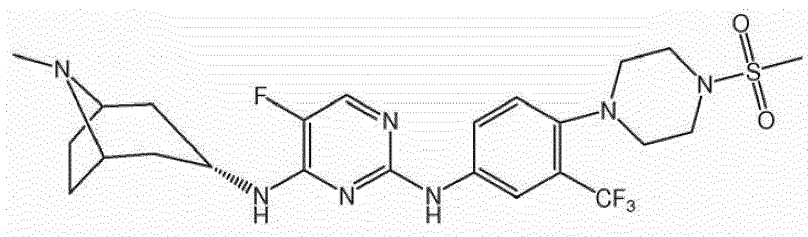
N2-(3-Cloro-4-metoxi)fenil-5-fluoro-N4-(endo-8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2,4-pirimidindiamina



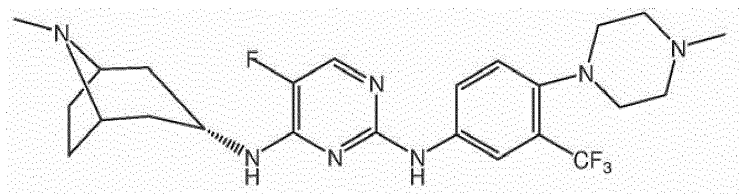
N2-(3-Ciano)fenil-5-fluoro-N4-(endo-8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2,4-pirimidindiamina



5 5-Fluoro-N4-(endo-8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-N2-[4-(4-metilsulfonilpiperazino)-3-trifluorometil]fenil-2,4-pirimidindiamina

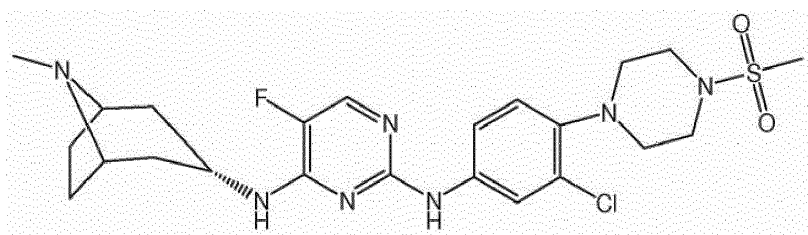


10 5-Fluoro-N4-(endo-8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-N2-[4-(4-metilpiperazino)-3-trifluorometil]fenil-2,4-pirimidindiamina

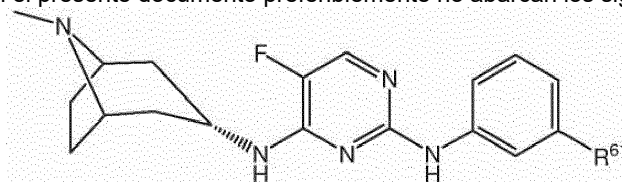


y

15 N2-[3-Cloro-4-(4-metilsulfonilpiperazino)]fenil-5-fluoro-N4-(endo-8-metil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2,4-pirimidindiamina

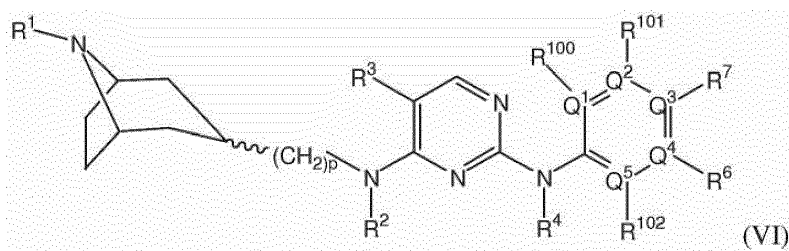


20 Los compuestos descritos en el presente documento preferiblemente no abarcan los siguientes compuestos:



en los que R<sup>61</sup> representa halógeno y en particular, cloruro.

25 También se describe en el presente documento un compuesto de fórmula (VI):



en la que

5  $R^1$  representa H, alquilo  $C_1-C_7$  o cicloalquilo  $C_3-C_8$ ;

$R^2$  representa H, alquilo  $C_1-C_7$  o alcanoilo  $C_2-C_8$ ;

10  $R^3$  representa H, halógeno, ciano, nitro, (alcoxi  $C_1-C_7$ )carbonilo, alquilo  $C_1-C_7$ , haloalquilo  $C_1-C_7$ , alcoxi  $C_1-C_7$  o haloalcoxi  $C_1-C_7$ ;

$R^4$  representa H, alquilo  $C_1-C_7$  o alcanoilo  $C_1-C_8$ ;

p es 0 o 1;

15  $Q^1, Q^2, Q^3, Q^4$ , y  $Q^5$  se seleccionan independientemente entre C y N;

20  $R^6, R^7, R^{100}, R^{101}$ , y  $R^{102}$  se seleccionan independientemente entre H, halógeno, ciano, alquilo  $C_1-C_7$ , haloalquilo  $C_1-C_7$ , alcoxi  $C_1-C_7$ , haloalcoxi  $C_1-C_7$ , cicloalquilo  $C_3-C_8$ ,  $-SO_2$ -cicloalquilo  $C_3-C_8$ , cicloalquil  $C_1-C_8-SO_2-R^8$ , cicloalquilo  $C_3-C_8$ ,  $-SO_2$ -cicloalquenilo  $C_3-C_8$ , cicloalquenil  $C_3-C_8-SO_2-R^8$ , arilo,  $-SO_2$ -arilo, aril- $SO_2-R^8$ , un grupo heterocíclico, un grupo  $-SO_2$ -heterocíclico, un grupo heterocíclico- $SO_2-R^8$ , o  $-SO_2-NR^9R^{10}$ ; o

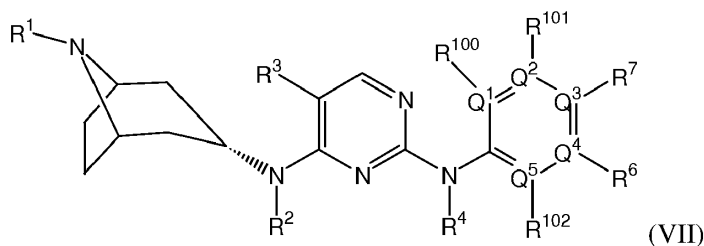
25 dos cualquiera de  $R^6, R^7, R^{100}, R^{101}$ , y  $R^{102}$  que son colindantes se combinan para formar un anillo junto con los átomos de carbono a los que están enlazados; y

cualquiera de  $R^6, R^7, R^{100}, R^{101}$ , y  $R^{102}$  está ausente o satisface los requerimientos de valencia;

en el que cada uno de  $R^8$  y  $R^9$  representa independientemente alquilo  $C_1-C_7$  o cicloalquilo  $C_3-C_8$ , y

30  $R^{10}$  representa H, alquilo  $C_1-C_7$  o cicloalquilo  $C_3-C_8$ .

También se describe en el presente documento un compuesto de fórmula (VII):



en la que

40  $R^1$  representa H, alquilo  $C_1-C_7$  o cicloalquilo  $C_3-C_8$ ;

$R^2$  representa H, alquilo  $C_1-C_7$  o alcanoilo  $C_2-C_8$ ;

45  $R^3$  representa H, halógeno, ciano, nitro, (alcoxi  $C_1-C_7$ )carbonilo, alquilo  $C_1-C_7$ , haloalquilo  $C_1-C_7$ , alcoxi  $C_1-C_7$  o haloalcoxi  $C_1-C_7$ ;

$R^4$  representa H, alquilo  $C_1-C_7$  o alcanoilo  $C_2-C_8$ ;

50  $Q^1, Q^2, Q^3, Q^4$ , y  $Q^5$  se seleccionan independientemente entre C y N;

$R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^{100}$ ,  $R^{101}$ , y  $R^{102}$  se seleccionan independientemente entre H, halógeno, ciano, alquilo  $C_1$ - $C_7$ , haloalquilo  $C_1$ - $C_7$ , alcoxi  $C_1$ - $C_7$ , haloalcoxi  $C_1$ - $C_7$ , cicloalquilo  $C_3$ - $C_8$ ,  $-SO_2$ -cicloalquilo  $C_3$ - $C_8$ , cicloalquil  $C_3$ - $C_8$ - $SO_2$ - $R^8$ , cicloalquilo  $C_3$ - $C_8$ ,  $-SO_2$ -cicloalquenil  $C_3$ - $C_8$ , cicloalquenil  $C_3$ - $C_8$ - $SO_2$ - $R^8$ , arilo,  $-SO_2$ -arilo, aril- $SO_2$ - $R^8$ , un grupo heterocíclico, un grupo  $-SO_2$ -heterocíclico, un grupo heterocíclico- $SO_2$ - $R^8$ , o  $-SO_2$ - $NR^9R^{10}$ ; o

dos cualquiera de  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^{100}$ ,  $R^{101}$ , y  $R^{102}$  que son colindantes se combinan para formar un anillo junto con los átomos de carbono a los que están enlazados; y

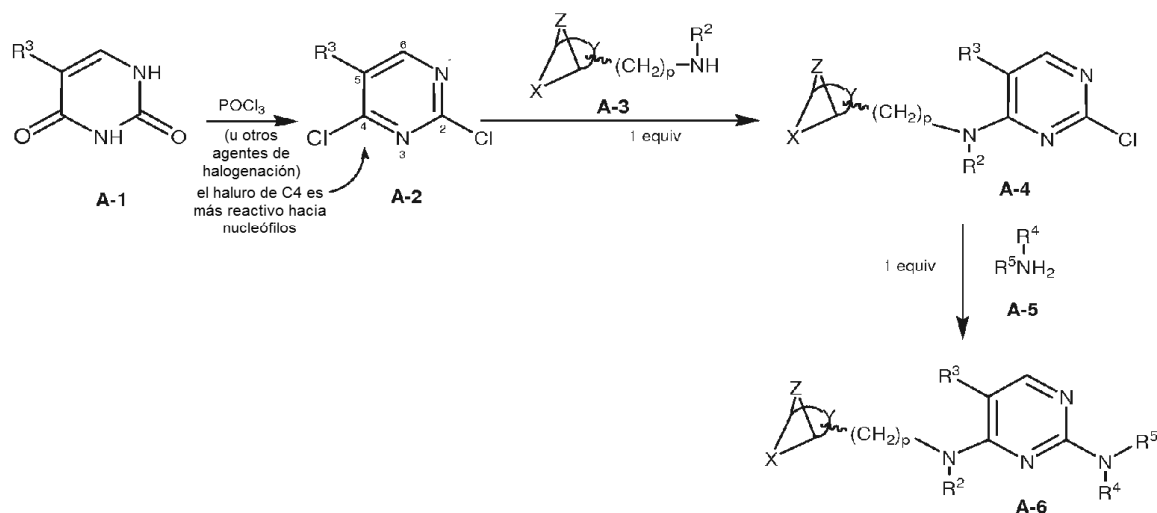
cualquiera de  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^{100}$ ,  $R^{101}$ , y  $R^{102}$  está ausente o satisface los requerimientos de valencia;

en el que cada uno de  $R^8$  y  $R^9$  representa independientemente alquilo  $C_1$ - $C_7$  o cicloalquilo  $C_3$ - $C_8$ , y

$R^{10}$  representa H, alquilo  $C_1$ - $C_7$  o cicloalquilo  $C_3$ - $C_8$ .

En una determinada realización, los compuestos de 2,4-pirimidindiamina descritos en el presente documento pueden sintetizarse a partir de uracilos sustituidos o no sustituidos como se ilustra en el Esquema I, a continuación.

Esquema I



En el Esquema I, X, Y, Z, p,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  y  $R^5$  son iguales a como se han definido con respecto a la fórmula (I). De acuerdo con el Esquema I, el uracilo A-1 está dihalogenado en las posiciones 2 y 4 usando un agente de deshidratación-halogenación convencional, tal como  $POCl_3$  en condiciones convencionales para producir la 2,4-dicloropirimidina A-2. Otros agentes de halogenación, como es sabido para los expertos en materia de síntesis orgánica, también pueden usarse. Dependiendo de la naturaleza del sustituyente  $R^3$  en la pirimidindiamina A-2, el cloruro en la posición C4 es más reactiva hacia nucleófilos que el cloruro en la posición C2. Esta actividad diferencial puede explotarse haciendo reaccionar 2,4-dicloropirimidina A-2 con un equivalente de la amina A-3, produciendo la 2-cloro-4-pirimidinamina 4N-sustituida A-4, seguido de la amina A-5 para producir un derivado de 2,4-pirimidindiamina A-6, donde el nitrógeno de N4 puede alquilarse selectivamente, por ejemplo, usando un agente de alquilación que emplea un grupo saliente "LG", para dar compuestos de fórmula A-6'.

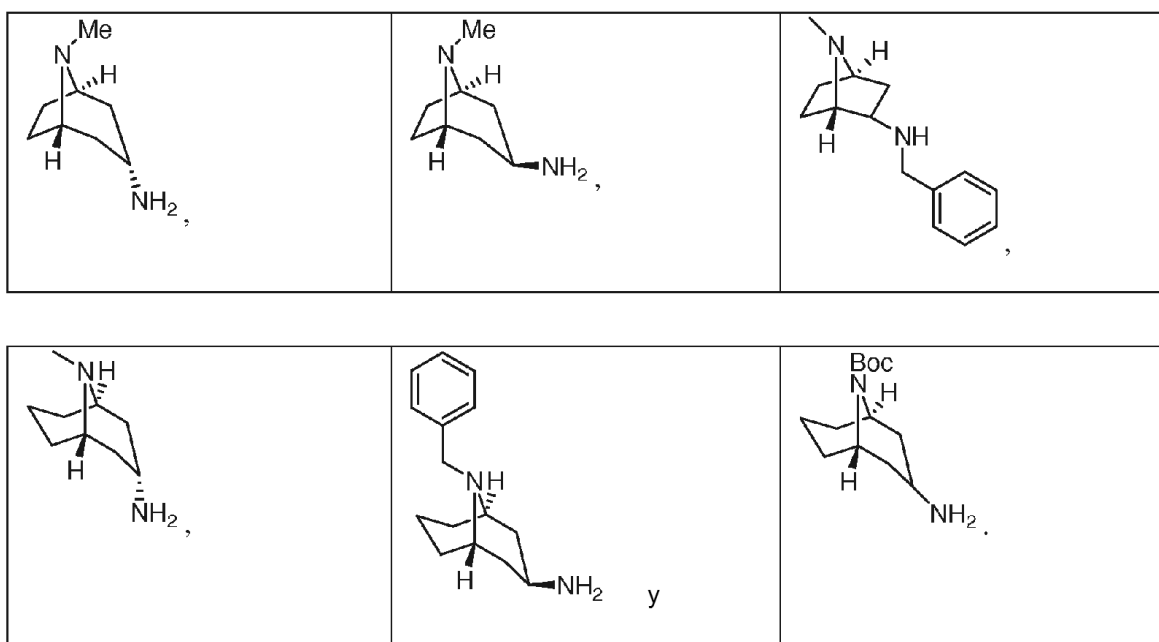
Típicamente, el grupo saliente de C4, tal como un haluro, es más reactivo hacia nucleófilos, según se ilustra en el Esquema I. Sin embargo, como reconocerán los técnicos expertos, la identidad del sustituyente  $R^3$  puede alterar esta reactividad. Por ejemplo, cuando  $R^3$  es trifluorometilo, se obtiene típicamente una mezcla 50:50 de la 4-pirimidinamina 4N-sustituida A-4 y la 2-pirimidinamina 2N-sustituida correspondiente. La regioselectividad de la reacción también puede controlarse ajustando el disolvente y las otras condiciones sintéticas (tales como temperatura), como es bien sabido en la técnica.

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

Los materiales de partida de uracilo A-1 pueden adquirirse de fuentes comerciales o prepararse usando técnicas convencionales de 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-nitrouracilo (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). Están disponibles uracilos 5-sustituídos adicionales de General Intermediates of Canada, Inc., Edmonton, CA y/o Interchim, Cedex, Francia, o pueden prepararse usando técnicas convencionales. Una gran cantidad de referencias de libros de texto que enseñan métodos sintéticos adecuados para uracilos 5-sustituídos se describen en el presente documento.

Las aminas A-3 y A-5 pueden adquirirse de fuentes comerciales o, como alternativa, pueden sintetizarse usando técnicas convencionales. Por ejemplo, pueden sintetizarse aminas adecuadas a partir de precursores de nitro usando procedimientos químicos convencionales. Véase también Vogel, 1989, Practical Organic Chemistry, Addison Wesley Longman, Ltd. y John Wiley & Sons, Inc. Los ejemplos de aminas A-3 adecuadas para su uso en la síntesis de los compuestos descritos en el presente documento incluyen, sin limitación, los siguientes:

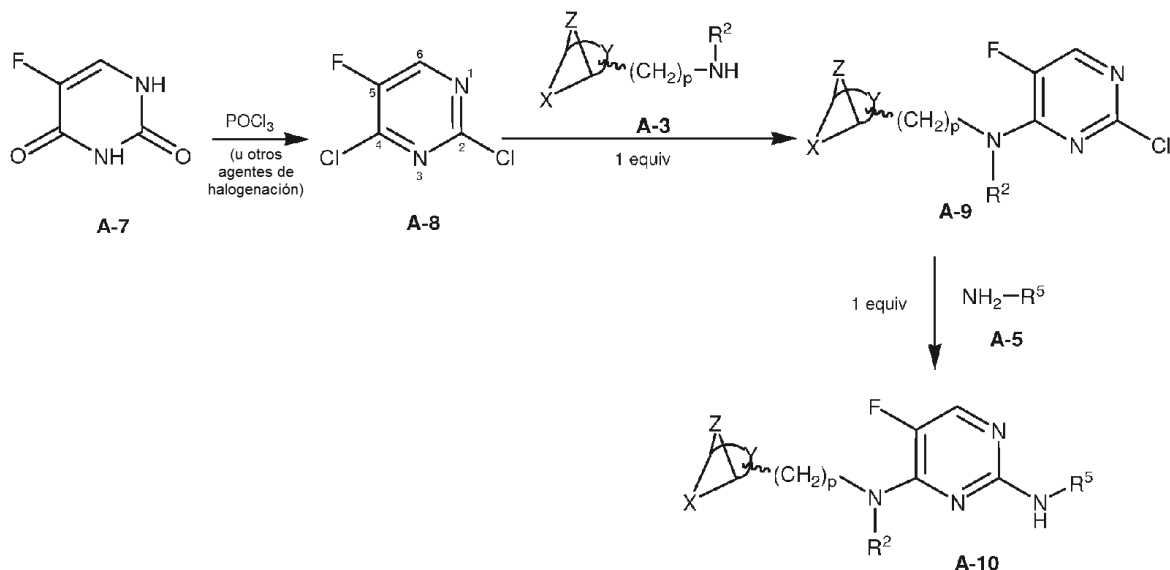


Serán evidentes para los expertos en la materia ejemplos adicionales de aminas A-3 adecuadas para la preparación de los compuestos descritos en el presente documento tras considerar la presente divulgación y pueden sintetizarse como es sabido por los expertos en la materia o adquirirse de fuentes comerciales. Los ejemplos de tales aminas A-3 están disponibles en Aldrich, Milwaukee, Wisconsin; pueden identificarse proveedores adicionales a través del Available Chemical Directory.

Los técnicos expertos reconocerán que en algunos casos, las aminas A-3 y A-5 y/o el sustituyente R<sup>3</sup> en el uracilo A-1 incluyen grupos funcionales que requieren protección durante la síntesis. La identidad exacta de cualquier grupo o grupos protectores usados dependerá de la identidad del grupo funcional que se esté protegiendo, y será evidente para los expertos en la materia. Una guía para seleccionar grupos protectores adecuados, así como estrategias sintéticas para su unión y retirada, puede encontrarse, por ejemplo, en Greene & Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3ª Edición, John Wiley & Sons, Inc., Nueva York (1999) y las referencias citadas en el mismo (en lo sucesivo "Greene & Wuts").

Una realización del Esquema I que utiliza 5-fluorouracilo (Aldrich n.º 32.937-1) como material de partida se ilustra en el Esquema Ia, a continuación.

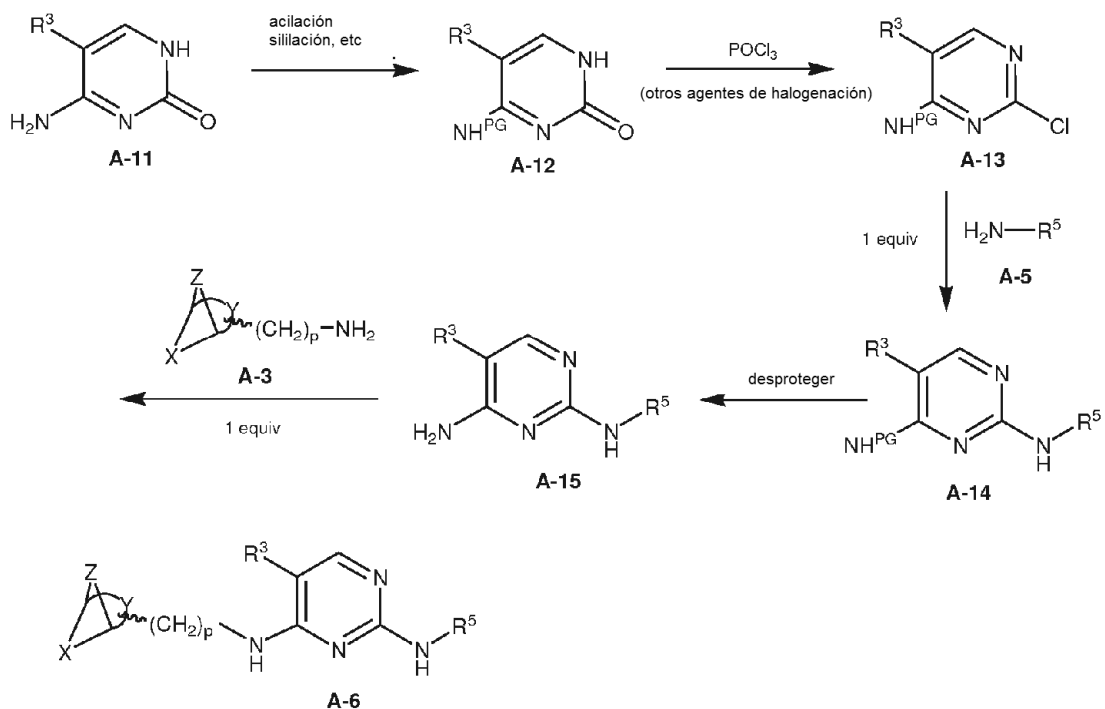
## Esquema Ia



En el Esquema Ia, X, Y, Z, p, R<sup>2</sup>, y R<sup>5</sup> son iguales a como se han definido con respecto al Esquema I. Puede obtenerse 5-fluoro-2,4-pirimidindiamina 2N,4N-disustituida A-10 asimétrica haciendo reaccionar 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina A-8 con un equivalente de la amina A-3 (para producir 5-fluoro-4-pirimidinamina 2-cloro-N4-sustituida A-9), seguido de uno o más equivalentes de la amina A-5.

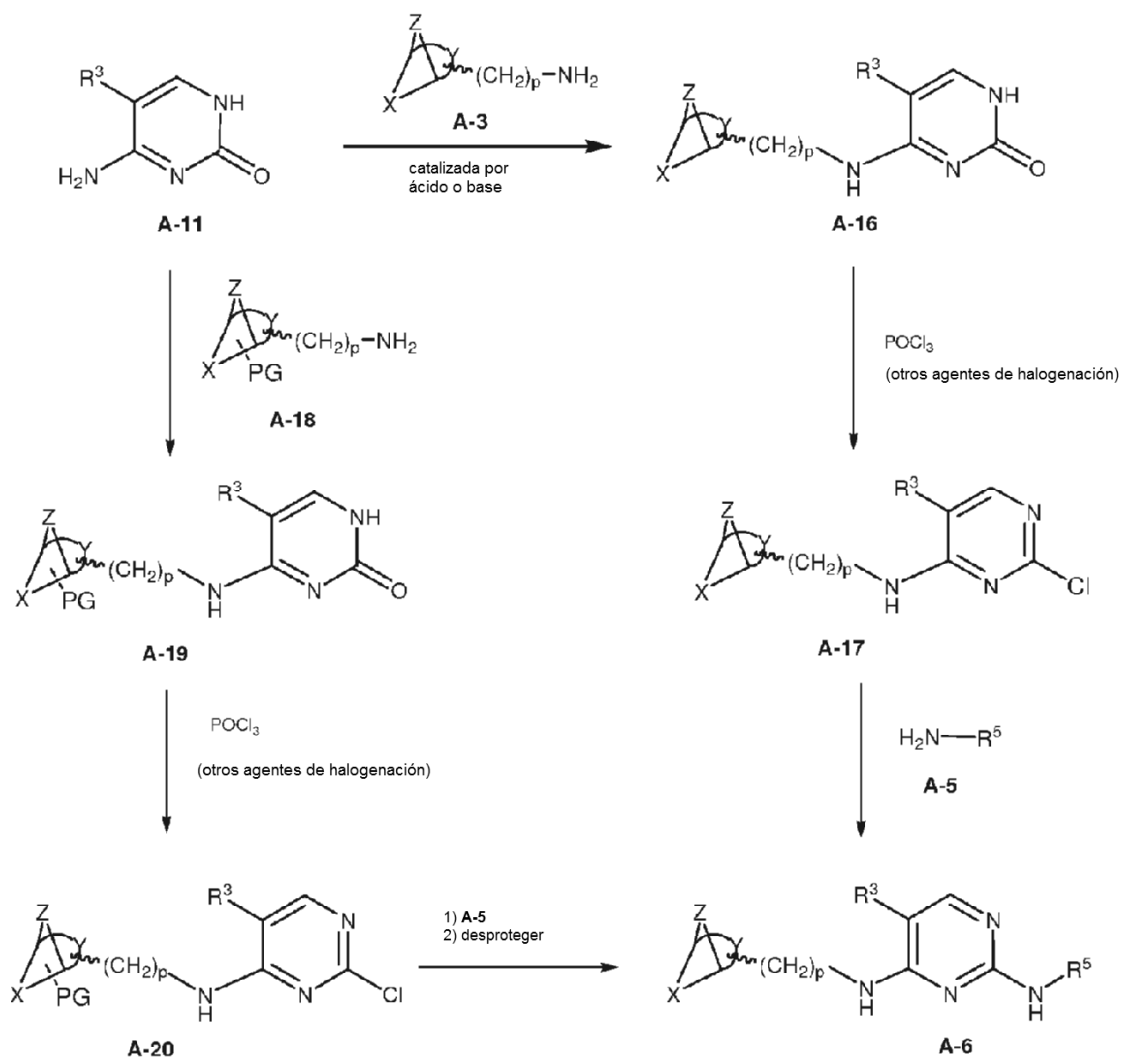
En una determinada realización, los compuestos de 2,4-pirimidindiamina descritos en el presente documento pueden sintetizarse a partir de citosinas sustituidas o no sustituidas como se ilustra en los Esquemas IIa y IIb, a continuación.

## Esquema IIa



En el Esquema IIa, X, Y, Z, p, R<sup>3</sup>, y R<sup>5</sup> son iguales a como se han definido con respecto al Esquema I, y PG representa un grupo protector. En referencia al Esquema IIa, la amina exocíclica C4 de la citosina A-11 se protege en primer lugar con un grupo protector adecuado PG para producir la citosina N4-protegida A-12. Para una guía específica con respecto a grupos protectores útiles en este contexto, véase Vorbrüggen y Ruh-Pohlenz, 2001, Handbook of Nucleoside Synthesis, John Wiley & Sons, NY, pp. 1-631 ("Vorbrüggen"). La citosina protegida A-12 se halogena en la posición C2 usando un reactivo de halogenación convencional en condiciones convencionales para producir 4-pirimidinamina 2-cloro-4N-protegida A-13. La reacción con la amina A-5 da A-14, que al desprotegerse de la amina exocíclica C4, da A-15. La reacción A-15 con la amina A-3 produce el derivado de 2,4-pirimidindiamina A-6.

## Esquema IIb

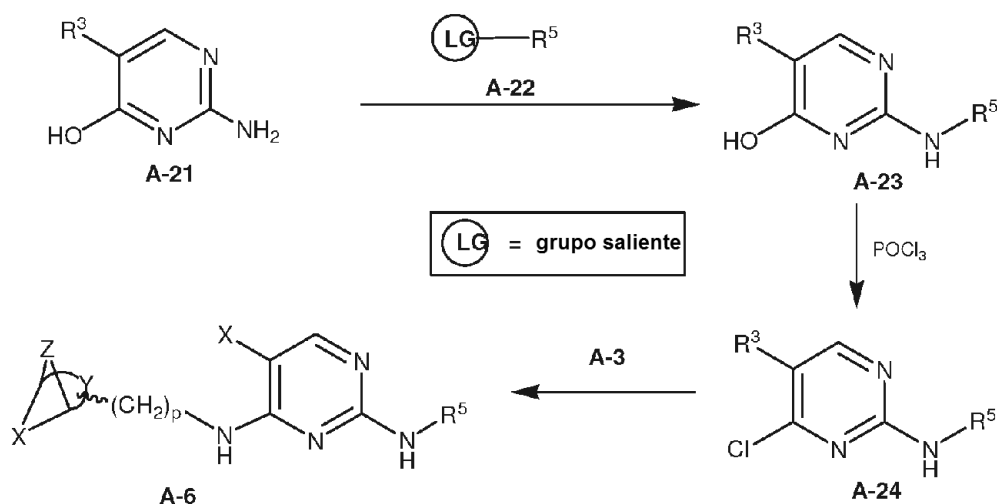


En el Esquema IIb, X, Y, Z, p, R<sup>3</sup>, y R<sup>5</sup> son iguales a como se han definido previamente con respecto al Esquema I y PG representa un grupo protector. En referencia al Esquema IIb, la citosina A-11 puede hacerse reaccionar con la amina A-3 o la amina protegida A-18 para producir la citosina N4-sustituida A-16 o A-19, respectivamente. Después, estas citosinas sustituidas pueden halogenarse como se ha descrito previamente, desprotegerse (en el caso de la citosina N4-sustituida A-19) y hacerse reaccionar con la amina A-5 para producir una 2,4-pirimidindiamina A-6.

Las citosinas disponibles en el mercado que pueden usarse como materiales de partida en los Esquemas IIa y IIb incluyen, pero sin limitación, citosina (Aldrich n.º 14.201-8; Registro CAS 71-30-7); N4-acetilcitosina (Aldrich n.º 37.791-0; Registro CAS 14631-20-0); 5-fluorocitosina (Aldrich n.º 27.159-4; Registro CAS 2022-85-7); y 5-(trifluorometil)-citosina. Otras citosinas adecuadas útiles como materiales de partida en el Esquema IIa están disponibles de General Intermediates of Canada, Inc., Edmonton, CA y/o Interchim, Cedex, Francia, o pueden prepararse usando técnicas convencionales. Más abajo en el presente documento se proporcionar una gran cantidad de referencias de libros de texto que enseñan métodos sintéticos.

En una determinada realización, los compuestos de 2,4-pirimidindiamina descritos en el presente documento pueden sintetizarse a partir de 2-amino-4-pirimidinoles sustituidos o no sustituidos como se ilustra en el Esquema III, a continuación.

Esquema III



En el Esquema III, X, Y, Z, p, R<sup>3</sup>, y R<sup>5</sup> son iguales a como se han definido anteriormente con respecto al Esquema I y LG es un grupo saliente. En referencia al Esquema III, el 2-amino-4-pirimidinol A-21 se hace reaccionar con el agente de arilación A-22 para producir el 4-pirimidinol N2-sustituido A-23, que después se halogena como se ha descrito previamente para producir la 4-halo-2-pirimidinamina N2-sustituida A-24. La reacción adicional con la amina A-3 proporciona un derivado de 2,4-pirimidindiamina A-6.

Los 2-amino-4-pirimidinoles A-21 disponibles en el mercado adecuados pueden usarse como materiales de partida en el Esquema III están disponibles de General Intermediates of Canada, Inc., Edmonton, CA y/o Interchim, Cedex, Francia, o pueden prepararse usando técnicas convencionales. Más abajo en el presente documento se proporcionan una gran cantidad de referencias de libros de texto que enseñan métodos sintéticos.

Las referencias que enseñan métodos útiles para sintetizar pirimidinas generalmente, así como materiales de partida descritos en los Esquemas I-III, se conocen en la técnica. Para una guía específica, se remite al lector a Brown, D. J., "The Pyrimidines", en The Chemistry of Heterocyclic Compounds, Volumen 16 (Weissberger, A., Ed.), 1962, Interscience Publishers, (A Division of John Wiley & Sons), Nueva York ("Brown I"); Brown, D. J., "The Pyrimidines", en The Chemistry of Heterocyclic Compounds, Volumen 16, Suplemento I (Weissberger, A. 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, Suplemento 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, pp. 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, pp. 1 - 401 (uracil synthesis pp. 313, 315; pyrimidinediamine synthesis pp. 313-316; amino pyrimidinediamine synthesis pp. 315); Joule, J. A., Mills, K. y Smith, G. F., Heterocyclic Chemistry, 3ª Edición, 1995, Chapman y Hall, Londres, Reino Unido, pp. 1 - 516; Vorbrüggen, H. y Ruh-Pohlenz, C., Handbook of Nucleoside Synthesis, John Wiley & Sons, Nueva York, 2001, pp. 1-631 (protection of pyrimidines by acylation pp. 90-91; silylation of pyrimidines pp. 91-93); Joule, J. A., Mills, K. y Smith, G. F., Heterocyclic Chemistry, 4ª Edición, 2000, Blackwell Science, Ltd, Oxford, Reino Unido, pp. 1 - 589; y Comprehensive Organic Synthesis, Volúmenes 1-9 (Trost, B. M. y Fleming, I., Ed.), 1991, Pergamon Press, Oxford, UK.

Se ha descubierto que los compuestos de 2,4-pirimidindiamina descritos en el presente documento modulan la actividad de determinadas citocinas y pueden usarse para tratar una enfermedad inflamatoria en un sujeto. Determinados compuestos divulgados en el presente documento aumentan la producción de citocinas antiinflamatorias y/o reducen la producción de citocinas proinflamatorias. Dichos compuestos son útiles para tratar una serie de afecciones inflamatorias, cuyos ejemplos se describen a continuación. En un aspecto, los compuestos elevan la producción de IL-10, una citocina antiinflamatoria. Otros compuestos divulgados inhiben la producción de

IL-23. Está bien documentado el efecto proinflamatorio de la IL-23 y en la actualidad se usa una terapia de anticuerpos anti-IL-23 en el tratamiento de varios trastornos inflamatorios y autoinmunitarios. Determinadas realizaciones de los compuestos divulgados tanto refuerzan la producción de IL-10 como inhiben la producción de IL-23. En una realización, los compuestos divulgados refuerzan la producción de IL-10 a una concentración donde inhiben la producción de IL-23. En determinadas realizaciones, los compuestos divulgados inhiben la producción de IL-23 en respuesta a un estímulo inflamatorio. Por ejemplo, dichos compuestos inhibidores de IL-23 pueden inhibir la producción de IL-23 con un valor de concentración inhibidora ( $CI_{50}$ ) de menos de aproximadamente 0,01  $\mu$ M, o incluso menor de aproximadamente 1 nM, hasta aproximadamente 20  $\mu$ M, tal como de aproximadamente 0,1  $\mu$ M a aproximadamente 10  $\mu$ M o de aproximadamente 0,05  $\mu$ M a aproximadamente 1  $\mu$ M. Los compuestos divulgados que refuerzan la producción de IL-10 elevan típicamente los niveles de IL-10 de menos de 2 veces, tal como en aproximadamente un 10 % a aproximadamente un 30% o de aproximadamente un 20% a aproximadamente un 90 %, hasta aproximadamente 10 veces. Determinados ejemplos de estos compuestos no inhiben significativamente a IL-23, sino que ejercen su efecto antiinflamatorio principalmente aumentando la producción de IL-10. En determinadas realizaciones, los compuestos que aumentan la producción de IL-10 también aumentan la producción de IL-23. Dichos compuestos también pueden ser antiinflamatorios en caso de que dichos compuestos aumenten la producción de IL-10 de una manera más eficaz de la que aumentan la producción de IL-23. Los compuestos divulgados en el presente documento que aumentan los niveles de IL-10 elevan típicamente los niveles de IL-10 con una  $CE_{50}$  de aproximadamente 0,01  $\mu$ M, o incluso menor de aproximadamente 1 nM, hasta aproximadamente 20  $\mu$ M, tal como de aproximadamente 0,1  $\mu$ M a aproximadamente 10  $\mu$ M o de aproximadamente 0,05  $\mu$ M a aproximadamente 1  $\mu$ M.

En determinadas realizaciones, los compuestos que inhiben la producción de IL-23 también refuerzan la producción de IL-10. Sin embargo, determinados compuestos divulgados pueden inhibir tanto la producción de IL-23 como la producción de IL-10. Típicamente, dichos compuestos se consideran también antiinflamatorios. Por ejemplo, en determinadas realizaciones, los compuestos antiinflamatorios divulgados inhiben la producción de IL-23 de una manera más eficaz de lo que inhiben la producción de IL-10, por ejemplo, con una eficacia de aproximadamente 2 veces a aproximadamente 10 veces mayor, tal como con una eficacia de aproximadamente 2 veces a aproximadamente 5 veces mayor. En otras realizaciones, los compuestos antiinflamatorios inhiben la producción de IL-23 con la misma eficacia que inhiben a IL-10, aunque siguen ejerciendo un efecto general antiinflamatorio.

Hay disponibles procedimientos fisiológicos, farmacológicos y bioquímicos para ensayar los compuestos proporcionados en el presente documento para identificar aquellos que posean actividad antiinflamatoria. Los ensayos *in vitro* e *in vivo* que pueden usarse para evaluar la actividad antiinflamatoria son conocidos por los expertos en la materia. También hay disponibles procedimientos adecuados para ensayar la actividad inhibidora de IL-23 y reforzadora de IL-10 de los compuestos, y en el presente documento se describen ejemplos de dichos procedimientos.

La expresión "trastorno inflamatorio" o "enfermedad inflamatoria", se usa para hacer referencia a anomalías asociadas con la inflamación, y comprende un gran número de trastornos. Un trastorno inflamatorio puede estar asociado con la inflamación aguda y/o la inflamación crónica.

En general, los trastornos inflamatorios incluyen, pero sin limitación, trastornos respiratorios (incluyendo asma, EPOC, bronquitis crónica y fibrosis quística); trastornos cardiovasculares relacionados (incluyendo aterosclerosis, post-angioplastia, restenosis, cardiopatía isquémica y angina); enfermedades inflamatorias de las articulaciones (incluyendo reumatoide y artrosis); trastornos de la piel (incluyendo dermatitis, dermatitis eccematosa y psoriasis); rechazo de órganos sólidos tardío y crónico después de trasplante; esclerosis múltiple; afecciones autoinmunitarias (incluyendo lupus sistémico eritematoso, dermatomiositis, polimiositis, síndrome de Sjögren, polimialgia reumática, arteritis temporal, enfermedad de Behcet, Guillain Barre, granulomatosis de Wegener, poliarteritis nodosa); neuropatías inflamatorias (incluyendo polineuropatías inflamatorias); vasculitis (incluyendo síndrome de Churg-Strauss, arteritis de Takayasu); trastornos inflamatorios del tejido adiposo; afecciones autoinmunitarias; trastornos proliferativos (incluyendo sarcoma de Kaposi y otros trastornos proliferativos de las células del músculo liso); enfermedades inflamatorias intestinales (incluyendo colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn); reacciones alérgicas; miopatías inflamatorias (incluyendo dermatomiositis, polimiositis, y miositis por cuerpos de inclusión); y defectos de los leucocitos (incluyendo síndrome de Chediak-Higashi y enfermedad granulomatosa crónica).

#### Trastornos respiratorios

Los trastornos respiratorios que pueden tratarse incluyen una enfermedad o trastorno del sistema respiratorio que puede afectar a cualquier parte del tracto respiratorio. Determinadas enfermedades causan síntomas respiratorios, aunque las enfermedades están causadas inicialmente por una infección, tal como un virus del resfriado, bronquitis, neumonía y tuberculosis. Otros trastornos están causados por la irritación del tejido pulmonar, tal como, por ejemplo, por un alérgeno. Los trastornos incluyen fiebre del heno y otras alergias respiratorias y asma. En determinadas realizaciones, el hospedador está en riesgo de padecer un trastorno de las vías respiratorias inferiores. Estos incluyen bronquitis, bronquitis crónica simple y mucopurulenta, bronquitis crónica inespecífica (incluyendo bronquitis crónica NOS, traqueitis crónica y traqueobronquitis crónica), enfisema, otras enfermedades pulmonares obstructivas crónicas, asma, estado asmático y bronquiectasis.

En el asma, los bronquios y bronquiolos típicamente están temporalmente constreñidos e inflamados. Otros trastornos que implican típicamente irritantes pulmonares incluyen enfisema, que puede ser el resultado de múltiples factores, incluyendo: niebla con contaminación, humo del tabaco, infección, y predisposición genética a la afección, laringitis, cáncer de pulmón, síndrome de dificultad respiratoria (RDS), que se refiere a un grupo de síntomas que indican una disfunción grave de los pulmones que afecta a adultos y niños y específicamente, el síndrome de distrés respiratorio del adulto (SDRA). La insuficiencia respiratoria crónica (o enfermedad pulmonar obstructiva crónica; EPOC) es una afección prolongada o persistente caracterizada por una disfunción respiratoria que da como resultado tasas reducidas de oxigenación o de capacidad para eliminar dióxido de carbono.

El término "asma", tal como se usa en el presente documento, incluye cualquier afección asmática marcada por ataques recurrentes de disnea paroxística (es decir, "enfermedad obstructiva del conducto respiratorio reversible") con pitidos debidos a la contracción espasmódica de los bronquios (el denominado "broncoespasmo"). Las afecciones asmáticas que pueden tratarse o incluso prevenirse de acuerdo con las realizaciones incluyen asma alérgica y alergia bronquial caracterizadas por manifestaciones en personas sensibilizadas provocadas por una serie de factores que incluyen la práctica de ejercicio, especialmente el ejercicio vigoroso ("broncoespasmo inducido por ejercicio"), partículas irritantes (polen, polvo, algodón, caspa de gato) así como asma de leve a moderada, asma crónica, asma crónica grave, asma grave e inestable, asma nocturna, y estrés psicológico.

Otros trastornos respiratorios incluyen rinitis alérgica y no alérgica, así como enfermedad proliferativa no maligna y/o inflamatoria del tracto respiratorio y los pulmones. Rinitis alérgica significa generalmente cualquier reacción alérgica de la mucosa nasal e incluye fiebre del heno (rinitis alérgica estacional) y rinitis perenne (rinitis alérgica no estacional) que se caracterizan por estornudos, rinorrea, congestión nasal, prurito y picor ocular, enrojecimiento y lagrimeo estacional o perenne. Rinitis no alérgica significa rinitis no alérgica eosinofílica que se observa en pacientes con pruebas de piel negativas y aquellos que tienen numerosos eosinófilos en sus secreciones nasales.

Las enfermedades proliferativas no malignas y/o inflamatorias del tracto respiratorio o los pulmones significa una o más de (1) alveolitis, tal como alveolitis alérgica extrínseca, y toxicidad farmacológica, tal como la causada por, por ejemplo, agentes citotóxicos y/o alquilantes; (2) vasculitis, tal como granulomatosis de Wegener, granulomatosis alérgica, hemangiomatosis pulmonar y fibrosis pulmonar idiopática, neumonía eosinofílica crónica, granuloma eosinofílico y sarcoidosis.

En una realización, el uso de los compuestos de las realizaciones reduce los síntomas de estos trastornos, incluyendo la tos, falta de aliento, dolor de pecho, pitidos, cianosis, hinchazón de los dedos, estertor (un sonido sibilante al respirar), hemoptosis (tos con sangre), e insuficiencia respiratoria. El uso de estos compuestos puede reducir la acidosis respiratoria, debida a la incapacidad de los pulmones para eliminar el dióxido de carbono.

En otra realización, el uso de los compuestos mejora la función pulmonar.

Trastornos cardiovasculares relacionados

En una realización, los compuestos de las realizaciones se administran a un paciente que padece un trastorno cardiovascular relacionado con la inflamación. Estos incluyen, pero sin limitación, aterosclerosis, restenosis después de una angioplastia, cardiopatía isquémica y angina.

En general, los trastornos cardiovasculares son una clase de enfermedades que implican al corazón y/o a los vasos sanguíneos (arterias y venas). Aunque el término se refiere técnicamente a cualquier enfermedad que afecte al sistema cardiovascular, normalmente se emplea para referirse a aquellos relacionados con la aterosclerosis (enfermedad arterial).

Los trastornos inflamatorios cardiovasculares incluyen aterosclerosis, post-angioplastia, restenosis, cardiopatía isquémica, angina, y otras enfermedades cardiovasculares. En determinadas realizaciones, el trastorno es un trastorno inflamatorio no cardiovascular, tal como reumatoide o artrosis, dermatitis, psoriasis, fibrosis quística, rechazo de órganos sólidos tardío y crónico después de trasplante, dermatitis eccematosa, sarcoma de Kaposi, o esclerosis múltiple. En otra realización más, los compuestos divulgados en el presente documento pueden seleccionarse para tratar afecciones antiinflamatorias que están mediadas por leucocitos mononucleares. En una realización alternativa, los compuestos pueden administrarse para tratar enfermedades de los vasos pequeños que no pueden tratarse por cirugía o angioplastia, u otras enfermedades de los vasos en las que la cirugía no es una opción. Los compuestos también pueden usarse para estabilizar a los pacientes antes de una terapia de revascularización.

En general, la placa aterosclerótica inestable es el resultado de múltiples factores, pero normalmente se caracteriza por un infiltrado de células inflamatorias. La investigación médica apoya mayoritariamente el papel de la inflamación en la patogénesis, progresión, y rotura de la placa aterosclerótica. Los estudios clínicos han demostrado que los marcadores sistémicos de inflamación son buenos predictores de los acontecimientos clínicos, y se han vinculado los tratamientos específicos para la aterosclerosis y sus factores de riesgo con reducciones en los marcadores inflamatorios. La mayoría de los acontecimientos cardiovasculares se producen en sitios de estenosis "no

significativa", ya que la inflamación puede dar lugar a la inestabilidad y rotura de estas placas ateroscleróticas más pequeñas, que son más numerosas que las placas "significativas" que reducen el flujo. De hecho, la visualización directa de células inflamatorias en las placas es predictor de una enfermedad coronaria inestable. La fuente de la inflamación es incierta; se han propuesto varios agentes infecciosos como estimuladores de este proceso inflamatorio. También está implicada la proliferación de las células musculares lisas tanto en las patologías cardiovasculares crónicas como en la aterosclerosis, y más directamente en, por ejemplo, la restenosis después de una angioplastia.

Las enfermedades de las arterias, arteriolas y capilares incluyen generalmente la aterosclerosis, la enfermedad vascular periférica, incluyendo el síndrome de Raynaud, la tromboangitis obliterante (Buerger) y otras enfermedades vasculares periféricas específicas, tales como la claudicación intermitente.

#### Trastornos proliferativos

La inflamación crónica es un factor de riesgo para muchos trastornos proliferativos. Por ejemplo, en una serie de enfermedades, aumenta la masa del músculo liso de la vía respiratoria debido al aumento de tamaño coordinado (hipertrofia) y el número (hiperplasia) de las células musculares lisas de la vía respiratoria. La migración de monocitos también puede servir para regular la masa muscular del músculo liso de la vía respiratoria. Por ejemplo, la inflamación celular crónica y la remodelación de la pared de la vía respiratoria con fibrosis subepitelial y la hiperplasia de las células musculares lisas de la vía respiratoria (ASM) son características del asma crónica. Además, el músculo vascular liso, y las células inmunitarias están estimuladas en los trastornos cardiovasculares.

En particular, la inflamación es un factor de riesgo para el desarrollo de cánceres, incluyendo el cáncer de colon, y los datos de estudios experimentales y de observación sugieren que la inflamación actúa temprano en la vía carcinogénica del cáncer colorrectal, posiblemente promoviendo la progresión de los adenomas colorrectales en adenocarcinomas.

#### Otros trastornos inflamatorios

En otra realización, los compuestos de las realizaciones pueden administrarse para el tratamiento o profilaxis de un trastorno inflamatorio de las articulaciones o el tejido conectivo. Estos trastornos incluyen artritis reumatoide, lupus eritematoso, síndrome de Sjögren, esclerodermia (esclerosis sistémica), dermatomiositis, policondritis, polimiositis, polimialgia reumática, artrosis, artritis séptica, fibromialgia, gota, pseudogota, espondilopatías, tal como espondilitis anquilosante, artritis reactiva (síndrome de Reiter), artropatía psoriásica, espondilitis enteropática y artropatía reactiva, vasculitis, tal como poliarteritis nodosa, púrpura de Henoch-Schonlein, enfermedad del suero, granulomatosis de Wegener, arteritis de células gigantes, arteritis temporal, arteritis de Takayasu, síndrome de Behcet, enfermedad de Kawasaki (síndrome del nódulo linfático mucocutáneo) y enfermedad de Buerger (tromboangiitis obliterante). Además, afecciones autoinmunitarias, tales como encefalomiелitis aguda diseminada, enfermedad de Addison, espondilitis anquilosante, síndrome de anticuerpos antifosfolípidos, hepatitis autoinmunitaria, enfermedad celiaca, enfermedad de Crohn, diabetes mellitus, enfermedad de Graves, síndrome de Guillain-Barre, enfermedad de Hashimoto, púrpura trombocitopénica idiopática, enfermedad de Kawasaki, lupus eritematoso, esclerosis múltiple, miastenia grave, síndrome de opsoclonía-mioclónia, neuritis óptica, tiroiditis de Ord, pénfigo, anemia perniciosa, cirrosis biliar primaria, síndrome de Reiter, síndrome de Sjögren, arteritis de Takayasu, arteritis temporal, anemia hemolítica autoinmune caliente y granulomatosis de Wegener.

En otras realizaciones, se tratan determinados trastornos cutáneos autoinmunes, tales como la dermatitis, la dermatitis eczematosa y la psoriasis. En general, las enfermedades cutáneas inflamatorias son una categoría amplia que incluye muchas afecciones, que varían en cuanto a su gravedad de un leve picor a complicaciones médicas graves para la salud. Otras afecciones que son trastornos inflamatorios de la piel incluyen generalmente eccema, acné y rosácea.

También pueden tratarse otros trastornos mediante la administración de compuestos de las realizaciones. En determinadas realizaciones, el trastorno que se va a tratar se selecciona entre rechazo de órganos sólidos tardío y crónico después de trasplante; esclerosis múltiple; afecciones autoinmunitarias (incluyendo lupus sistémico eritematoso, dermatomiositis, polimiositis, neuropatías inflamatorias (Guillain Barre, polineuropatías inflamatorias), vasculitis (granulomatosis de Wegener, poliarteritis nodosa), y trastornos raros, tales como polimialgia reumática, arteritis temporal, síndrome de Sjögren, enfermedad de Behcet, síndrome de Churg-Strauss, y arteritis de Takayasu).

#### Diabetes

En otra realización, los compuestos de las realizaciones pueden administrarse para el tratamiento, profilaxis o retraso de la aparición de la diabetes, la prediabetes y trastornos relacionados. Los trastornos relacionados con la diabetes incluyen, pero sin limitación, hiperglucemia, homeostasia anormal de la glucosa, resistencia a la insulina, síndrome X, trastornos metabólicos, dislipidemia diabética. En una realización, la enfermedad que se va a tratar o prevenir es diabetes de tipo 2. En una realización, los pacientes en riesgo de desarrollar diabetes se tratan

profilácticamente para prevenir su aparición. Los pacientes con diabetes o en riesgo de desarrollar diabetes pueden identificarse mediante diversos factores de riesgo. Uno de los factores de riesgo clave es la edad y la obesidad. En general, los pacientes de más de 45 años de edad y con sobrepeso (con un índice de masa corporal de 25 o más) se encuentran en riesgo de desarrollar diabetes.

La artritis inflamatoria comprende una afección donde está presente la artritis debido a una inflamación articular localizada. La artritis reumatoide, generalmente considerada un tipo de artritis inflamatoria, implica muchas articulaciones, todas las cuales quedan dañadas en cierto grado por la inflamación y sus secuelas. La artrosis, también conocida como "artritis degenerativa" o "enfermedad articular degenerativa", es un síndrome clínico en el que una inflamación de grado bajo da como resultado dolor en las articulaciones, causada por un desgaste anormal del cartílago que cubre y actúa como cojín dentro de las articulaciones y la destrucción o reducción del fluido sinovial que lubrica estas articulaciones. En determinadas realizaciones, el trastorno inflamatorio descrito en el presente documento es una artritis inflamatoria, incluyendo, pero sin limitación, artritis reumatoide o artrosis. La psoriasis comprende un trastorno no contagioso que afecta a la piel y las articulaciones. Los parches de piel descamada causados por la psoriasis, denominados placas psoriásicas, son áreas de inflamación y producción excesiva de piel. En determinadas realizaciones, el trastorno inflamatorio descrito en el presente documento es psoriasis.

Los términos "tratar" y "tratamiento" y similares se usan en el presente documento para hacer referencia generalmente a obtener un efecto farmacológico y fisiológico deseado, y se refieren a la completa eliminación así como a cualquier reducción clínica y cuantitativamente medible en la afección inflamatoria para la que se está tratando al sujeto. "Tratamiento" es una intervención efectuada para prevenir el desarrollo o alterar la patología o los síntomas de un trastorno. Por consiguiente, "tratamiento" se refiere tanto a tratamiento terapéutico como a profiláctico o a medidas preventivas. El "tratamiento" también puede especificarse como cuidados paliativos.

Más específicamente, los compuestos de 2,4-piridimidindiamina descritos en el presente documento que se usan para tratar a un sujeto con un trastorno inflamatorio se proporcionan en una cantidad eficaz para prevenir el trastorno (es decir, inhibir la aparición o la ocurrencia del trastorno y/o hacer que no se desarrollen los síntomas clínicos del trastorno en un mamífero que pueda estar expuesto a o tener predisposición al trastorno pero que aún no experimenta o muestra síntomas del trastorno); inhibir el trastorno (es decir, detener o reducir el desarrollo del trastorno o sus síntomas clínicos); o aliviar el trastorno (es decir, provocar la regresión del trastorno o sus síntomas clínicos). Los sujetos que necesitan tratamiento incluyen aquellos ya con uno o más trastornos inflamatorios, así como aquellos en los que se vaya a prevenir uno o más trastornos inflamatorios.

Un "sujeto que lo necesita" se refiere a cualquier sujeto o individuo que pudiera beneficiarse del método de tratamiento descrito en el presente documento. En determinadas realizaciones, un sujeto que lo necesita es un sujeto predispuesto al desarrollo de uno o más trastornos inflamatorios; un sujeto que tiene uno o más trastornos inflamatorios pero que aún no muestra ningún síntoma clínico; o un sujeto que tiene uno o más trastornos inflamatorios y que muestra síntomas de los uno o más trastornos inflamatorios. El "sujeto que lo necesita" se refiere a un vertebrado, tal como un mamífero. Los mamíferos incluyen, pero sin limitación, a seres humanos, otros primates, roedores (es decir, ratones, ratas, y hámsteres), animales de granja, animales de deporte y mascotas. En una realización, el sujeto es un mamífero, tal como un ser humano. En determinadas realizaciones, los métodos son útiles en animales para experimentación, en aplicación veterinaria, y/o en el desarrollo de modelos animales para una enfermedad.

Como se usa en el presente documento, el término "administrar" o "introducir" un compuesto a un sujeto significa proporcionar el compuesto a un sujeto. Los métodos de administración a sujetos incluyen cualquiera de una serie de medios convenientes que incluyen, pero sin limitación, administración sistémica (por ejemplo, inyección intravenosa, inyección intraparenteral, inhalación, suministro transdérmico, suministro oral, suministro nasal, suministro rectal, etc.) y/o administración local (por ejemplo, inyección directa en un tejido diana, suministro a un tejido mediante una cánula, suministro en un tejido diana mediante implante de un material de liberación retardada, o suministro a través de la piel mediante una composición tópica, tal como una crema, loción, o similares, suministro a un tejido mediante una bomba, etc., por vía intraósea, en el fluido cefalorraquídeo, o similares. "Suministro oral" se refiere a la administración en una forma oral, tal como en un vehículo y/o diluyente farmacéuticamente aceptable. El suministro oral incluye la ingestión del compuesto, así como la administración por sonda oral del fármaco.

Los modos de administración adicionales incluyen bucal, sublingual, vaginal, subcutánea, intramuscular, intradérmica, y administración de aerosol.

Los modos de administración pueden incluir el suministro mediante una formulación y/o dispositivo de liberación sostenida y/o de liberación controlada del fármaco. "Liberación sostenida" se refiere a la liberación de un fármaco o un metabolito activo del mismo en la circulación sistémica durante un periodo de tiempo prolongado en relación al logrado mediante administración oral de una formulación convencional del fármaco. "Liberación controlada" es una liberación de orden cero; es decir, el fármaco se libera con el paso del tiempo independientemente de la concentración. Puede efectuarse una administración individual, múltiple, continua o intermitente.

En una realización, se administra por vía oral una composición que comprende uno o más compuestos de 2,4-pirimidindiamina descritos en el presente documento a un sujeto que tiene artritis inflamatoria, tal como artrosis. En otra realización, se inyecta una composición que comprende uno o más compuestos de 2,4-pirimidindiamina descritos en el presente documento directamente en una articulación afectada de un sujeto que tiene artritis inflamatoria, tal como artrosis. En otra realización más, se aplica una composición que comprende uno o más compuestos de 2,4-pirimidindiamina descritos en el presente documento mediante una formulación tópica a la piel próxima a una articulación afectada de un sujeto que tiene una artritis inflamatoria, tal como artrosis.

Una "cantidad terapéuticamente eficaz" o "una cantidad farmacéuticamente eficaz" significa la cantidad de compuesto de 2,4-pirimidindiamina descrita en el presente documento que, cuando se administra a un sujeto para tratar un trastorno inflamatorio, es suficiente para efectuar dicho tratamiento para el trastorno. Por lo tanto, una "cantidad terapéuticamente eficaz" es una cantidad indicada para el tratamiento mientras que a la vez no supera una cantidad que pueda causar efectos adversos significativos (con una relación beneficio/riesgo razonable) dentro del alcance del buen criterio médico. La "cantidad terapéuticamente efectiva" variará dependiendo del compuesto, y también se determinará por factores físicos y fisiológicos, tales como el trastorno y su gravedad, y la edad, el peso corporal, y/o el historial clínico del sujeto que se vaya a tratar. Los métodos para evaluar la eficacia de los tratamientos terapéuticos son conocidos por los expertos en la materia.

Las dosis que se van a administrar son variables según el periodo de tratamiento, la frecuencia de administración, el hospedador, y la naturaleza y gravedad del trastorno. La dosis puede determinarse por un experto en la materia sin una cantidad de experimentación innecesaria. Los compuestos de 2,4-pirimidindiamina descritos en el presente documento se administran en concentraciones de dosis suficientes para asegurar la liberación de una unidad de dosificación suficiente en el paciente para proporcionar el tratamiento deseado del trastorno inflamatorio. Los principios activos pueden administrarse para lograr concentraciones en sangre terapéuticas o profilácticas, tales como concentraciones plasmáticas *in vivo* de los compuestos de 2,4-pirimidindiamina descritos en el presente documento o de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 10.000 ng/cc, tal como de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 1.000 ng/cc.

"Concentraciones en sangre terapéuticas o profilácticas" se refiere a la exposición sistémica a una concentración suficiente de un compuesto o un metabolito activo del mismo durante un periodo de tiempo suficiente para efectuar el tratamiento de la enfermedad o para prevenir la aparición o reducir la gravedad de una enfermedad en el animal tratado.

Por ejemplo, los métodos descritos en el presente documento pueden usar composiciones para proporcionar de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal/día de los compuestos de 2,4-pirimidindiamina descritos en el presente documento, de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal/día de los compuestos, o de aproximadamente 30 mg/kg de peso corporal/día de los compuestos. Se entenderá, sin embargo, que los niveles de dosificación que se desvíen de los intervalos proporcionados también pueden ser adecuados en el tratamiento de un trastorno dado.

Los compuestos de 2,4-pirimidindiamina descritos en el presente documento pueden estar en cualquier forma adecuada para su administración. Dichas formas administrables incluyen comprimidos, comprimidos tamponados, píldoras, cápsulas, cápsulas con recubrimiento entérico, grageas, sellos, polvos, gránulos, aerosoles, liposomas, supositorios, cremas, lociones, pomadas, parches cutáneos, parenterales, pastillas para chupar, líquidos orales, tales como suspensiones, soluciones y emulsiones (de aceite en agua o de agua en aceite), líquidos oftálmicos y líquidos inyectables, o formas de liberación sostenida y/o controlada de los mismos. Puede proporcionarse la dosis deseada en varios incrementos a intervalos regulares durante el día, mediante infusión continua, o mediante formulaciones de liberación sostenida y/o controlada, o pueden presentarse en forma de bolo, electuario o pasta.

Un "régimen de dosificación práctico" se refiere a una pauta de administración de fármaco que es práctica para el cumplimiento por parte del paciente. Para pacientes humanos, es probable que un régimen de dosificación práctica para un fármaco administrado por vía oral sea una dosis agregada de menos de 10 g/día.

En una realización, se prepara una composición o formulación farmacéutica que comprende uno o más compuestos de 2,4-pirimidindiamina descritos en el presente documento mezclando con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables. Pueden añadirse otros compuestos, si se desea, para maximizar la conservación de compuesto, o para optimizar un método de suministro particular. Además, los presentes métodos incluyen el uso de composiciones combinadas que comprenden los compuestos de 2,4-pirimidindiamina descritos en el presente documento, tal como se describe en el presente documento, conjuntamente con (de manera combinada o alterna) con otros agentes adecuados para el tratamiento de trastornos inflamatorios. En determinadas realizaciones, la combinación o alternación puede ser sinérgica.

"Vehículo farmacéuticamente aceptable" o "diluyente" significa un vehículo que es útil para preparar una composición farmacéutica que sea generalmente segura, ni biológica o de otro modo no deseable, ni tóxica o de otro modo no aceptable, proporcionada con una relación beneficio/riesgo razonable, compatible con otros ingredientes de la formulación, e incluye un vehículo que es aceptable para uso veterinario así como para uso farmacéutico humano.

Un "vehículo farmacéuticamente aceptable", tal como se usa en la memoria descriptiva y las reivindicaciones, incluye tanto uno como más de uno de estos vehículos.

Un "vehículo farmacéuticamente aceptable" incluye cualquiera y todos los disolventes, medios de dispersión, recubrimientos, agentes antibacterianos y antifúngicos, agentes isotónicos y de retraso de la absorción, y similares, compatibles con la administración farmacéutica de una composición que comprende uno o más compuestos de 2,4-pirimidindiamina descritos en el presente documento. Los ejemplos de dichos vehículos o diluyentes incluyen, pero sin limitación, agua, solución salina, solución de Ringer y solución de dextrosa. El volumen de la composición farmacéutica está basado en el modo de administración previsto y en el volumen seguro para el paciente individual, según se determina por un profesional médico.

Las presentes realizaciones se refieren al uso de los compuestos de 2,4-pirimidindiamina descritos en el presente documento para la fabricación de un medicamento.

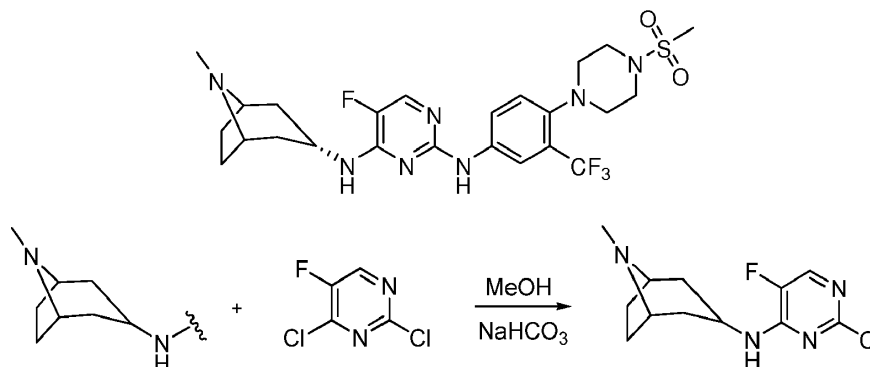
La divulgación anterior se describe adicionalmente en los siguientes ejemplos no limitantes. En los ejemplos siguientes, así como a lo largo de la solicitud, las siguientes abreviaturas tienen los siguientes significados. Si no se definen, los términos tienen sus significados generalmente aceptados.

|      |                                               |
|------|-----------------------------------------------|
| ml   | = mililitro                                   |
| s    | = singlete                                    |
| d    | = doblete                                     |
| t    | = triplete                                    |
| q    | = cuádruplete                                 |
| m    | = multiplete                                  |
| dd   | = doblete de dobletes                         |
| a    | = ancho                                       |
| nM   | = nanomolar                                   |
| μg   | = microgramo                                  |
| ng   | = nanogramo                                   |
| EM   | = espectro de masas o espectrometría de masas |
| CL   | = cromatografía líquida                       |
| DMSO | = dimetilsulfóxido                            |
| μl   | = microlitro                                  |
| mM   | = milimolar                                   |
| rpm  | = revoluciones por minuto                     |

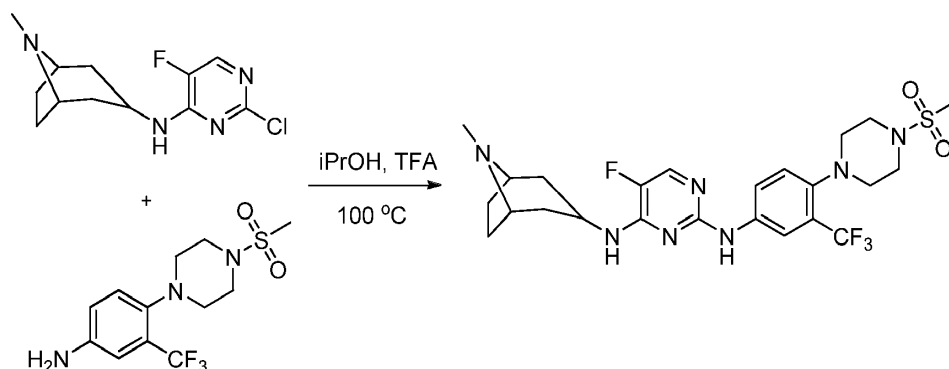
## Ejemplos

### Ejemplo 1

Síntesis de 5-fluoro-N4-(endo-8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-N2-[4-(4-metilsulfonilpiperazino)-3-trifluorometil]fenil-2,4-pirimidindiamina



Se disolvieron endo-3-aminotropano.2HCl (500 mg), 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina (750 mg) y NaHCO<sub>3</sub> (394 mg) en metanol (5 ml). La solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La solución de reacción se evaporó y se cristalizó en acetato de etilo y hexanos para dar sal de HCl de 2-cloro-5-fluoro-N4-(endo-8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-4-pirimidinamina. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1,91-2,20 (m, 10H), 2,63 (s, 3H), 4,22 (a, 1H), 8,09 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 8,30 (a, 1H), 10,66 (a, 1H) ppm.

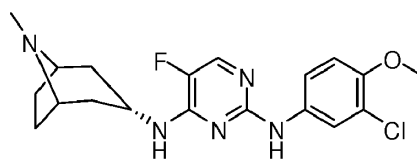


Se suspendieron sal de HCl de 2-cloro-5-fluoro-N4-(endo-8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-4-pirimidinamina (80 mg) y [4-(4-metilsulfonilpiperazino)-3-trifluorometil]anilina (80 mg) en isopropanol (1 ml) y TFA (5 gotas). La solución se calentó a 100 °C durante una noche, después se enfrió a temperatura ambiente. La solución se evaporó y se purificó por HPLC para dar 5-fluoro-N4-(endo-8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-N2-[4-(4-metilsulfonilpiperazino)-3-trifluorometil]fenil-2,4-pirimidindiamina. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1,81-1,96 (m, 8H), 2,16 (m, 2H), 2,59 (s, 3H), 2,88 (a, 4H), 2,93 (s, 3H), 3,20 (a, 4H), 4,29 (m, 1H), 7,48 (m, 2H), 7,84 (s, 1H), 7,90 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 7,99 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 9,27 (s, 1H) ppm; RMN <sup>19</sup>F (282 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ - 165,44, - 59,87 ppm; CLEM: pureza: 98,81 %; EM (m/e): 558,11 (MH<sup>+</sup>).

Otros ejemplos incluidos más adelante pueden prepararse de una manera similar y usando técnicas bien conocidas en la materia.

#### Ejemplo 2

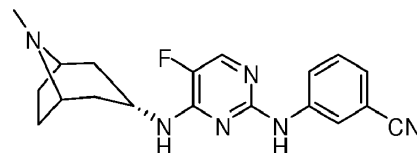
Síntesis de N2-(3-cloro-4-metoxi)fenil-5-fluoro-N4-(endo-8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2,4-pirimidindiamina



RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1,85-2,00 (m, 6H), 2,10 (d, J = 16,2 Hz, 2H), 2,26 (m, 2H), 2,66 (d, J = 4,5 Hz, 3H), 3,79 (s, 3H), 4,26 (m, 1H), 7,02 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,59 (a, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,90 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 9,08 (s, 1H), 9,39 (s, 1H) ppm; RMN <sup>19</sup>F (282 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ - 165,93 ppm; CLEM: pureza: 98,88 %; EM (m/e): 392,13 (MH<sup>+</sup>).

#### Ejemplo 3

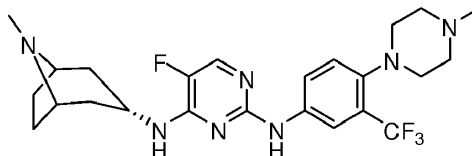
Síntesis de N2-(3-ciano)fenil-5-fluoro-N4-(endo-8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2,4-pirimidindiamina



RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1,89 (m, 6H), 2,15 (m, 2H), 2,55 (s, 3H), 4,31 (m, 1H), 7,30 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,41 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,93 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 9,43 (s, 1H) ppm; RMN <sup>19</sup>F (282 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ - 164,94 ppm; CLEM: pureza: 98,92 %; EM (m/e): 353,24 (MH<sup>+</sup>).

## Ejemplo 4

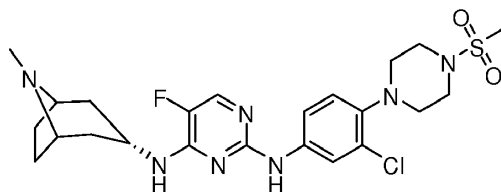
Síntesis de 5-fluoro-N4-(endo-8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-N2-[4-(4-metilpiperazino)-3-trifluorometil]fenil-2,4-pirimidindiamina



RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  1,89-1,99 (m, 6H), 2,10 (m, 2H), 2,26 (m, 2H), 2,67 (d,  $J = 3,9$  Hz, 3H), 2,87 (a, 4H), 3,01 (a, 4H), 3,04 (s, 3H), 4,25 (m, 1H), 7,43 (d,  $J = 8,1$  Hz, 1H), 7,59 (d,  $J = 6,0$  Hz, 1H), 7,95 (m, 3H), 9,29 (s, 1H), 9,41 (a, 1H), 9,68 (a, 1H) ppm; RMN  $^{19}\text{F}$  (282 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  - 170,77, - 60,00 ppm; CLEM: pureza: 93,19 %; EM (m/e): 494,41 (MH $^+$ ).

## Ejemplo 5

Síntesis de N2-[3-cloro-4-(4-metilsulfonilpiperazino)]fenil-5-fluoro-N4-(endo-8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2,4-pirimidindiamina



RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  1,81-1,92 (m, 8H), 2,15 (m, 2H), 2,56 (s, 3H), 2,93 (s, 3H), 2,97 (t, 4H), 3,25 (t, 4H), 4,28 (m, 1H), 7,08 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 7,41 (d,  $J = 7,8$  Hz, 1H), 7,50 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,88 (d,  $J = 3,6$  Hz, 1H), 9,10 (s, 1H) ppm; RMN  $^{19}\text{F}$  (282 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  - 166,04 ppm; CLEM: pureza: 99,31 %; EM (m/e): 524,05 (MH $^+$ ).

## Ejemplo 6

Ensayos de IL-10 e IL-23 *in vitro*

Abreviaturas

THP-1: línea celular de leucemia monocítica aguda humana

IFN $\gamma$ : interferón gamma

SAC: células de *Staphylococcus aureus*, inactivadas por calor y fijadas en formalina

inhibidor de IKK2VI: (5-fenil-2-ureido)tiofeno-3-carboxamida

A. Protocolo de exploraciónMateriales

Células THP-1 y medio de crecimiento RPMI que contiene P/S al 1% y FBS al 10%

IFN $\gamma$  (Peprotech, n.º de cat. 300-02)

Placas de 96 pocillos blancas de fondo transparente (Fisher, n.º de cat. 07-200-587, Corning n.º 3903)

SAC (solución al 12% de Calbiochem, n.º de cat. 507858)

Reactivo CELL TITER GLO® (Promega, n.º de cat. G7573)

Controles positivos, inhibidor de IKK2VI (Calbiochem, n.º de cat. 401483)

Se emplacaron células THP-1 en crecimiento exponencial (100K/pocillo en 100  $\mu\text{l}$ ) en medio RPMI convencional (P/S al 1% + FBS al 10%) que contiene 50 ng/ml de IFN $\gamma$  (1000 U/ml) en una placa de 96 pocillos blanca de fondo

transparente y se dejaron las células a 37°C en el incubador durante 24 h.

Después de 24 h de incubación, se añadieron 100 µl de medio RPMI que contenía compuesto de ensayo concentrado 2X por pocillo al medio de cultivo celular anterior (los compuestos se ensayaron típicamente a una concentración final de 0,01 µM a 20 µM). Las placas se preincubaron durante 1 h a 37 °C antes de estimularlas con SAC.

Después de 1 h de preincubación con compuesto, se añadieron 10 µl por pocillo de solución SAC concentrada 20X en medio RPMI para dar una concentración final del 0,01 %, se agitaron las placas y se incubaron a 37 °C durante 18 h adicionales.

Se recogieron 155 µl del sobrenadante de cada pocillo y a los 50 µl/pocillo restantes de la placa de cultivo celular se le añadieron 50 µl de reactivo CELL TITER GLO®. Las placas se incubaron durante 1-2 minutos en un agitador y se leyó la intensidad de luminiscencia para determinar la citotoxicidad del compuesto.

El sobrenadante de cultivo tisular se usó para llevar a cabo el ELISA de IL-23 (65 µl de sobrenadante) y el ELISA de IL-10 (90 µl de sobrenadante) tal como se describe a continuación.

#### B. Protocolo de ELISA para IL-23 humana (p19/p40) (e-Biosciences)

##### Materiales

Placas blancas opacas de 96 pocillos de alta unión (de Pierce, n.º de cat. 15042)

PBS 1X; tampón de lavado TBST 1X

Solución de bloqueo: Caseína al 0,5 % en PBS (de BDH, n.º de cat. 440203H)

Solución de disolución: BSA al 1 % en PBS (BSA al 10 % de Fisher, n.º de cat. 37525)

Anticuerpo de captura: de rata anti-IL-23 humana (p19) (e-Biosciences, n.º de cat. 14-7238-85)

Anticuerpo de detección: biotinilado de ratón primario anti-IL-12 humana (p40/p70) (e-Biosciences, n.º de cat. 13-7129-85); Secundario para estreptavidina conjugado a HRP (R&D Systems, n.º de cat. DY998).

IL-23 humana recombinante (e-biosciences, n.º de cat. 34-8239)

(concentración de partida sugerida = 5 ng/ml en medio de cultivo celular RPMI)

Sobrenadante de cultivo celular (65 µl de células THP-1 cebadas con IFNγ (50 ng/ml - 1000 U/ml) y estimuladas con SAC al 0,01%)

Sustrato ELISA pico-quimioluminiscente SUPERSIGNAL® [Pierce, n.º de cat. 37069]

##### Recubrimiento de placas:

A 10,5 ml de PBS se le añadieron 50 µl de anticuerpo de captura anti-IL-23 (p19) (2,5 µg/ml), se mezcló bien y se añadieron 100 µl de la solución de recubrimiento a cada pocillo de las placas blancas de 96 pocillos de Pierce, se cubrieron y se incubaron durante una noche a 4 °C.

##### Bloqueo de las placas:

Las placas recubiertas con anticuerpo anti-IL23 (p19) se lavaron 2X usando TBST (se usó el lavador de placas) y se bloquearon las placas usando 200 µl de caseína al 0,5% durante 1,5-2 h a temperatura ambiente con agitación.

##### Adición de sobrenadante y detección:

Las placas se lavaron 2X usando TBST y se transfirió el sobrenadante (65 µl/pocillo) a la placa anterior prebloqueada/recubierta con anticuerpo para IL-23 (p19) de 96 pocillos y se incubó a TA durante 1,5 h con agitación.

La placa se lavó 4X usando TBST (lavador de placas) y se añadieron 100 µl/pocillo de solución de anticuerpo de detección. La solución de anticuerpo de detección se preparó a partir de 2 µl de anticuerpo marcado con biotina anti-IL-12 (p40/p70) en 11 ml de solución de BSA/PBS al 1% (dilución 1-5000). Las placas se incubaron durante 1 hora con agitación a TA.

De nuevo, la placa se lavó 4X con TBST y se añadieron 100 µl de solución de estreptavidina marcada con HRP (R&D Systems) (solución de BSA al 1% en 10 µl/10 ml) y se incubó a TA durante otros 45 min con agitación.

- 5 Después de 45 min, se lavó la placa con TBST 4X y se añadieron 100 µl/pocillo de sustrato pico quimioluminiscente para ELISA Super Signal de Pierce (3,5 ml de A + 3,5 ml de B + 3,5 ml de agua MQ), la placa se agitó durante 1-2 minutos y después se leyó en un lector de placas para cuantificar la cantidad de IL-23 secretada por las células.

#### C. Protocolo de ELISA para IL-10 humana (e-Biosciences)

##### 10 Materiales

Placas blancas opacas de 96 pocillos de alta unión (de Pierce, n.º de cat. 15042)

PBS 1X; tampón de lavado TBST 1X

- 15 Solución de bloqueo: Caseína al 0,5 % en PBS (de BDH, n.º de cat. 440203H)

Solución de disolución: BSA al 1 % en PBS (BSA al 10 % de Fisher, n.º de cat. 37525)

- 20 Anticuerpo de captura: de conejo anti-IL-10 humana (e-Biosciences, n.º de cat. 14-7108-85)

Anticuerpo de detección: biotinilado de ratón primario anti-IL-10 humana (e-Biosciences, n.º de cat. 13-7109-85); Secundario para estreptavidina conjugado a HRP (R&D Systems, n.º de cat. DY998).

- 25 IL-10 humana recombinante (e-biosciences, n.º de cat. 34-8109)

(concentración de partida sugerida = 1 ng/ml en medio de cultivo celular RPMI)

- 30 Sobrenadante de cultivo celular (90 µl de células THP-1 cebadas con IFNγ (50 ng/ml - 1000 U/ml) y estimuladas con SAC al 0,01%)

Sustrato ELISA pico-quimioluminiscente SUPERSIGNAL® [Pierce, n.º de cat. 37069]

##### Recubrimiento de placas:

- 35 A 10,5 ml de PBS se le añadieron 50 µl de anticuerpo de captura anti-IL-10 (2,5 µg/ml), se mezcló bien y se añadieron 100 µl de la solución de recubrimiento a cada pocillo de las placas blancas de 96 pocillos de Pierce. Se cubrieron las placas y se incubaron durante una noche a 4 °C.

##### 40 Bloqueo de las placas:

Las placas recubiertas con anticuerpo anti-IL-10 se lavaron 2X usando TBST (usando el lavador de placas) y se bloquearon usando 200 µl de caseína al 0,5 % durante 1,5-2 h a TA con agitación.

##### 45 Adición de sobrenadante y detección:

Las placas se lavaron 2X usando TBST y se transfirió el sobrenadante (100 µl/pocillo) a la placa anterior prebloqueada/recubierta con anticuerpo para IL-10 de 96 pocillos y se incubó a TA durante 1,5 h con agitación.

- 50 La placa se lavó 4X usando TBST (lavador de placas) y se añadieron 100 µl/pocillo de solución de anticuerpo de detección preparada a partir de 2 µl de anticuerpo anti-IL-10 marcado con biotina en 11 ml de solución de BSA/PBS al 1% (dilución 1-5000). Las placas se incubaron durante 1 hora con agitación a TA.

- 55 De nuevo, la placa se lavó 4X con TBST y se añadieron 100 µl de solución de estreptavidina marcada con HRP (R&D Systems) (solución de BSA al 1% en 10 µl/10 ml) y se incubó a TA durante otros 45 min con agitación.

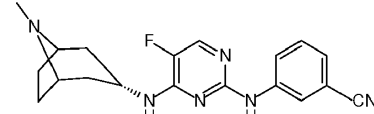
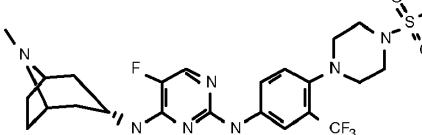
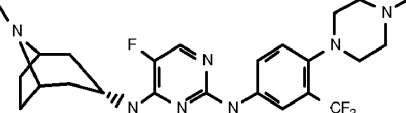
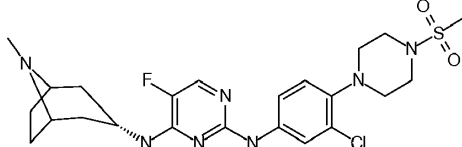
Después de 45 min, se lavó la placa con TBST 4X y se añadieron 100 µl/pocillo de sustrato pico quimioluminiscente para ELISA Super Signal de Pierce (3,5 ml de A + 3,5 ml de B + 3,5 ml de agua MQ), la placa se agitó durante 1-2 minutos y después se leyó en un lector de placas para cuantificar la cantidad de IL-10 secretada por las células.

##### 60 D. Resultados

Los datos de los compuestos de este ensayo se comunican en la tabla 1 a continuación:

65

Tabla 1

|   | ESTRUCTURA                                                                        | IL-10 | IL-23 |
|---|-----------------------------------------------------------------------------------|-------|-------|
| 1 |  | +     | -     |
| 2 |  | +     | -     |
| 3 |  | -     | -     |
| 4 |  | +     | -     |

La tabla 1 muestra el efecto de los compuestos ensayados en los niveles de expresión de IL-10 e IL-23 en células THP-1 estimuladas con SAC. "+" indica un aumento en la producción, y "-" indica una reducción en la producción.

#### Ejemplo 7

#### Métodos de tratamiento

A. Se identifica un compuesto descrito en el presente documento que tiene actividad antiinflamatoria mediante un método adecuado. Se identifica a un sujeto que tiene un trastorno inflamatorio mediante un método adecuado. El sujeto se trata con el compuesto descrito en el presente documento mediante la administración del compuesto en un vehículo adecuado para el modo de administración elegido en una cantidad eficaz para el tratamiento del trastorno inflamatorio.

B. Se identifica un compuesto descrito en el presente documento que tiene actividad antiinflamatoria mediante un método adecuado. Se identifica a un sujeto que tiene psoriasis mediante un método adecuado. El sujeto se trata con el compuesto descrito en el presente documento mediante la administración del compuesto en un vehículo adecuado para el modo de administración elegido en una cantidad eficaz para el tratamiento de la psoriasis.

C. Se identifica un compuesto descrito en el presente documento que tiene actividad antiinflamatoria mediante un método adecuado. Se identifica a un sujeto que tiene enfermedad de Crohn mediante un método adecuado. El sujeto se trata con el compuesto descrito en el presente documento mediante la administración del compuesto en un vehículo adecuado para el modo de administración elegido en una cantidad eficaz para el tratamiento de la enfermedad de Crohn.

D. Se identifica un compuesto descrito en el presente documento que tiene actividad antiinflamatoria mediante un método adecuado. Se identifica a un sujeto que tiene artrosis mediante un método adecuado. El sujeto se trata con el compuesto descrito en el presente documento mediante la administración del compuesto en un vehículo adecuado para el modo de administración elegido en una cantidad eficaz para el tratamiento de la artrosis.

E. Se identifica un compuesto descrito en el presente documento que inhibe la producción de IL-23 mediante un método adecuado. Se identifica a un sujeto que tiene un trastorno inflamatorio mediante un método adecuado. El sujeto se trata con el compuesto descrito en el presente documento mediante la administración del compuesto en un vehículo adecuado para el modo de administración elegido en una cantidad eficaz para el tratamiento del trastorno inflamatorio.

F. Se identifica un compuesto descrito en el presente documento que aumenta la producción de IL-10 mediante un método adecuado. Se identifica a un sujeto que tiene un trastorno inflamatorio mediante un método adecuado. El sujeto se trata con el compuesto descrito en el presente documento mediante la administración del compuesto en un vehículo adecuado para el modo de administración elegido en una cantidad eficaz para el tratamiento del trastorno inflamatorio.

5 G. Se identifica un compuesto descrito en el presente documento que inhibe la producción de IL-23 y aumenta la producción de IL-10 mediante un método adecuado. Se identifica a un sujeto que tiene un trastorno inflamatorio mediante un método adecuado. El sujeto se trata con el compuesto descrito en el presente documento mediante la administración del compuesto en un vehículo adecuado para el modo de administración elegido en una cantidad eficaz para el tratamiento del trastorno inflamatorio.

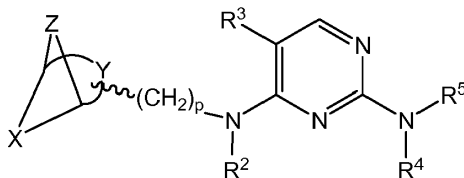
10 H. Se identifica un compuesto descrito en el presente documento que inhibe la producción de IL-23 e inhibe la producción de IL-10 mediante un método adecuado. Se identifica a un sujeto que tiene un trastorno inflamatorio mediante un método adecuado. El sujeto se trata con el compuesto descrito en el presente documento mediante la administración del compuesto en un vehículo adecuado para el modo de administración elegido en una cantidad eficaz para el tratamiento del trastorno inflamatorio.

15 I. Se identifica un compuesto descrito en el presente documento que aumenta la producción de IL-10 y aumenta la producción de IL-23 mediante un método adecuado. Se identifica a un sujeto que tiene un trastorno inflamatorio mediante un método adecuado. El sujeto se trata con el compuesto descrito en el presente documento mediante la administración del compuesto en un vehículo adecuado para el modo de administración elegido en una cantidad eficaz para el tratamiento del trastorno inflamatorio.

## REIVINDICACIONES

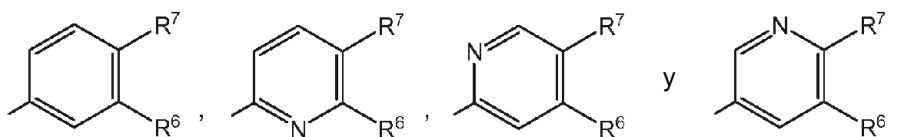
1. Un compuesto de acuerdo con la fórmula:

5



en la que:

- 10 X representa  $(CH_2)_m$ , en el que m es un número entero de 1 a 4 y uno o más  $CH_2$  están opcionalmente reemplazados por O, S o  $N(R^{01})$ , en el que  $R^{01}$  representa H, alquilo  $C_1-C_7$  o cicloalquilo  $C_3-C_8$ ;  
 Y representa  $(CH_2)_n$ , en el que n es un número entero de 2 a 5, y uno o más  $CH_2$  están opcionalmente reemplazados por O, S o  $N(R^{02})$ , en el que  $R^{02}$  representa H, alquilo  $C_1-C_7$  o cicloalquilo  $C_3-C_8$ ;  
 15 Z representa  $N(R^1)$ , O o S, en el que  $R^1$  representa H, alquilo  $C_1-C_7$  o cicloalquilo  $C_3-C_8$ ;  
 ~~~~~ representa un enlace que tiene una configuración endo, una configuración exo o una mezcla de las mismas;  
 p es 0 o 1;
 R^2 representa H, alquilo C_1-C_7 o alcanoilo C_2-C_8 ;
 20 R^3 representa F;
 R^4 representa H, alquilo C_1-C_7 o alcanoilo C_2-C_8 ; y
 R^5 representa una de las siguientes fórmulas:

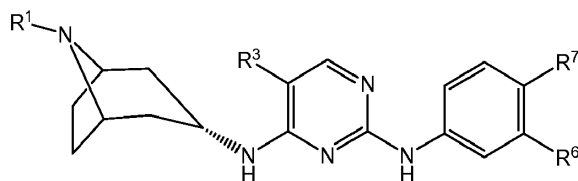


- 25 en la que
 R^6 representa halógeno, ciano, alquilo C_1-C_7 , haloalquilo C_1-C_7 , alcoxi C_1-C_7 o haloalcoxi C_1-C_7 ; y
 R^7 representa H, alquilo C_1-C_7 , haloalquilo C_1-C_7 , alcoxi C_1-C_7 , haloalcoxi C_1-C_7 , cicloalquilo C_3-C_8 , $-SO_2$ -cicloalquilo C_3-C_8 , cicloalquil $C_3-C_8-SO_2-R^8$, cicloalquilo C_3-C_8 , $-SO_2$ -cicloalquenil C_3-C_8 , cicloalquenil $C_3-C_8-SO_2-R^8$, arilo, $-SO_2$ -arilo, aril- SO_2-R^8 , un grupo heterocíclico, un grupo $-SO_2$ -heterocíclico, un grupo heterocíclico- SO_2-R^8 o $-SO_2-NR^9R^{10}$, en el que cada uno de R^8 y R^9 representa independientemente alquilo C_1-C_7 o cicloalquilo C_3-C_8 y R^{10} representa H, alquilo C_1-C_7 o cicloalquilo C_3-C_8 ; o
 R^6 y R^7 se combinan para formar un anillo junto con los átomos de carbono a los que están enlazados;
 35 en el que "cicloalquilo" indica un alquilo monocíclico o bicíclico; y
 en el que "cicloalquenilo" indica un alquenilo monocíclico o bicíclico.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el grupo heterocíclico abarcado por R^7 :

- 40 (a) es aromático, alifático o es insaturado, espiro, condensado o puentado;
 (b) tiene de 3 a 14 átomos de anillo de carbono, al menos uno de los cuales está reemplazado por O, S o $N(R^{03})$, en el que R^{03} representa H, alquilo C_1-C_7 o cicloalquilo C_3-C_8 ;
 (c) tiene de 1 a 3 anillos; y/o
 (d) se selecciona entre el grupo que consiste en aziridinilo, oxiranilo, tiiranilo, azetidínilo, oxetanilo, tietanilo, pirrolidinilo, tetrahidrofurilo, tetrahidrotienilo, piperidilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, tetrahidropiridilo, tetrahidroquinolilo, tetrahidroisoquinolilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piperazinilo, dioxolanilo, imidazolidinilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, tiazolidinilo, pirazolidinilo, 2H-pirrolilo, pirrolinilo, imidazolinilo, pirazolinilo, dihidrofurilo, dihidrotienilo, dihidropiranilo, dihidrotiopiranilo, dihidropiridilo, dihidroquinolilo, dihidroisoquinolilo, indolinilo, isoindolinilo, furilo, furazanilo, piranilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, benzopiranilo, benzofuranilo, indolilo y quinolinilo.

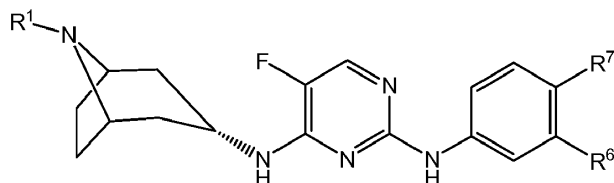
3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, representado por la fórmula:



5 4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 3, en el que R⁶ representa halógeno o haloalquilo C₁-C₇.

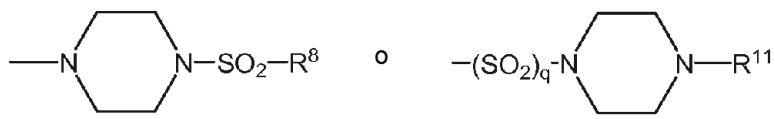
5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 4, en el que R⁶ representa Cl o CF₃.

6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, representado por la fórmula:



7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 6, en el que R⁶ representa CF₃.

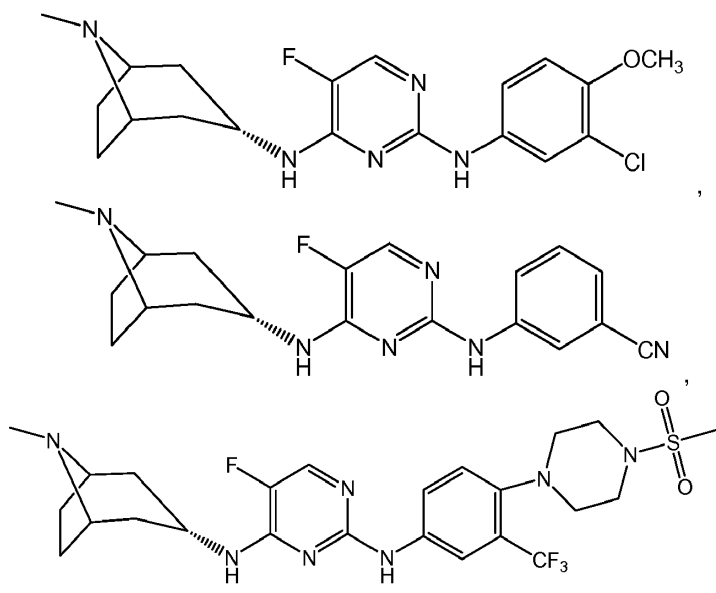
15 8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 7, en el que R⁷ representa la siguiente fórmula: H, alcoxi C₁-C₇,

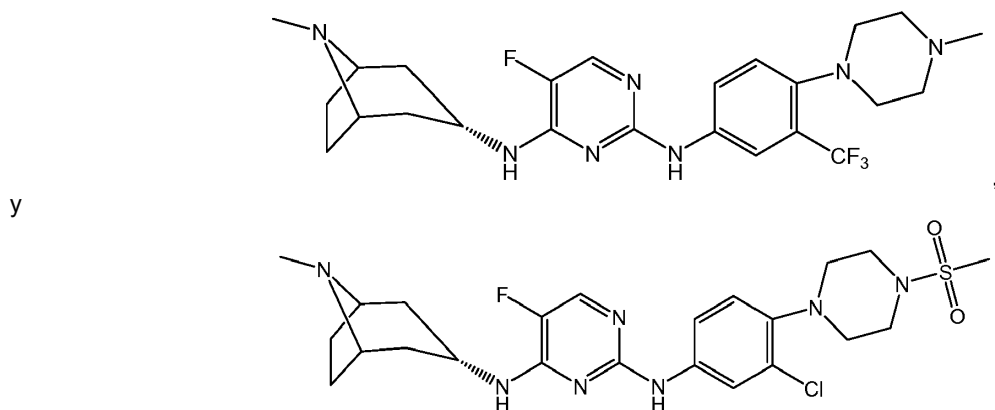


en la que q representa 0 o 1 y R¹¹ representa H o alquilo C₁-C₇.

9. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 8, en el que R⁸ representa metilo o ciclopropilo.

10. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, representado por una de las siguientes fórmulas:





11. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que tiene una configuración endo, en el que:

X representa $(CH_2)_2$;

Y representa $(CH_2)_3$;

Z representa $N(R^1)$;

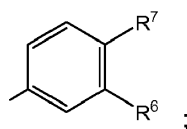
R^1 representa H, alquilo C_1-C_7 o cicloalquilo C_3-C_8 ;

p es 0;

R^2 y R^4 son H;

R^3 representa F;

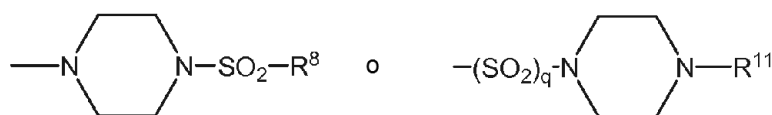
R^5 representa la fórmula:



R^6 representa Cl, CN, CF_3 u $OCHF_2$;

R^7 representa:

H, OCH_3 ,



q representa 0 o 1; y

R^{11} representa H o alquilo C_1-C_7 .

12. Una composición farmacéutica que comprende uno o más compuestos de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

13. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 para su uso en el tratamiento de un ser humano o de un animal.

14. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 13, para su uso en el tratamiento de un trastorno inflamatorio, psoriasis, enfermedad de Crohn o artrosis.

15. Uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 en la preparación de un medicamento para tratar un trastorno inflamatorio, psoriasis, enfermedad de Crohn o artrosis.