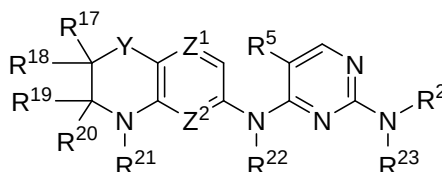


REIVINDICACIONES:

Habiéndose descrito la invención como antecede, se reclama como propiedad lo contenido en las siguientes reivindicaciones:

1. Un método para tratar y/o prevenir el síndrome de liberación de citocinas (CRS), comprendiendo el método administrar al sujeto que experimenta, o en riesgo de desarrollar, CRS una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con la Fórmula I



o un sal, solvato, *N*-óxido o profármaco de este, donde:

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

Z¹ y Z² se seleccionan, cada uno independientemente del otro, entre CH y N;

R² se selecciona entre alquilo inferior sustituido opcionalmente con uno o más grupos R⁸ iguales o diferentes, cicloalquilo inferior sustituido opcionalmente con uno o más grupos R⁸ iguales o diferentes, ciclohexilo sustituido opcionalmente con uno o más grupos R⁸ iguales o diferentes, heterocicloalquilo de 3-8 miembros sustituido opcionalmente con uno o más grupos R⁸ iguales o diferentes, arilo (C₆-C₁₄) sustituido opcionalmente con uno o más grupos R⁸ iguales o diferentes, fenilo sustituido opcionalmente con uno o más grupos R⁸ iguales o diferentes y heteroarilo de 5-15 miembros sustituido opcionalmente con uno o más grupos R⁸ iguales o diferentes;

R⁵ se selecciona entre halo, ciano, nitro o trihalometilo;

cada R^8 se selecciona independientemente entre R^a , R^b , R^a sustituido con uno o más R^a or R^b iguales o diferentes, $-OR^a$ sustituido con uno o más R^a o R^b iguales o diferentes, $-B(OR^a)_2$, $-B(NR^cR^c)_2$, $-(CH_2)_m-R^b$, $-(CHR^a)_m-R^b$, $-O-(CH_2)_m-R^b$, $-S-(CH_2)_m-R^b$, $-O-CHR^aR^b$, $-O-CR^a(R^b)_2$, $-O-(CHR^a)_m-R^b$, $-O-(CH_2)_m-CH[(CH_2)_mR^b]R^b$, $-S-(CHR^a)_m-R^b$, $-C(O)NH-(CH_2)_m-R^b$, $-C(O)NH-(CHR^a)_m-R^b$, $-O-(CH_2)_m-C(O)NH-(CH_2)_m-R^b$, $-S-(CH_2)_m-C(O)NH-(CH_2)_m-R^b$, $-O-(CHR^a)_m-C(O)NH-(CHR^a)_m-R^b$, $-S-(CHR^a)_m-C(O)NH-(CHR^a)_m-R^b$, $-NH-(CH_2)_m-R^b$, $-NH-(CHR^a)_m-R^b$, $-NH[(CH_2)_mR^b]$, $-N[(CH_2)_mR^b]_2$, $-NH-C(O)-NH-(CH_2)_m-R^b$, $-NH-C(O)-(CH_2)_m-CHR^bR^b$ y $-NH-(CH_2)_m-C(O)-NH-(CH_2)_m-R^b$;

R^{17} se selecciona entre hidrógeno, halógeno o alquilo inferior;

R^{18} se selecciona entre hidrógeno, halógeno, alquilo inferior;

o, como alternativa, R^{18} se puede tomar junto con R^{17} para formar un grupo oxo ($=O$) o, junto con el átomo de carbono al que están unidos, un espirociclo que contiene de 3 a 7 átomos de carbono;

R^{19} se selecciona entre hidrógeno o alquilo inferior;

R^{20} se selecciona entre hidrógeno o alquilo inferior;

o, como alternativa, R^{20} se puede tomar junto con R^{19} para formar un grupo oxo ($=O$) o, junto con el átomo de carbono al que están unidos, un espirociclo que contiene de 3 a 7 átomos de carbono;

cada R^a se selecciona, independientemente de los demás, entre hidrógeno, alquilo inferior, cicloalquilo inferior, ciclohexilo, cicloalquilalquilo (C_4-C_{11}), arilo (C_6-C_{10}), fenilo, arilaquilo (C_7-C_{16}), bencilo, heteroalquilo de 2-6 miembros, heterocicloalquilo de 3-8 miembros, heterocicloalquilalquilo de 4-11 miembros, heteroarilo de 5-10 miembros y heteroarilalquilo de 6-16 miembros;

cada R^b se selecciona independientemente de $=O$, $-OR^a$, haloalquiloxi (C_1-C_3), $=S$, $-SR^a$, $=NR^a$, $=NOR^a$, $-NR^cR^c$, halógeno, $-CF_3$, $-CN$, $-NC$, $-OCN$, $-SCN$, $-NO$, $-NO_2$, $=N_2$, $-N_3$, $-S(O)R^a$, $-S(O)_2R^a$, $-S(O)_2OR^a$, $-S(O)NR^cR^c$, $-S(O)_2NR^cR^c$, $-OS(O)R^a$, $-OS(O)_2R^a$, $-OS(O)_2OR^a$, $-OS(O)_2NR^cR^c$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^cR^c$, $-C(NH)NR^cR^c$, $-C(NR^a)NR^cR^c$, $-C(NOH)R^a$, $-C(NOH)NR^cR^c$, $-OC(O)R^a$, $-OC(O)OR^a$, $-OC(O)NR^cR^c$, $-OC(NH)NR^cR^c$, $-OC(NR^a)NR^cR^c$, $-[NHC(O)]_nR^a$, $-[NR^aC(O)]_nR^a$, $-[NHC(O)]_nOR^a$, $-[NR^aC(O)]_nOR^a$, $-[NHC(O)]_nNR^cR^c$, $-[NR^aC(O)]_nNR^cR^c$, $-[NHC(NH)]_nNR^cR^c$ o $-[NR^aC(NR^a)]_nNR^cR^c$;

cada R^c se selecciona, independientemente de los demás, entre R^a o un grupo protector de amino seleccionado entre grupos formilo, acetilo, trifluoroacetilo, bencilo, benciloxicarbonilo, *tert*-butoxicarbonilo, trimetilsililo, 2-trimetilsililetanosulfonilo, tritilo y tritilo sustituido, aliloxicarbonilo, 9-fluorenilmetiloxicarbonilo o nitroveratrilocarbonilo;

o, como alternativa, los dos R^c unidos al mismo átomo de nitrógeno se toman junto con ese átomo de nitrógeno para formar un heterocicloalquilo o heteroarilo de 5 a 8 miembros que puede incluir opcionalmente uno o más heteroátomos adicionales iguales o diferentes y que puede estar sustituido opcionalmente con uno o más grupos R^a iguales o diferentes;

R^{21} , R^{22} y R^{23} se seleccionan, cada uno independientemente de los demás, entre hidrógeno o fosfonooxialquilo;

R^{24} se selecciona entre hidrógeno, alquilo inferior o fosfonooxialquilo;

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

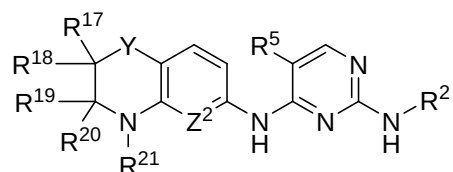
cada n es, independientemente de los demás, un número entero de 0 a 3.

2. El método de la reivindicación 1, donde al menos uno de R^{21} , R^{22} , R^{23} y R^{24} es fosfonooxialquilo.

3. El método de la reivindicación 1 o la reivindicación 2, donde al menos uno de R^{21} , R^{22} , R^{23} y R^{24} es hidrógeno.

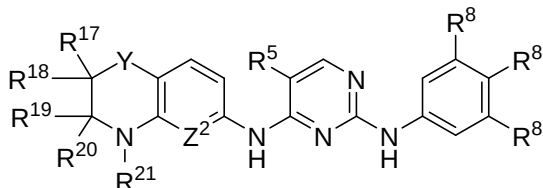
4. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, donde R^{21} es fosfonooxialquilo y R^{22} , R^{23} y R^{24} son hidrógeno.

5. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, donde el compuesto tiene una fórmula seleccionada entre



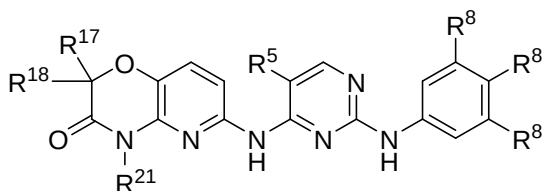
o una sal, solvato, *N*-óxido o profármaco de este.

6. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, donde el compuesto tiene una fórmula seleccionada entre



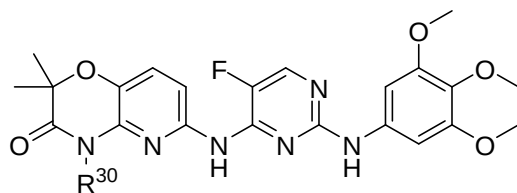
o una sal, solvato, *N*-óxido o profármaco de este.

7. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, donde el compuesto tiene una fórmula



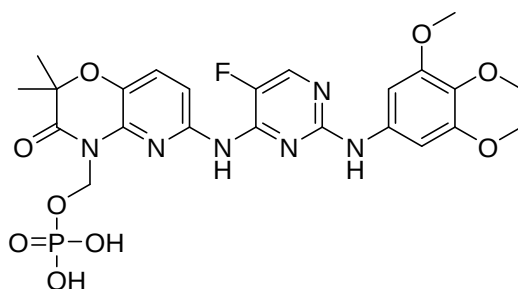
o una sal, solvato, *N*-óxido o profármaco de este.

8. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, donde el compuesto tiene una fórmula



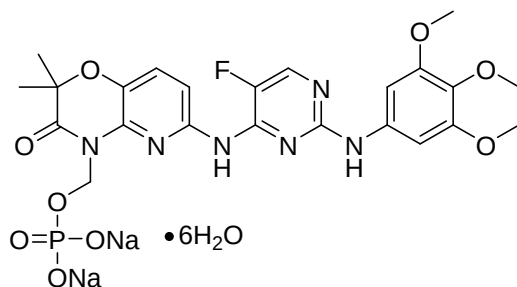
o una sal, solvato, *N*-óxido o profármaco de este, donde R^{30} es H o fosfonooxialquilo.

9. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, donde el compuesto es

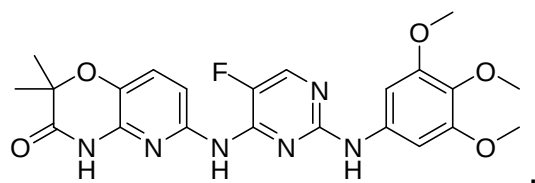


o una sal y/o solvato de este.

10. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, donde el compuesto es



11. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, donde el compuesto es



12. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1-11, donde la administración del compuesto mejora un signo o

síntoma de CRS, en comparación con la gravedad del signo o síntoma antes de la administración del compuesto.

13. El método de la reivindicación 12, donde el signo o síntoma es fiebre.

14. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1-13, donde la administración comprende:

administrar a un sujeto al que se le ha administrado previamente una primera terapia para la cual el CRS es un efecto secundario conocido, sospechado o posible; o

administrar a un sujeto al que se le administrará, o se le está administrando al mismo tiempo, una primera terapia para la cual el CRS es un efecto secundario conocido, sospechado y/o posible.

15. El método de la reivindicación 14, donde la primera terapia comprende una terapia celular.

16. El método de la reivindicación 15, donde la terapia celular comprende una terapia que expresa un receptor de antígeno quimérico (CAR), una terapia con un receptor transgénico o una combinación de estas.

17. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1-16, donde administrar el compuesto comprende además administrar un segundo agente terapéutico.

18. El método de la reivindicación 17, donde el segundo agente terapéutico es un esteroide, un agente antiinflamatorio, un inmunosupresor o una combinación de estos.

19. El método de la reivindicación 18, donde:

el esteroide es alclometasona, algestona, beclometasona, betametasona, budesonida, clobetasol, clobetasona, clocortolona, cloprednol, corticosterona, cortisona, cortivazol, deflazacort, desonida, desoximetasona, dexametasona, diflorasona, difluocortolona, difluprednato,

enoxolona, fluazacort, fluccloronida, fludrocortisona, flumetasona, flunisolida, fluocinolona, fluocinonida, fluocortina, fluocortolona, fluorometolona, fluperolona, fluprednidenol, fluprednisolona, flurandrenolida, fluticasona, formocortal, halcinonida, halobetasol, halometasona, halopredona, hidrocortamato, hidrocortisona, etabonato de loteprednol, mazipredona, medrisona, meprednisona, metilprednisona, mometasona, parametasona, prednicarbato, prednisolona, prednisona, prednival, prednilidenol, rimexolona, tixocortol, triamcinolona o cualquier combinación de estos;

el agente antiinflamatorio es un aminosalicilato, inhibidor de la ciclooxigenasa, diclofenaco, etodolaco, famotidina, fenoprofeno, flurbiprofeno, ketoprofeno, ketorolaco, ibuprofeno, indometacina, meclofenamato, ácido mefenámico, meloxicam, nambumetona, naproxeno, oxaprozina, piroxicam, salsalato, sulindaco, tolmetina o una combinación de estos; o

el inmunosupresor es mercaptopurina, un corticosteroide, un agente alquilante, un inhibidor de calcineurina, un inhibidor de monofosfato de inosina deshidrogenasa (IMPDH), un agente diseñado para suprimir la inmunidad celular a la vez que deja intacta la respuesta inmunológica humoral del receptor, o una combinación de estos.

20. El método de la reivindicación 18, donde el segundo agente terapéutico es dexametasona o prednisona, o una combinación de estos.