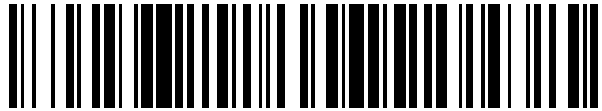


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 463 490**

51 Int. Cl.:

**C07F 9/38** (2006.01)  
**C07D 285/10** (2006.01)  
**C07C 309/24** (2006.01)  
**A61P 31/00** (2006.01)  
**A61P 19/00** (2006.01)  
**A61K 31/662** (2006.01)  
**A61K 31/433** (2006.01)  
**A61K 31/185** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.08.2007 E 07801793 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.02.2014 EP 2057173**

54 Título: **Amidas como inhibidores de la esfingomielina**

30 Prioridad:

**23.08.2006 EP 06119350**

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

**28.05.2014**

73 Titular/es:

**NOVARTIS AG (100.0%)  
Lichtstrasse, 35  
4056 Basel , CH**

72 Inventor/es:

**BAUMANN, KARL;  
BILLICH, ANDREAS y  
OBERHAUSER, BERNDT**

74 Agente/Representante:

**CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel**

**ES 2 463 490 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

Amidas como inhibidores de la esfingomielina

La presente invención se relaciona con mediadores de la esfingomielinasa ácida (aSMasa).

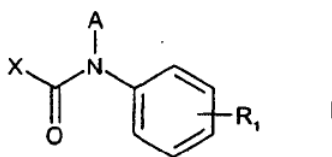
Las esfingomielinasas son fosfodiesterasas que catalizan la hidrólisis de esfingomielina en ceramida y fosforilcolina. La ceramida es un segundo mensajero de lípido en la muerte celular programada (apoptosis), la diferenciación celular y la proliferación, y la esfingomielinasa es una fuente importante de ceramida en las células. Varias esfingomielinasas han sido descritas en células de mamífero. Entre ellos, la esfingomielinasa ácida (aSMasa, EC 3.1.4.12) ha recibido una atención considerable, véase, por ejemplo Goni FM et al, FEBS Lett. 531:38-46 (2002); Gulbins E et al, Subcell Biochem. 36:229-44 (2002); Marchesini N et al, Biochem Cell Biol. 82:27-44 (2004); Stoffel W, Chem Phys Lipids. 102:107-21 (1999). El nombre de esta enzima se refiere al hecho de que su actividad óptima es a pH ~5, en línea con su localización en los lisosomas. Las deficiencias en la actividad de esta enzima resultan en la enfermedad de Niemann-Pick tipos A y B, un trastorno de almacenamiento de lípidos recesivo autosómico acompañado por acumulación de esfingomielina en los lisosomas. La aSMasa lisosomal Madura es una glicoproteína con un peso molecular de 70 kDa. La aSMasa ha sido descrita en términos de una forma secretora y una intracelular, la forma lisosomal, ambas derivadas del mismo gen, caracterizando diferencias en su glicosilación, así como las diferencias en terminales N, véase por ejemplo Schissel, S. L., et al, J. Biol. Chem. 273, 18250-18259, (1998). En las membranas de mamíferos, el colesterol y los esfingolípidos están asociados en microdominios, llamado balsas, separados de la mayor parte de los glicerofosfolípidos. Por la estimulación de las células, estas balsas de membrana en las células en reposo se transforman en grandes dominios de la membrana (llamados plataformas) que median la agregación/agrupamiento de moléculas receptoras; esta agrupación de receptores es un prerrequisito para la reorganización de las moléculas de señalización intracelular para transmitir una señal a la célula. La generación de ceramida dentro de balsas altera dramáticamente las propiedades biofísicas de estos dominios de la membrana, ya que las moléculas de ceramida tienen la tendencia a autoasociarse espontáneamente a los pequeñas microdominios de membrana enriquecidas en ceramidas. Estos microdominios fusionan espontáneamente a grandes plataformas enriquecidas en ceramidas. La producción de ceramida dentro de la membrana celular se describe para ser disparada por muchos receptores, tales como CD95, CD28, TNF, CD40, FcγRII, LFA-1, TRAIL, el activador de plaquetas (PAF) y los receptores IL-1; así como la infección con bacterias, tales como *Pseudomonas aeruginosa*, *S. aureus*, *N. gonorrhoeae*, virus tales como Sindbis virus y Rhinovirus, y parásitos, tales como *Cryptosporidium parvum*; o tratamiento con irradiación gamma, luz UV, o fármacos, tal como cisplatino y resveratrol. La liberación de ceramida por estos estímulos es catalizada por aSMasa activado, véase por ejemplo Gulbins E et al, Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. 2006 290:R11-26. La activación de aSMasa por moléculas receptoras se correlaciona con una translocación de la enzima de los depósitos intracelulares (tales como los lisosomas) sobre la **hojuela** extracelular de la membrana celular.

Con base en el papel esencial de aSMasa en la formación de ceramida inducida por la activación como un prerrequisito para la estimulación del receptor, los inhibidores de aSMasa juegan un papel para el tratamiento de condiciones y enfermedades donde la formación de ceramida y el consecuente disparador de los receptores juega un papel patofisiológico. Tales enfermedades abarcan las enfermedades autoinmunes, tal como la esclerosis y artritis múltiple; choque séptico; enfisema pulmonar y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD); fibrosis quística; enfermedades donde la apoptosis anormal desempeña un papel, tal como la degeneración neuronal, en particular, apoplejía y enfermedad de Alzheimer, e infarto del miocardio; crecimiento tumoral, en particular el crecimiento del melanoma. Además, de acuerdo con los hallazgos, los inhibidores de aSMasa han sido propuestos como útiles para el tratamiento y la prevención de enfermedades causadas por agentes patógenos infecciosos, tales como virus, bacterias y parásitos.

En particular, ha sido documentado un papel de la aSMasa en el choque séptico. De manera interesante, un compuesto, designado NB6, el cual induce la escisión proteolítica de la aSMasa, ha demostrado proteger a los ratones del choque letal por LPS, véase, por ejemplo Claus RA et al, FASEB J. 19:1719-21 (2005). Adicionalmente, ha sido demostrado un papel de la aSMasa en la aterosclerosis, véase por ejemplo Tabas I., Chem Phys Lipids. 1999 102(1-2): 123-30. Esto está basado en la observación de que la escisión de la esfingomielina asociadas con lipoproteínas de baja densidad (LDL) dispara la agregación subendotelial de las LDL como un paso importante en la formación de células de espuma, un efecto patofisiológico crítico en la aterosclerosis. Por lo tanto, se demuestra que los inhibidores de la aSMasa son útiles en la prevención y el tratamiento de la aterosclerosis.

Se ha demostrado que la aSMasa es elevada en pacientes con depresión mental, véase por ejemplo Kornhuber J et al, J Neural Transm. 112:1583-90 (2005). Antidepresivos tricíclicos, en particular, imipramina, son fármacos utilizados en el tratamiento de la depresión mental. Esta clase de compuestos también induce la degradación proteolítica de la aSMasa, llevando a la inhibición general de la actividad de la aSMasa celular. Por lo tanto, se muestra que los inhibidores de la aSMasa son útiles en el tratamiento de trastornos depresivos, tales como la depresión mayor. Ambos, la JP2000/302793 y Matsui et al, Bioorganic & Medical Chemistry, 2002, 3807ff, divulgan derivados de ácido fosfónico útiles como inhibidores de la esfingomielinasa.

Ahora sorprendentemente se han encontrado compuestos que inhiben la acción de la aSMasa. En un aspecto, la presente invención provee un compuesto de la fórmula



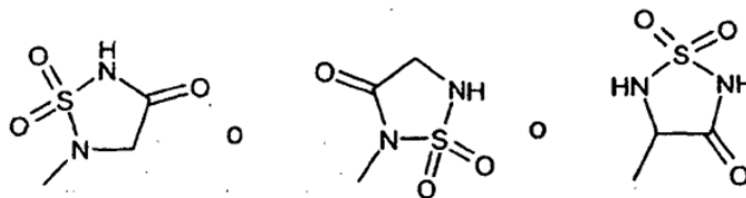
en donde

5 A es hidrógeno o (C<sub>1-4</sub>) alquilo,

R<sub>1</sub> es un grupo Y-R<sub>2</sub>,

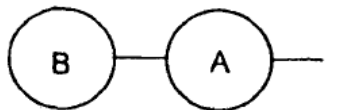
Y no está presente o es (C<sub>1-4</sub>) alquilenilo, alquilenilo que opcionalmente es sustituido, por ejemplo, una o más veces, por halógeno, tal como F,

R<sub>2</sub> es -P(O)(OH)(OH), o un grupo de la fórmula



10

X es un grupo de la fórmula



el anillo A es (C<sub>5-12</sub>) cicloalquilenilo, (C<sub>5-12</sub>) cicloalquenileno o fenileno, y

15 el anillo B es no sustituido o sustituido (C<sub>5-12</sub>) cicloalquilo, (C<sub>5-12</sub>) cicloalquenilo o (C<sub>6-12</sub>) arilo, por ejemplo no sustituido, o, por ejemplo una o más veces, sustituido por R<sub>5</sub>, en donde

R<sub>5</sub> es halógeno, halo (C<sub>1-4</sub>) alquilo, halo (C<sub>1-4</sub>) alquiloxi, carboxilo, nitro, amino, un grupo que contiene fósforo, un grupo que contiene azufre, acilo o aciloxi que comprende de 1 a 12 átomos de carbono al lado del grupo de CO, o

R<sub>5</sub> es un grupo -ZR<sub>6</sub>, en donde

Z no está presente o es NH, O o S y

20 R<sub>6</sub> es hidrógeno si Z está presente, o

R<sub>6</sub> es, por ejemplo si Z está presente, o no,

(C<sub>3-12</sub>) cicloalquilo, (C<sub>5-12</sub>) cicloalquenilo, (C<sub>6-12</sub>) arilo, o heterociclilo, incluyendo heterociclilo aromático y alifático que comprende 3 a 12 miembros de anillo, por ejemplo 5 o 6, y 1 a 4 heteroátomos seleccionados de N, O o S, o

25 (C<sub>1-22</sub>) alquilo, tal como (C<sub>1,12</sub>) alquilo, (C<sub>2-22</sub>) alquenilo, tal como (C<sub>2-12</sub>) alquenilo, o (C<sub>2-22</sub>) alquinilo, tal como C<sub>2-12</sub> alquinilo, cuyo alquilo, alquenilo o alquinilo es no sustituido o sustituido por (C<sub>6-12</sub>) arilo, tal como fenilo, o un compuesto tal como se define en la reivindicación 8.

En otro aspecto, la presente invención provee un compuesto de la fórmula I, en donde A es hidrógeno y los otros residuos son como se define anteriormente o a continuación.

En otro aspecto, la presente invención provee un compuesto de la fórmula I, en donde A es alquilo (C<sub>1-4</sub>) alquilo, tal como metilo o etilo, y los otros residuos son como se define anteriormente o a continuación.

En un compuesto de la fórmula I **preferiblemente**

R<sub>1</sub> es un grupo Y-R<sub>2</sub> e Y no está presente; o

5 R<sub>1</sub> es un grupo Y-R<sub>2</sub> e Y es (C<sub>1-4</sub>) alquilenos, por ejemplo metileno; o

R<sub>1</sub> es un grupo Y-R<sub>2</sub> e Y es alquilenos sustituido, por ejemplo una o más veces, por halógeno, tal como F, por ejemplo difluorometileno, tetrafluoroetileno.

En un compuesto de la fórmula I **preferiblemente**

R<sub>1</sub> está en la posición orto del anillo de fenilo al que está unido, o

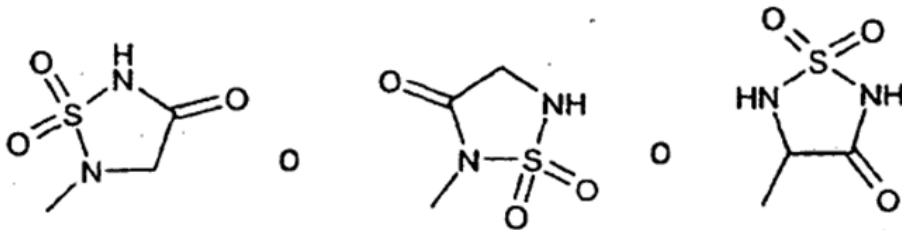
10 R<sub>1</sub> está en la posición del anillo de fenilo al que está unido, o

R<sub>1</sub> está en la posición para del anillo de fenilo al que está unido.

En un compuesto de la fórmula I **preferiblemente**

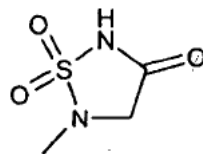
R<sub>2</sub> es -P(O)(OH)(OH); o

R<sub>2</sub> es un grupo de la fórmula



15

tal como un grupo de la fórmula



En un compuesto de la fórmula I **preferiblemente**

el anillo A es fenileno no sustituido, o

20 el anillo A es (C<sub>5-12</sub>) cicloalquilenos no sustituido o (C<sub>5-12</sub>) cicloalquilenos, tal como adamantileno.

En un compuesto de la fórmula I **preferiblemente**

el anillo B es (C<sub>6-12</sub>) arilo, tal como fenilo cuyo arilo es no sustituido o sustituido por R<sub>5</sub>, en donde R<sub>5</sub> es tal como se define anteriormente, o

25 el anillo B es (C<sub>5-12</sub>) cicloalquilo no sustituido o (C<sub>5-12</sub>) cicloalquilenos, o (C<sub>5-12</sub>) cicloalquilo o (C<sub>5-12</sub>) cicloalquilenos sustituido por R<sub>5</sub>, en donde R<sub>5</sub> es tal como se define anteriormente.

En un compuesto de la fórmula I **preferiblemente**

si el anillo B es fenilo sustituido, el fenilo es sustituido en la posición 4.

En un compuesto de la fórmula I **preferiblemente**

Si están presentes,  $R_5$  es un grupo  $-ZR_6$ , en donde

Z no está presente es NH, O o S, preferiblemente Z no está presente o es O, y

5  $R_6$  es hidrógeno en caso de que Z esté presente, o

$R_6$ , si Z está presente o no, es alquilo, alquenilo o alquinilo, en donde alquilo comprende de 1 a 22, tal como 1 a 12 átomos de carbono, y alquenilo o alquinilo comprende 2 a 22, tal como 2 a 12 átomos de carbono, preferiblemente alquilo,

en donde alquilo, alquenilo o alquinilo están no sustituidos o sustituidos por  $(C_{6-12})$  arilo, tal como fenilo.

10 En un compuesto de la fórmula I **más preferiblemente**

$R_5$  es hidroxilo, alquilo o alcoxi en donde "alc" comprende de 1 a 22, tal como 1 a 12 átomos de carbono, cuyo alquilo o alcoxi opcionalmente está sustituido por fenilo.

15 Si en un compuesto de la fórmula I A es  $(C_{1-4})$  alquilo, tal como metilo o etilo, el anillo B es preferiblemente fenilo sustituido por  $R_5$ ,  $R_5$  es un grupo  $-ZR_6$ , en donde Z es NH, O o S y  $R_6$  es  $(C_{1-22})$  alquilo, tal como  $(C_{1-12})$  alquilo,  $(C_{2-22})$  alquenilo, tales como  $(C_{2-12})$  alqueno, o  $(C_{2-22})$  alquinilo, tal como  $(C_{2-12})$  alquinilo, el cual, alquilo, alqueno o alquinilo es no sustituido o sustituido por  $(C_{6-12})$  arilo, tal como fenilo; más preferiblemente el anillo B es fenilo sustituido por  $R_5$ ,  $R_5$  es un grupo  $-ZR_6$ , en donde Z es NH, O o S, preferiblemente O, y  $R_6$  es  $(C_{1-22})$  alquilo. En otro aspecto, la presente invención provee un compuesto de la fórmula I, en donde

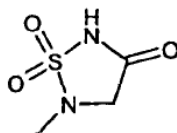
A es hidrógeno, metilo o etilo,

20  $R_1$  es un grupo  $Y-R_2$ ,

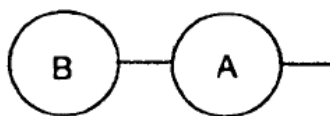
Y no está presente o es  $-CH_2-$ ,  $-CF_2-$  o  $-CF_2-CF_2-$ ,

$R_2$  es  $-P(O)(OH)(OH)$ ; o

$R_2$  es un grupo de la fórmula



25 X es un grupo de la fórmula



el anillo A es fenileno no sustituido o adamantileno, y

el anillo B es fenilo, cuyo fenilo es no sustituido o sustituido por hexilo, hidroxilo, metoxi, butoxi, por ejemplo n-butoxi, heptiloxi, octiloxi, deciloxi o benciloxi.

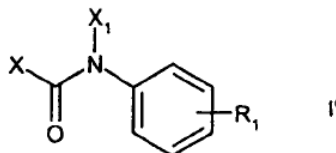
30 En otro aspecto, la presente invención provee un profármaco de un compuesto de la fórmula I de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-7.

Un profármaco de un compuesto de la fórmula I es **preferiblemente**

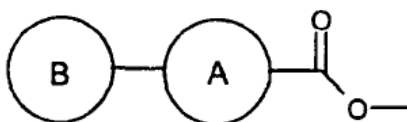
un compuesto de la fórmula I en donde  $R_2$  es un éster de ácido fosfórico o grupo amida (amidato),

por ejemplo en forma de sal, en donde el éster de ácido fosfórico o amida resto (amidato) es un grupo que es hidrolizable, por ejemplo, hidrolizable in vivo y los otros residuos son como se define arriba o a continuación, o

- 5 un compuesto de la fórmula I en donde A es diferente de  $(C_{1-4})$  alquilo, por ejemplo, el nitrógeno del grupo amida es sustituido por un grupo que es hidrolizable, por ejemplo hidrolizable in vivo, tal como un compuesto de la fórmula

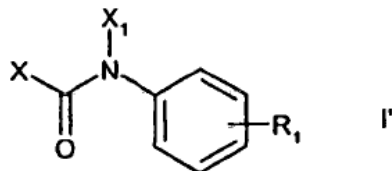


en donde  $X_1$  es un grupo de la fórmula



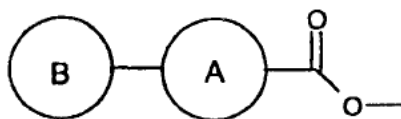
en donde el anillo A y el anillo B son como se define anteriormente, o

- 10 un compuesto de la fórmula I en donde  $R_2$  es un éster de ácido fosfórico o grupo amida (amidato), por ejemplo, en forma de sal, en donde el éster de ácido fosfórico o la unidad estructural amida (amidato) es un grupo que es hidrolizable, por ejemplo, hidrolizable in vivo y los otros residuos son tal como se define más arriba o más abajo y en donde A es diferente de  $(C_{1-4})$  alquilo, por ejemplo, el nitrógeno del grupo amida es sustituido por un grupo que es hidrolizable, por ejemplo hidrolizable in vivo, tal como un compuesto de la fórmula



15

en donde  $X_1$  es un grupo de la fórmula



en donde el anillo A y el anillo B son como se define anteriormente.

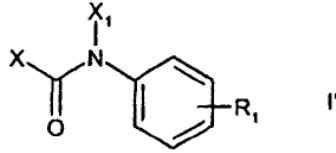
- 20 En una realización preferida, un profármaco de un compuesto de la fórmula I es preferiblemente un compuesto de la fórmula I, en donde  $R_1$  es un grupo  $-Y-R_2'$ , en donde

$R_2'$  es  $-P(O)(OR_3)(OR_4)$ ,  $-P(O)(NHR_3)(NHR_4)$  o  $-P(O)(NHR_3)(OR_4)$ , más preferiblemente  $-P(O)(OR_3)(OR_4)$ , en donde  $R_3$  y  $R_4$  independientemente uno de otro son hidrógeno o  $(C_{1-4})$  alquilo y en donde al menos uno de  $R_3$  y  $R_4$  es  $(C_{1-4})$  alquilo, o

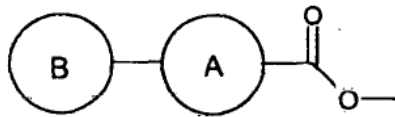
- 25  $R_2'$  es  $-P(O)(OR'_3)(OR'_4)$ ,  $-P(O)(NHR'_3)(NHR'_4)$  o  $-P(O)(NHR'_3)(OR'_4)$ , más preferiblemente  $-P(O)(OR'_3)(OR'_4)$ , en donde  $R'_3$  y  $R'_4$  independientemente uno de otros son hidrógeno o  $(C_{1-4})$  alquilo, en donde alquilo es sustituido con  $(C_{1-6})$  alquilcarboniloxi, tal como tert-butilcarboniloxi, y en donde al menos uno de  $R'_3$  y  $R'_4$  es diferente de hidrógeno; o

$R_2'$  es  $-P(O)(O)(O-CH_2-CH_2-N+(C(CH_3)_3)_3)$ ;

En otra realización preferida, un profármaco de un compuesto de la fórmula I es preferiblemente un compuesto de la fórmula I en donde A es diferente de (C<sub>1-4</sub>) alquilo, por ejemplo, el nitrógeno del grupo amida es sustituido por un grupo que es hidrolizable, por ejemplo hidrolizable in vivo, tal como un compuesto de la fórmula

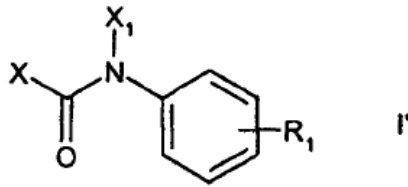


5 en donde X<sub>1</sub> es un grupo de la fórmula



en donde el anillo A y el anillo B son como se define anteriormente.

En otro aspecto, la presente invención provee un profármaco de un compuesto de la fórmula I el cual es un compuesto de la fórmula



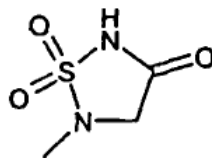
10

en donde R<sub>1</sub> es un grupo Y-R<sub>2</sub> o -Y-R<sub>2</sub>'

Y no está presente o es -CH<sub>2</sub>-, -CF<sub>2</sub>- o CF<sub>2</sub>-CF<sub>2</sub>-

R<sub>2</sub> es -P(O)(OH)(OH); o

R<sub>2</sub> es un grupo de la fórmula



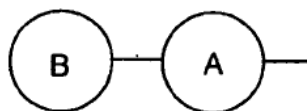
15

R'<sub>2</sub> es -P(O)(OR<sub>3</sub>)(OR<sub>4</sub>) en donde R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> independientemente uno de otro son hidrógeno o (C<sub>1-4</sub>) alquilo y en donde al menos uno de R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> es (C<sub>1-4</sub>) alquilo, o

R'<sub>2</sub> es -P(O)(OR'<sub>3</sub>)(OR'<sub>4</sub>) en donde R'<sub>3</sub> y R'<sub>4</sub> independientemente uno de otro son hidrógeno o (C<sub>1-4</sub>) alquilo, en donde alquilo es sustituido por (C<sub>1-6</sub>) alquilcarboniloxi y en donde al menos uno de R'<sub>3</sub> y R'<sub>4</sub> es diferente de hidrógeno; o

20 R'<sub>2</sub> es -P(O-)(O)(O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N+(C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)).

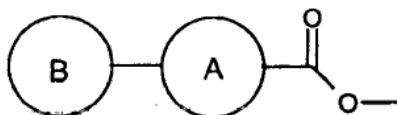
X es un grupo de la fórmula



el anillo A es fenileno no sustituido o adamantileno, y

el anillo B es fenilo, cuyo fenilo es no sustituido o sustituido por hexilo, decilo, hidroxilo, metoxi, butoxi, por ejemplo n-butoxi, heptiloxi, octiloxi, deciloxi o benciloxi, y

X<sub>1</sub> es hidrógeno o un grupo de la fórmula



5

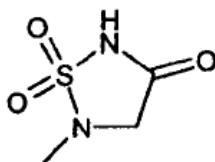
en donde el anillo A y el anillo B son como se define anteriormente,

con la condición de que

o bien X<sub>1</sub> es diferente de hidrógeno, o R<sub>1</sub> es -Y-R<sub>2</sub>' , o

X<sub>1</sub> es diferente de y R<sub>1</sub> es -Y-R<sub>2</sub>' ,

10 y con la condición de que, si R<sub>2</sub> es un grupo de la fórmula



entonces R<sub>1</sub> es -Y-R<sub>2</sub>' .

15 En un compuesto de la fórmula I cada grupo individual de sustituyentes definidos, o cada sustituyente individual definido, respectivamente, puede ser un grupo preferido de sustituyentes, o sustituyente, respectivamente, por ejemplo, independientemente uno de otro grupo de sustituyentes o sustituyente definido.

En otro aspecto, la presente invención provee un compuesto de la fórmula I, seleccionado del grupo que consiste de

1. Ácido 4'-octiloxi-bifenil-4-carboxílico [3-(1,1,4-trioxo-1λ<sup>6</sup>-[1,2,5]tiadiazolidin-2-il)-fenil]-amida,
2. Ácido {2-[(4'-Octiloxi-bifenil-4-carbonil)-amino]-bencil}-fosfónico,
3. Ácido {2-[(4'-Hexil-bifenil-4-carbonil)-amino]-bencil}-fosfónico,
- 20 4. Ácido {2-[(3-Fenil-adamantano-1-carbonil)-amino]-bencil}-fosfónico,
5. Ácido {2-[(4'-Metoxi-bifenil-4-carbonil)-amino]-bencil}-fosfónico,
6. Ácido (Difluoro-2-[(4'-octiloxi-bifenil-4-carbonil)-amino]-fenil)-metil}-fosfónico,
7. Ácido (Difluoro-3-[(4'-octiloxi-bifenil-4-carbonil)-amino]-fenil)-metil}-fosfónico,
8. Ácido (Difluoro-4-[(4'-octiloxi-bifenil-4-carbonil)-amino]-fenil)-metil}-fosfónico,
- 25 9. Dietil éster del ácido (Difluoro-2-[(4'-octiloxi-bifenil-4-carbonil)-amino]-fenil)-metil}-fosfónico,
10. Dietil éster del ácido (Difluoro-3-[(4'-octiloxi-bifenil-4-carbonil)-amino]-fenil)-metil}-fosfónico,
11. Dietil éster del ácido (Difluoro-4-[(4'-octiloxi-bifenil-4-carbonil)-amino]-fenil)-metil}-fosfónico,
12. Monoetil éster del ácido (Difluoro-2-[(4'-octiloxi-bifenil-4-carbonil)-amino]-fenil)-metil}-fosfónico,
13. Monoetil éster del ácido (Difluoro-3-[(4'-octiloxi-bifenil-4-carbonil)-amino]-fenil)-metil}-fosfónico,



14. Monoetil éster del ácido (Difluoro-{4-[(4'-octiloxi-bifenil-4-carbonil)-amino]-fenil}-metil)-fosfónico,
15. Dietil éster del ácido (1,1,2,2-Tetrafluoro-2-{4-[(4'-octiloxi-bifenil-4-carbonil)-amino]-fenil}-etil)-fosfónico,
16. Monoetil éster del ácido (1,1,2,2-Tetrafluoro-2-{4-[(4'-octiloxi-bifenil-4-carbonil)-amino]-fenil}-etil)-fosfónico,
17. Ácido (1,1,2,2-Tetrafluoro-2-{4-[(4'-octiloxi-bifenil-4-carbonil)-amino]-fenil}-etil)-fosfónico,
- 5 18. Ácido {2-[(4'-Octiloxi-bifenil-4-carbonil)-amino]-fenil}-fosfónico,
19. Monoetil éster del ácido {2-[(4'-Octiloxi-bifenil-4-carbonil)-amino]-fenil}-fosfónico,
20. Dietil éster del ácido {2-[(4'-Octiloxi-bifenil-4-carbonil)-amino]-fenil}-fosfónico,
21. Ácido {3-[(4'-Octiloxi-bifenil-4-carbonil)-amino]-fenil}-fosfónico,
22. Monoetil éster del ácido {3-[(4'-Octiloxi-bifenil-4-carbonil)-amino]-fenil}-fosfónico,
- 10 23. Dietil éster del ácido {3-[(4'-Octiloxi-bifenil-4-carbonil)-amino]-fenil}fosfónico,
24. Ácido [3-(4-Heptiloxi-benzoilamino)-fenil]-fosfónico,
25. Monoetil éster del ácido {4-[(4'-Octiloxi-bifenil-4-carbonil)-amino]-fenil}-fosfónico,
26. Dietil éster del ácido {4-[(4'-Octi)oxi-bifenil-4-carbonil)-amino]-fenil}-fosfónico,
27. Ácido 3-[(4'-Octiloxi-bifenil-4-carbonil)-amino]-bencil}-fosfónico,
- 15 28. Monoetil éster del ácido {3-[(4'-Octiloxi-bifenil-4-carbonil)-amino]-bencil}-fosfónico,
29. Dietil éster del ácido {2-[(4'-Deciloxi-bifenil-4-carbonil)-amino]-bencil}-fosfónico,
30. Ácido {2-[(4'-Deciloxi-bifenil-4-carbonil)-amino]-bencil}-fosfónico,
31. Ácido {2-[(4'-Benciloxi-bifenil-4-carbonil)-amino]-bencil}-fosfónico,
32. Ácido {2-[(4'-Hidroxibifenil-4-carbonil)-amino]-bencil}-fosfónico,
- 20 33. Ácido {4-[(4'-Octiloxi-bifenil-4-carbonil)-amino]-bencil}-fosfónico,
34. Ácido {2-[(Bifenil-4-carbonil)-amino]-bencil}-fosfónico,
35. Ácido {2-[(4'-Butoxi-bifenil-4-carbonil)-amino]-bencil}-fosfónico,
36. [2-({2-[(4'-Hexil-bifenil-4-carbonil)-amino]-bencil}-hidroxifosfinoiloxi)-etil]-trimetilamonio,
37. Etil éster metil éster del ácido (Difluoro-{2-[(4'-octiloxi-bifenil-4-carbonil)-amino]-fenil}-metil)-fosfónico,
- 25 38. Dietil éster del ácido (1,1,2,2-Tetrafluoro-2-{4-[(4'-octiloxi-bifenil-4-carbonil)-(4'-octiloxi-bifenil-4-carboniloxi)-amino]-fenil}-etil)-fosfónico,
39. hidroxibencil-2-[(4'-octiloxi-bifenil-4-carbonil)-amino]-fosfinoiloximetil éster del ácido 2,2-Dimetil-propiónico,
40. Éster (2,2-dimetil-propioniloximetoxi)-{2-[(4'-octiloxi-bifenil-4-carbonil)-amino]-bencil}-fosfinoiloximetilo del ácido 2,2-Dimetil-propiónico,
- 30 41. Dietil éster del ácido (Difluoro-{4-[(4'-octiloxi-bifenil-4-carbonil)-(4'-octiloxi-bifenil-4-carboniloxi)-amino]-fenil}-metil)-fosfónico,
42. Dietil éster del ácido (1,1,2,2-Tetrafluoro-2-{2-[(4'-octiloxi-bifenil)-4-carbonil]-amino}-fenil)-etil)-fosfónico,
43. Dietil éster del ácido (1,1,2,2-Tetrafluoro-2-{3-[(4'-octiloxi-bifenil-4-carbonil)-amino]-fenil}-etil)-fosfónico,
44. Ácido (Difluoro-{4-[(4'-octiloxi-bifenil-4-carbonil)-(4'-octiloxi-bifenil-4-carboniloxi)-amino]-fenil}-metil)-fosfónico,
- 35 45. Ácido (1,1,2,2-Tetrafluoro-2-{3-[(4'-octiloxi-bifenil-4-carbonil)-amino]-fenil}-etil)-fosfónico,

46. Ácido (1,1,2,2-Tetrafluoro-2-{2-[(4'-octiloxi-bifenil-4-carbonil)-amino]-fenil}-etil)-fosfónico,  
 47. Dietil éster del ácido (2-{2-[(4'-Octiloxi-bifenil-4-carbonil)-amino]-fenil}-etil)-fosfónico,  
 48. Dietil éster del ácido (2-{3-[(4'-Octiloxi-bifenil-4-carbonil)-amino]-fenil}-etil)-fosfónico,  
 48a. Dietil éster del ácido (2-{4-[(4'-Octiloxi-bifenil-4-carbonil)-amino]-fenil}-etil)-fosfónico,  
 5 49. Ácido (2-{2-[(4'-Octiloxi-bifenil-4-carbonil)-amino]-fenil}-etil)-fosfónico,  
 50. Ácido (2-{3-[(4'-Octiloxi-bifenil-4-carbonil)-amino]-fenil}-etil)-fosfónico,  
 51. Ácido (2-{4-[(4'-Octiloxi-bifenil-4-carbonil)-amino]-fenil}-etil)-fosfónico,  
 52. {4-[(4'-Octiloxi-bifenil-4-carbonil)-amino]-fenil}-fosfónico,  
 53. Dietil éster del ácido {3-[(4'-Octiloxi-bifenil-4-carbonil)-amino]-bencil}-fosfónico.  
 10 54. Dietil éster del ácido ({2-[Etil-(4'-octiloxi-bifenil-4-carbonil)-amino]-fenil}-difluoro-metil)-fosfónico,  
 55. Dietil éster del ácido (Difluoro-2-[metil-(4'-octiloxi-bifenil-4-carbonil)-amino]-fenil)-metil)-fosfónico,  
 56. Etil éster metil éster del ácido (Difluoro-2-[metil-(4'-octiloxi-bifenil-4-carbonil)-amino]-fenil)-metil)-fosfónico,  
 57. Dietil éster del ácido (Difluoro-4-[metil-(4'-octiloxi-bifenil-4-carbonil)-amino]-fenil)-metil)-fosfónico,  
 58. Etil éster metil éster del ácido (Difluoro-4-[metil-(4'-octiloxi-bifenil-4-carbonil)-amino]-fenil)-metil)-fosfónico,  
 15 59. Dietil éster del ácido (Difluoro-3-[metil-(4'-octiloxi-bifenil-4-carbonil)-amino]-fenil)-metil)-fosfónico,  
 60. Etil éster metil éster del ácido (Difluoro-3-[metil-(4'-octiloxi-bifenil-4-carbonil)-amino]-fenil)-metil)-fosfónico,  
 61. Monoetil éster del ácido (Difluoro-3-[metil-(4'-octiloxi-bifenil-4-carbonil)-amino]-fenil)-metil)-fosfónico,  
 62. Ácido (Difluoro-4-[metil-(4'-octiloxi-bifenil-4-carbonil)-amino]-fenil)-metil)-fosfónico,  
 63. Ácido (Difluoro-2-[metil-(4'-octiloxi-bifenil-carbonil)-amino]-fenil)-metil)-fosfónico, y  
 20 64. Ácido (Difluoro-3-[metil-(4'-octiloxi-bifenil-4-carbonil)-amino]-fenil)-metil)-fosfónico;

por ejemplo tal como compuestos de la fórmula I' o de la fórmula I como se indica en los Ejemplos 1 a 62 en la TABLA 1 y la TABLA 2, a continuación en la parte de ejemplos.

Los compuestos provistos por la presente invención son designados en lo sucesivo como "compuestos de (de acuerdo con) la presente invención". Un compuesto de la presente invención incluye un compuesto en cualquier forma, por ejemplo, en forma libre, en la forma de una sal, en la forma de un solvato y en la forma de una sal y un solvato.  
 25

En otro aspecto, la presente invención provee un compuesto de la presente invención en la forma de una sal.

Tales sales incluyen preferiblemente sales farmacéuticamente aceptables, aunque se incluyen sales farmacéuticamente inaceptables, por ejemplo, para fines de preparación / aislamiento / purificación.

30 Un compuesto de la presente invención en forma libre puede ser convertido en un compuesto correspondiente en la forma de una sal; y viceversa. Un compuesto de la presente invención en forma libre o en la forma de una sal y en la forma de un solvato puede ser convertido en un compuesto correspondiente en forma libre o en la forma de una sal en forma no solvatada; y viceversa.

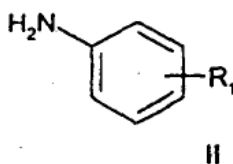
35 Un compuesto de la presente invención puede existir en la forma de isómeros ópticos, diastereoisómeros, confómeros cis/trans y mezclas de los mismos. Un compuesto de la presente invención puede, por ejemplo contener átomos de carbono asimétricos o átomos de fósforo y por lo tanto pueden existir en la forma de enantiómeros o diastereoisómeros y mezclas de los mismos, por ejemplo, racematos. Un compuesto de la presente invención puede estar presente en la configuración (R)-, (S)- o (R,S) preferiblemente en la configuración (R)- o (S)- con respecto a las posiciones especificadas en el compuesto de la presente invención.

Las mezclas isoméricas pueden ser separadas según sea apropiado, por ejemplo, de acuerdo, por ejemplo, de forma análoga, con un método tal como convencional, para obtener isómeros puros. La presente invención incluye un compuesto de la presente invención en cualquier forma isomérica y en cualquier mezcla isomérica.

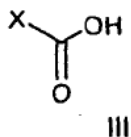
5 La presente invención también incluye tautómeros de un compuesto de la presente invención, donde pueden existir tautómeros.

En otro aspecto, la presente invención provee un proceso para la producción de un compuesto de la fórmula I, tal como se definió anteriormente, que comprende las etapas

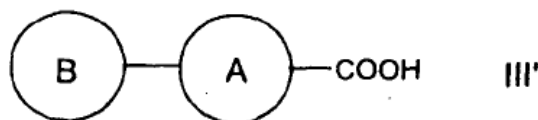
i) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula



10 con un compuesto de la fórmula



tal como un compuesto de la fórmula



15 en donde X y R<sub>1</sub>, por ejemplo, y el anillo A y el anillo B, son tal como se definió anteriormente, y en donde los grupos funcionales están protegidos opcionalmente, en un solvente orgánico, por ejemplo, solvente orgánico polar, tal como DMF, por ejemplo, en la presencia de agente de acoplamiento, tal como N-etilo, N'-(3-dimetilaminopropil)-carbodiimida, 1-hidroxi-7-aza-1,2,3-benzotriazol) y una base, por ejemplo, una amina, tal como una amina terciaria, por ejemplo, diisopropiletilamina,

ii) opcionalmente eliminar los grupos protectores,

20 iii) aislar un compuesto de la fórmula I o profármaco del mismo, en donde X y R<sub>1</sub> son como se definió anteriormente de la mezcla de reacción, y

25 iv) opcionalmente hacer reaccionar de manera adicional para obtener otro compuesto de la fórmula I o profármaco del mismo, por ejemplo, alquilación del grupo amina con un (C<sub>1-4</sub>) alquilhalogenuro, tal como un (C<sub>1-4</sub>) alquilyoduro en la presencia de hexametildisilazida de litio (LiHMDS), para obtener un compuesto de la fórmula I, o profármaco del mismo en donde A es (C<sub>1-4</sub>) alquilo, por ejemplo, antes o después de la etapa ii).

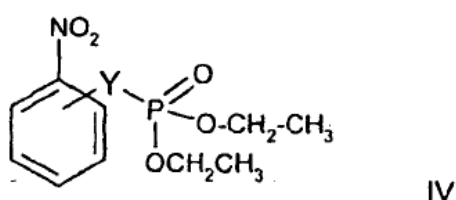
30 En un intermediario de la fórmula II, o de la fórmula III (materiales de partida), los grupos funcionales, si están presentes, pueden estar opcionalmente en forma protegida o en la forma de una sal, si un grupo formador de sal está presente. Los grupos protectores, opcionalmente presentes, pueden ser eliminados en una etapa apropiada, por ejemplo, de acuerdo, por ejemplo, de forma análoga, con un método tal como el convencional. Por ejemplo, si un compuesto de la fórmula II comprende un grupo ácido fosfónico, el grupo de ácido fosfónico en un compuesto de la fórmula II puede estar en la forma de un grupo alquil éster de ácido fosfónico. Los grupos alcoxi pueden ser eliminados, por ejemplo, en la etapa ii), por ejemplo, por tratamiento con un yoduro de trialquilsililo, tal como yoduro de trimetilsililo, en un solvente orgánico, por ejemplo, solvente orgánico polar, por ejemplo, un carbohidrato halogenado, tal como CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>.

Un compuesto de la presente invención así obtenido puede ser convertido en otro compuesto de la presente invención, por ejemplo, un compuesto de la presente invención obtenido en forma libre puede ser convertido en una sal de un compuesto de la presente invención y viceversa.

- 5 La reacción anterior es una reacción de acilación de amina y puede llevarse a cabo según sea apropiado, por ejemplo, de acuerdo, por ejemplo, de forma análoga con las reacciones de acilación de amina tal como se lleva a cabo en la química orgánica.

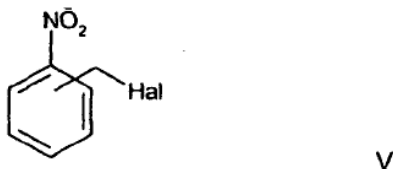
Los intermediarios (materiales de partida) de la fórmula II o de la fórmula III (III') son conocidos o pueden ser preparados de acuerdo, por ejemplo, de forma análoga, con un método como el convencional o como se especifica aquí.

- 10 Por ejemplo, un compuesto de la fórmula II, en donde R<sub>1</sub> es -YP(O)(OH)(OH) por ejemplo, en forma esterificada, por ejemplo, en la forma de la PO<sub>3</sub>H<sub>2</sub> dietil éster, a saber, -CH<sub>2</sub>-P(O)(OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>, puede ser, por ejemplo obtenido por reducción del grupo nitro en un compuesto de la fórmula



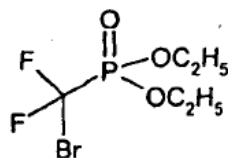
- 15 por ejemplo por hidrogenación en la presencia de Pd-C como un catalizador, en un solvente orgánico, por ejemplo, solvente orgánico polar, tal como un alcohol, por ejemplo, etanol, y aislar un compuesto de la fórmula II, en donde el grupo de ácido fosfónico está en una forma protegida de la mezcla de reacción.

Un compuesto de la fórmula IV puede ser, por ejemplo obtenido haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula

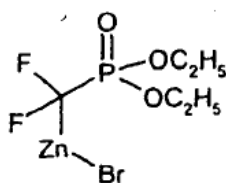


- 20 en donde Hal es halógeno, por ejemplo, Br o I, con trietilfosfito en un solvente orgánico, tal como solvente orgánico apolar, por ejemplo tolueno, y aislar un compuesto de la fórmula IV obtenido a partir de la mezcla de reacción.

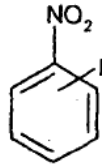
Por ejemplo, un compuesto de la fórmula II, en donde R<sub>1</sub> es -CF<sub>2</sub>-P(O)(OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub> o -CF<sub>2</sub>-CF<sub>2</sub>-P(O)(OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>) puede ser obtenido haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula



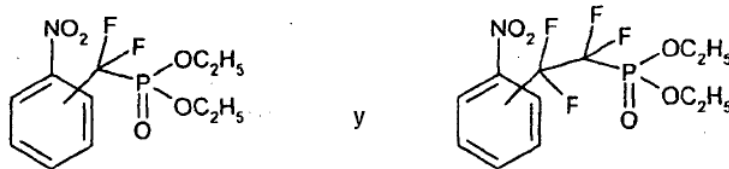
- 25 con zinc en la presencia de cantidades catalíticas de trimetilclorosilano en un solvente orgánico, por ejemplo, solvente orgánico polar, tal como N,N-dimetilformamida, para obtener un compuesto de la fórmula



cuyo compuesto se hace reaccionar adicionalmente en la presencia de Cu(I)Br con un compuesto de la fórmula

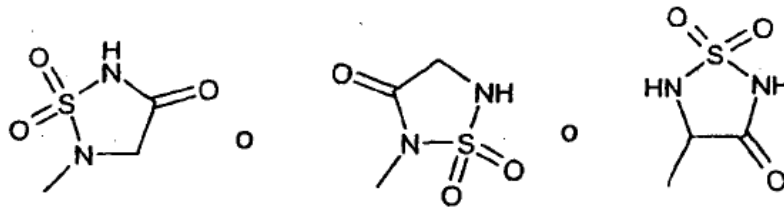


para obtener una mezcla de compuestos de la fórmula

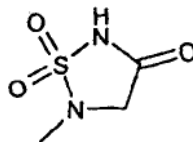


- 5 que separan esa mezcla, por ejemplo, por cromatografía, y la hidrogenación del compuesto separado obtenido en la presencia de Pd-C tal como un catalizador, en un solvente orgánico, por ejemplo, solvente orgánico polar, tal como un alcohol, por ejemplo, etanol, y aislar un compuesto de fórmula la II, en donde R<sub>1</sub> es -CF<sub>2</sub>-P(O)(OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>, o -CF<sub>2</sub>-CF<sub>2</sub>-P(O)(OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>, respectivamente.

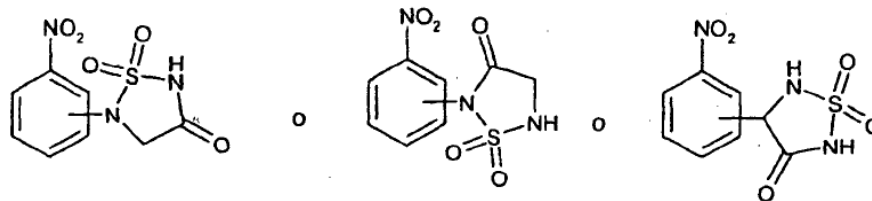
Por ejemplo, un compuesto de fórmula la II, en donde R<sub>2</sub> es un grupo de la fórmula



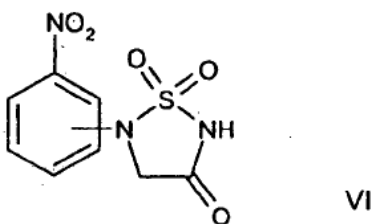
- 10 tal como un grupo de la fórmula



pueden ser obtenido por reducción del grupo nitro en un compuesto de la fórmula

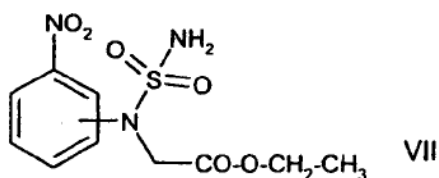


por ejemplo



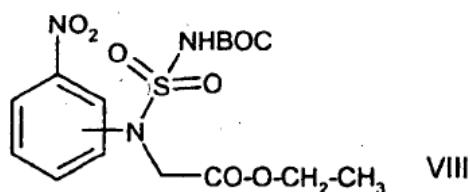
por ejemplo por hidrogenación en la presencia de Pd-C como un catalizador, en un solvente orgánico, por ejemplo, solvente orgánico polar, tal como un alcohol, por ejemplo, metanol, y aislando un compuesto de la fórmula II de la mezcla de reacción.

- 5 Un compuesto de la fórmula VI puede ser, por ejemplo obtenido por cierre de anillo del residuo enlazado al nitrobenzenceno de la fórmula

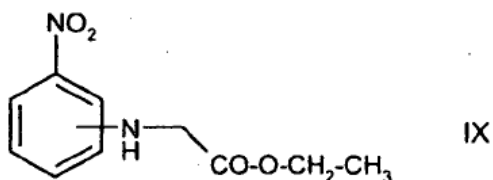


por ejemplo en un solvente orgánico, por ejemplo, solvente orgánico polar, tal como tetrahidrofurano, en la presencia de  $\text{Na}[\text{Si}(\text{CH}_3)_3]_2$ .

- 10 Un compuesto de la fórmula VII puede ser, por ejemplo obtenido por eliminación del grupo tert-butoxicarbonilo (BOC) en un compuesto de la fórmula



- 15 por ejemplo por tratamiento con ácido trifluoroacético diluido en un solvente inorgánico, tal como  $\text{H}_2\text{O}$ . Un compuesto de la fórmula VIII puede ser, por ejemplo obtenido haciendo reaccionar el grupo amino en un compuesto de la fórmula

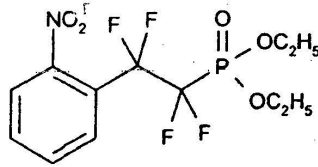


con el producto de reacción de  $\text{ClSO}_2\text{NCO}$  y tert-butanol, en solvente orgánico, por ejemplo, solvente orgánico apolar, tal como un carbohidrato halogenado, por ejemplo,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , en la presencia de una amina terciaria, por ejemplo, trietilamina y aislando un compuesto de la fórmula VIII obtenido de la mezcla de reacción.

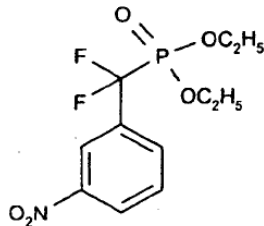
- 20 Cualquier compuesto descrito aquí, por ejemplo, un compuesto de la presente invención y los intermediarios de fórmula II, III, III', IV, V, VI, VII, VIII y IX, pueden ser preparados según sea apropiado, por ejemplo, de acuerdo, por ejemplo, de forma análoga, con un método como el convencional, por ejemplo, o como se especifica aquí.

- 25 Los intermediarios en la producción de un compuesto de la presente invención son aquí también designados como un intermediario de (de acuerdo con) la presente invención. Los intermediarios de la presente invención lo son parcialmente y tales nuevos intermediarios también forman parte de la presente invención.

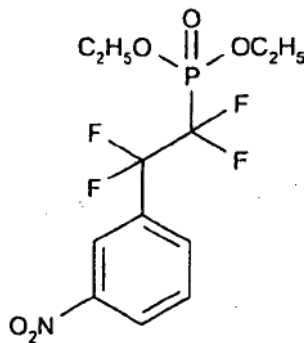
En otro aspecto, la presente invención provee un compuesto, tal como un intermediario de la presente invención, que se selecciona del grupo que consiste de dietil éster del ácido [1,1,2,2-Tetrafluoro-2-(2-nitro-fenil)-etil]-fosfónico, tal como de la fórmula



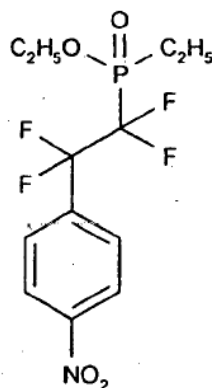
5 Dietil éster del ácido [Difluoro-(3-nitro-fenil)-metil]-fosfónico, tal como de la fórmula



Dietil éster del ácido [1,1,2,2-Tetrafluoro-2-(3-nitro-fenil)-etil]-fosfónico, tal como de la fórmula



Dietil éster del ácido [1,1,2,2-Tetrafluoro-2-(4-nitro-fenil)-etil]-fosfónico, tal como de la fórmula



10

Dietil éster del ácido [(2-Etilamino-fenil)-difluoro-metil]-fosfónico,  
 Dietil éster del ácido [Difluoro-(2-hidroxiamino-fenil)-metil]-fosfónico,  
 Dietil éster del ácido [(3-Etilamino-fenil)-difluoro-metil]-fosfónico, y  
 Dietil éster del ácido (3-nitro-feniletinil)-fosfónico;

por ejemplo intermediario que es útil para la preparación de un compuesto de la presente invención.

Los compuestos de la presente invención, por ejemplo, que incluyen un compuesto de la fórmula I, exhiben actividad farmacológica y son por lo tanto útiles como productos farmacéuticos. Por ejemplo, se ha encontrado que los compuestos de la presente invención inhiben la actividad de la esfingomielinasa (aSMasa).

- 5 La actividad de la esfingomielinasa (aSMasa), por ejemplo, se puede determinar de acuerdo con el siguiente ENSAYO DE PRUEBA de esfingomielinasa (aSMasa):

ENSAYO DE PRUEBA de la Esfingomielinasa (aSMasa)

La actividad de los compuestos como inhibidores de la esfingomielinasa ácida (aSMasa) es determinada de acuerdo con el siguiente protocolo:

- 10 - La aSMasa humana recombinante (EC 3.1.4.12) es purificada a partir de los sobrenadantes de las células transfectadas HEKfreestyle 293.

- El sustrato de la enzima de esfingomielina Bodipy-C12 (adquirido de MolecularProbes) se disuelve en DMSO a una concentración de 1 mM. Un volumen de esta solución madre se mezcla con 9 volúmenes de Tritón X-100 al 0.5% en agua.

- 15 Esta mezcla es sometida a sonicación durante 10 minutos para producir una preparación micelar del sustrato.

- El inhibidor es disuelto en DMSO a concentraciones graduadas.

- La mezcla de reacción se configura mediante la mezcla de 27.5  $\mu$ l de regulador (acetato de sodio 250 mM, pH 5, que contiene EDTA 1 mM) con 10  $\mu$ l de solución de sustrato (para producir una concentración final 20  $\mu$ M de sustrato) y 2.5  $\mu$ l de diluciones inhibitoras o DMSO como control no inhibido.

- 20 - La reacción se inicia mediante adición de 10  $\mu$ l de solución de enzima (para hacer una concentración final de 25 nM).

- La reacción se deja proceder durante 1 hora a 37 °C.

- La reacción es detenida mediante adición de 125  $\mu$ l de ácido sulfúrico isopropanol/heptano/5 M (40:10:1).

- 25 - Se agregan 75  $\mu$ l de heptano y 67  $\mu$ l de agua. Las muestras se mezclan y se centrifugan brevemente para separar capas.

- Desde la capa superior de las muestras extraídas, son eliminados 4  $\mu$ l y transferidos en isopropanol 200 ml de contenido en los pozos de placas blancas de 96 pozos.

- La fluorescencia es medida en un lector de placas Spectramax (Molecular Devices) contra isopropanol como blanco con excitación a 485 nm y emisión a 538 nm.

- 30 - Mediante la comparación de las unidades de fluorescencia en las muestras de control no inhibidas frente a las muestras que contienen inhibidor en concentraciones graduadas, es determinada la concentración de la inhibición de la enzima en un 50% (IC<sub>50</sub>).

En los compuestos del ENSAYO DE PRUEBA de la esfingomielinasa (aSMasa) de la presente invención se muestran valores IC<sub>50</sub> en el nanomolecular hasta el rango micromolar bajo.

- 35 Los compuestos de la presente invención muestran actividad en ese ENSAYO DE PRUEBA de la esfingomielinasa (aSMasa) y son por lo tanto indicados para el tratamiento de los trastornos (enfermedades) mediados por la actividad de la esfingomielinasa (aSMasa).

- 40 Trastornos, por ejemplo, incluyendo las enfermedades mediadas por la actividad de la esfingomielinasa (aSMasa) y los cuales son propensos a ser tratados con éxito con un inhibidor de la actividad de la esfingomielinasa (aSMasa), por ejemplo, con compuestos de la presente invención, incluyen trastornos, en donde la actividad de la esfingomielinasa (aSMasa) juega un papel causal o contributivo.

Tales trastornos son preferiblemente

- choque séptico,

- enfermedades autoinmunes, incluyendo esclerosis múltiple y artritis,



- enfisema pulmonar y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD),
- fibrosis quística,
- aterosclerosis,
- degeneración neuronal, en particular apoplejía y enfermedad de Alzheimer,

- 5
- depresión mental,
  - enfermedades infecciosas causadas por patógenos, tales como virus, bacterias y parásitos
  - crecimiento tumoral, en particular, crecimiento de melanomas.

Se espera que se incluyan por ejemplo, los trastornos mediados por la esfingomielinasa (aSMasa),

- trastornos asociados con condiciones del sistema inmune,
- 10
- inmune, tales como trastornos autoinmunes por ejemplo, incluyendo enfermedad de Graves, enfermedad de Hashimoto (tiroiditis crónica), esclerosis múltiple, artritis reumatoide, artritis, gota, osteoartritis, escleroderma, síndromes de lupus, lupus eritematoso sistémico, síndrome de Sjogren, psoriasis, enfermedad inflamatoria del intestino, incluyendo la enfermedad de Crohn, colitis, por ejemplo, colitis ulcerativa; sepsis, choque séptico, anemia hemolítica autoinmune (AHA), urticaria disparadora de anticuerpos, pemphigus, nefritis, glomerulonefritis, síndrome de Goodpastur, espondilitis anquilosante, síndrome de Reiter, polimiositis, dermatomiositis, toxicidad mediada por citoquinas, toxicidad de interleucina-2, alopecia areata, uveítis, liquen plano, penfigoide buloso, miastenia gravis, diabetes mellitus tipo I, infertilidad mediada por el sistema inmune tal como insuficiencia ovárica prematura, insuficiencia poliglandular, hipotiroidismo, pemphigus vulgaris, pemphigus l-oliaceus, pénfigo paraneoplásico, hepatitis autoinmune incluyendo la asociada con el virus de la hepatitis B (HBV) y virus de hepatitis C (HCV),
- 15
- 20
- enfermedad de Addison, enfermedades autoinmunes de la piel, tal como psoriasis, dermatitis herpetiformis, epidermólisis bulosa, dermatosis bulosa IgA lineal, epidermólisis bulosa adquirida, enfermedad bulosa crónica de la infancia; anemia perniciosa, anemia hemolítica, vitiligo, síndromes poliglandulares autoinmunes tipo I, tipo II y tipo III, Hipoparatiroidismo Autoinmune, Hipofisitis Autoinmune, Ooforitis Autoinmune, Orquitis Autoinmune, penfigoide gestacional, penfigoide cicatricial, crioglobulinemia esencial mixta, púrpura trombocitopénica inmune, síndrome de Goodpasture, neutropenia autoinmune, síndrome miasténico de Eaton -Lambert, síndrome del hombre rígido, encefalomiелitis, encefalomiелitis diseminada aguda, síndrome de Guillain-Barre, degeneración cerebelosa, retinopatía, esclerosis biliar primaria, colangitis esclerosante hepatitis autoinmune, las artritis reactivas, polimiositis/dermatomiositis, enfermedad mixta del tejido conectivo, síndrome de Bechet, poliarteritis nodosa anguitis alérgica y granulomatosis (enfermedad de Churg-Strauss), síndrome de superposición de poliangeítis (hipersensibilidad) vasculitis, granulomatosis de Wegener, arteritis temporal enfermedad de Kawasaki, sarcoidosis, criopatas, enfermedad celíaca,
- 25
- 30

- trastornos asociados con la inflamación

por ejemplo incluyendo (crónica) trastornos inflamatorios, trastornos relacionados con la inflamación de los bronquios, por ejemplo, incluyendo bronquitis, cérvix, por ejemplo, incluyendo cervicitis, conjuntiva, por ejemplo, conjuntivitis, esófago, por ejemplo, esofagitis, músculo cardíaco, por ejemplo, miocarditis, el recto, por ejemplo, proctitis, esclerótica, por ejemplo, escleritis, las encías con compromiso del hueso, inflamación pulmonar (alveolitis), vías aéreas, por ejemplo, asma, tal como asma bronquial, síndrome de dificultad respiratoria aguda (ARDS), trastornos inflamatorios de la piel tales como hipersensibilidad de contacto, dermatitis atópica; enfermedad fibrótica (por ejemplo, fibrosis pulmonar), encefalitis, osteólisis inflamatoria,

- 40
- trastornos asociados con el cerebro y los nervios,
  - trastornos neurodegenerativos, por ejemplo, incluyendo trastornos del sistema nervioso central, así como los trastornos del sistema nervioso periférico, por ejemplo, Trastornos del CNS, incluyendo infecciones nervioso central, lesiones cerebrales, trastornos cerebrovasculares y sus consecuencias, enfermedad de Parkinson, degeneración corticobasal, enfermedad de la neurona motora, demencia incluyendo ALS, esclerosis múltiple, trastornos traumáticos, incluyendo trauma e consecuencias inflamatorias del trauma, lesión cerebral traumática, apoplejía, postapoplejía, lesión cerebral postraumática,
- 45

enfermedad cerebrovascular de vaso pequeño, trastornos de la alimentación; otras demencias, por ejemplo, incluyendo enfermedad de Alzheimer, demencia vascular, demencia con cuerpos de Lewy, demencia frontotemporal y Parkinsonismo enlazado al cromosoma 17, demencias frontotemporales, incluyendo la enfermedad de Pick, parálisis, nuclear progresiva, degeneración corticobasal enfermedad de Huntington, degeneración talámica, demencia de Creutzfeldt Jakob, demencia por VIH, esquizofrenia con demencia, psicosis de Korsakoff,

50

trastornos relacionados con el cognitivo, tales como el deterioro cognitivo leve, deterioro de la memoria asociado a la edad, declinación cognitiva relacionada con la edad, deterioro cognitivo vascular, trastornos de déficit de atención, trastornos de hiperactividad por déficit de atención y alteración de la memoria en niños con dificultades de aprendizaje; condiciones asociadas con el eje hipotalámico pituitario adrenal,

5 - trastornos neuronales, por ejemplo, incluyendo trastornos de migración neuronal, hipotonía (tono muscular reducido), debilidad muscular, convulsiones, retraso en el desarrollo (dificultad para el desarrollo físico o mental), retardo mental, fallo del crecimiento, dificultades de alimentación, linfedema, microcefalia, síntomas que afectan a la cabeza y el cerebro, disfunción motora;

- trastornos asociados con el tracto respiratorio y el pulmón

10 por ejemplo incluyendo trastornos pulmonares, enfermedades pulmonares crónicas, aveolitis fibrosante, fibrosis pulmonar,

- trastornos asociados con cáncer y la proliferación excesiva de células,

15 por ejemplo incluyendo condiciones premalignas, trastornos hiperproliferativos, cánceres ya sea cáncer primario o metastásico, cáncer cervical y metastásico, cáncer que se origina a partir de la proliferación celular incontrolada, tumores sólidos, tal como se describe en la WO02066019, incluyendo cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer cervical; crecimiento tumoral, linfoma, linfoma de células B o de células T, tumores benignos, trastornos disproliferativos benignos, carcinoma renal, cáncer de esófago, cáncer de estómago, carcinoma renal, cáncer de vejiga, cáncer de seno, cáncer de colon, cáncer de pulmón, melanoma, cáncer nasofaríngeo, osteocarcinoma, cáncer de ovario, cáncer uterino; cáncer de próstata, cáncer de piel, leucemia, neovascularización tumoral, angiomas, trastornos mielodisplásicos, ausencia de respuesta a las señales normales que inducen la muerte (inmortalización), incremento de la motilidad celular y la invasividad, inestabilidad genética, expresión de genes desregulados, cáncer (neuro)endocrino (carcinoides), cáncer de la sangre, leucemias linfocíticas, neuroblastoma ;

20 cáncer de tejidos blandos, prevención de la metástasis,

- trastornos asociados con la angiogénesis,

25 por ejemplo incluyendo la capacidad insuficiente para reclutar el suministro de sangre, trastornos caracterizados por angiogénesis modificada, angiogénesis tumoral asociada,

- trastornos asociados con los trastornos infecciosos,

30 por ejemplo incluyendo trastornos bacterianas, otitis media, enfermedad de Lyme, tiroiditis, trastornos virales, trastornos parasitarios, trastornos fúngicos, malaria, por ejemplo, la anemia de malaria, sepsis, sepsis grave, choque séptico, por ejemplo, choque séptico inducido por endotoxinas, choque tóxico inducido por exotoxina, choque infeccioso (séptico verdadero), choque séptico causado por bacterias Gram negativas, enfermedad inflamatoria pélvica, SIDA, enteritis, neumonía; meningitis, encefalitis,

- trastornos asociados con enfermedades reumáticas,

35 por ejemplo incluyendo artritis, artritis reumatoide, osteoartritis, artritis psoriásica, artropatías de cristal, gota, seudogota, enfermedad por depósito de pirofosfato de calcio, síndromes de lupus, lupus eritematoso sistémico, esclerosis, esclerodermia, esclerosis múltiple, aterosclerosis, arteriosclerosis, espondiloartropatías, esclerosis sistémica, artritis reactiva, síndrome de Reiter, espondilitis anquilosante, polimiositis,

- trastornos asociados con trasplantes,

40 por ejemplo incluyendo crisis de rechazo de trasplante y otros trastornos después del trasplante, tal como órgano o tejido (xeno) rechazo de trasplantes, por ejemplo, para el tratamiento de receptores de, por ejemplo, corazón, pulmón, corazón-pulmón combinado, hígado, riñón, pancreático, piel, trasplantes de córnea, enfermedad de injerto contra huésped, tal como después del trasplante de médula ósea, lesión por reperfusión isquémica.

45 En otro aspecto, la presente invención provee un compuesto de la presente invención para uso como un producto farmacéutico, por ejemplo, para el tratamiento de trastornos mediados por la actividad de la esfingomielinasa (aSMasa).

Uno o más compuestos de la presente invención se pueden utilizar para uso farmacéutico, por ejemplo, uno, o una combinación de dos o más compuestos de la presente invención, se utiliza preferiblemente un compuesto de la presente invención.

50 Un compuesto de la presente invención se puede utilizar como un producto farmacéutico en la forma de una composición farmacéutica.

- 5 En otro aspecto, la presente invención provee una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la presente invención en asociación con al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, vehículo y/o diluyente apropiado, por ejemplo incluyendo agentes de relleno, aglomerantes, desintegrantes, acondicionadores de flujo, lubricantes, azúcares o edulcorantes, fragancias, conservantes, estabilizantes, agentes humectantes y/o emulsificadores, solubilizantes, sales para regular la presión osmótica y/o reguladores.
- En otro aspecto, la presente invención provee una composición farmacéutica de la presente invención para uso del tratamiento de trastornos que son mediados por la actividad de la esfingomielinasa (aSMasa).
- 10 La presente invención también divulga un método de tratamiento de trastornos que son mediados por la actividad de la esfingomielinasa (aSMasa), por ejemplo, incluyendo trastornos como se especifica más arriba, tratamiento que comprende administrar a un sujeto en necesidad de tal tratamiento una cantidad efectiva de un compuesto de la presente invención; por ejemplo en la forma de una composición farmacéutica.
- La presente invención también divulga
- un compuesto de la presente invención para la manufactura de un medicamento,
  - el uso de un compuesto de la presente invención para la manufactura de un medicamento,
- 15 por ejemplo una composición farmacéutica,
- para el tratamiento de trastornos, que son mediados por la actividad de la esfingomielinasa (aSMasa).
- El tratamiento incluye el tratamiento y la profilaxis (prevención).
- 20 Para tal tratamiento, la dosificación apropiada, por supuesto, variará dependiendo de, por ejemplo, la naturaleza química y los datos farmacocinéticos de un compuesto utilizado de la presente invención, el anfitrión individual, el modo de administración y la naturaleza y severidad de las condiciones que están siendo tratadas. Sin embargo, en general, para resultados satisfactorios en mamíferos más grandes, por ejemplo humanos, una dosificación diaria indicada incluye un rango
- desde aproximadamente 0.0001 g hasta aproximadamente 1.5 g, tal como 0.001 g a 1.5 g;
  - desde aproximadamente 0.001 mg/kg de peso corporal hasta aproximadamente 20 mg/kg de peso corporal, tal como 0.01 mg/kg de peso corporal hasta 20 mg/kg de peso corporal,
- 25 por ejemplo administrada en dosis divididas de hasta cuatro veces al día.
- Un compuesto de la presente invención puede ser administrada a mamíferos más grandes, por ejemplo humanos, por modos similares de administración que las utilizadas convencionalmente con otros mediadores, por ejemplo, inhibidores de bajo peso molecular, de la actividad de la esfingomielinasa (aSMasa).
- 30 Un compuesto de la presente invención puede ser administrado por cualquier ruta convencional, por ejemplo por vía enteral, por ejemplo, incluyendo administración nasal, bucal, rectal, oral; por vía parenteral, por ejemplo incluyendo administración intravenosa, intraarterial, intramuscular, intracardíaca, subcutáneo, infusión intraósea, transdérmica (difusión a través de la piel intacta), transmucosa (difusión a través de una membrana mucosa), por inhalación; por vía tópica; por ejemplo incluyendo administración epicutánea, intranasal, intratraqueal; intraperitoneal (infusión o inyección en la cavidad peritoneal); epidural (peridural) ( inyección o infusión en el espacio epidural); intratecal (inyección o infusión en el fluido cerebroespinal); intravítrea (administración a través de los ojos); o a través de dispositivos médicos, por ejemplo para administración local, por ejemplo cánulas endoluminales, por ejemplo, en forma de tabletas recubiertas o no recubiertas, cápsulas, soluciones (inyectables), soluciones de infusión, soluciones sólidas, suspensiones, dispersiones, dispersiones sólidas; por ejemplo en la forma de ampollas, viales, en la forma de cremas, geles, pastas, polvo inhalador, espumas, tinturas, barras de labios, gotas, aspersiones, o en la forma de supositorios.
- 40 Para uso tópico, por ejemplo, incluyendo la administración al ojo, pueden obtenerse resultados satisfactorios con la administración local de un 0.5-10%, tal como la concentración de 1-3% de sustancia activa varias veces al día, por ejemplo, 2 a 5 veces al día.
- 45 Los compuestos de la presente invención pueden ser administrados en la forma de una sal farmacéuticamente aceptable, o en forma libre; opcionalmente en la forma de un solvato. Un compuesto de la presente invención en la forma de una sal y/o en la forma de un solvato exhibe el mismo orden de actividad como un compuesto de la presente invención en forma libre.

Un compuesto de la presente invención puede ser utilizado para cualquier método o uso como se describe aquí solo o en combinación con una o más, al menos una, otra, segunda sustancia fármaco.

En otro aspecto, la presente invención provee

- Una combinación de un compuesto de la presente invención con al menos una segunda sustancia fármaco;
- 5
- Un compuesto de la presente invención en combinación con al menos una segunda sustancia fármaco, por ejemplo, en la forma de una combinación o composición farmacéutica, para uso en cualquier método como se define aquí, por ejemplo,
  - Una combinación, una combinación farmacéutica o una composición farmacéutica, que comprende un compuesto de la presente invención y al menos una segunda sustancia fármaco para uso como un producto farmacéutico;
- 10
- El uso como un producto farmacéutico de un compuesto de la presente invención en combinación con al menos una segunda sustancia fármaco, por ejemplo, en la forma de una combinación o composición farmacéutica;
  - Un compuesto de la presente invención en combinación con al menos una segunda sustancia fármaco, por ejemplo, en la forma de una combinación o composición farmacéutica, para uso en el tratamiento de trastornos mediados por la actividad de la esfingomielinasa (aSMasa).
- 15
- Las combinaciones incluyen combinaciones fijas, en las que un compuesto de la presente invención y al menos una segunda sustancia fármaco están en la misma formulación; kits, en los que un compuesto de la presente invención y al menos una segunda sustancia fármaco en formulaciones separadas son provistas en el mismo paquete, por ejemplo, con instrucciones para la coadministración; y combinaciones libres en las cuales un compuesto de la presente invención y al menos una segunda sustancia fármaco son empacadas separadamente, pero se dan
- 20
- instrucciones para la administración concomitante o secuencial.

La presente invención también divulga

- Un paquete farmacéutico que comprende una primera sustancia fármaco que es un compuesto de la presente invención y al menos una segunda sustancia fármaco, además de instrucciones para administración combinada;
- 25
- Un paquete farmacéutico que comprende un compuesto de la presente invención además de instrucciones para administración combinada con al menos una segunda sustancia fármaco;
  - Un paquete farmacéutico que comprende al menos una segunda sustancia fármaco además de instrucciones para administración combinada con un compuesto de la presente invención.

El tratamiento con combinaciones de acuerdo con la presente invención puede proveer mejoras en comparación con el tratamiento individual.

- 30
- En otro aspecto, la presente invención provee una combinación farmacéutica que comprende una cantidad de un compuesto de la presente invención y una cantidad de una segunda sustancia fármaco, en donde las cantidades son apropiadas para producir un efecto terapéutico sinérgico.

- Una combinación de la presente invención y una segunda sustancia fármaco tal como un asociado de combinación puede ser administrado por cualquier ruta convencional, por ejemplo como se establece anteriormente para un
- 35
- compuesto de la presente invención. Un segundo fármaco puede ser administrado en dosificaciones según sea apropiado, por ejemplo, en rangos de dosificación que son similares a los utilizados para el tratamiento individual, o, por ejemplo, en caso de sinergia, incluso por debajo de los rangos de dosificación convencionales.

- Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la presente invención pueden ser manufacturadas de acuerdo, por ejemplo, de forma análoga, con un método como el convencional, por ejemplo, mediante procesos de mezcla,
- 40
- granulación, recubrimiento, disolución o liofilización. Formas de dosificación unitarias pueden contener, por ejemplo, de aproximadamente 0.1 mg a aproximadamente 1500 mg, tal como 0.1 mg a aproximadamente 1000 mg.

- Las composiciones farmacéuticas que comprenden una combinación de la presente invención y composiciones farmacéuticas que comprenden un segundo fármaco tal como se describe aquí, se pueden proporcionar según sea apropiado, por ejemplo, de acuerdo, por ejemplo, de forma análoga, con un método como el convencional, o tal
- 45
- como se describe aquí para una composición farmacéutica de la presente invención.

Por el término "segunda sustancia fármaco" se entiende un fármaco quimioterapéutico, especialmente cualquier agente quimioterapéutico diferente de un compuesto de la presente invención, tal como un compuesto de la fórmula I.

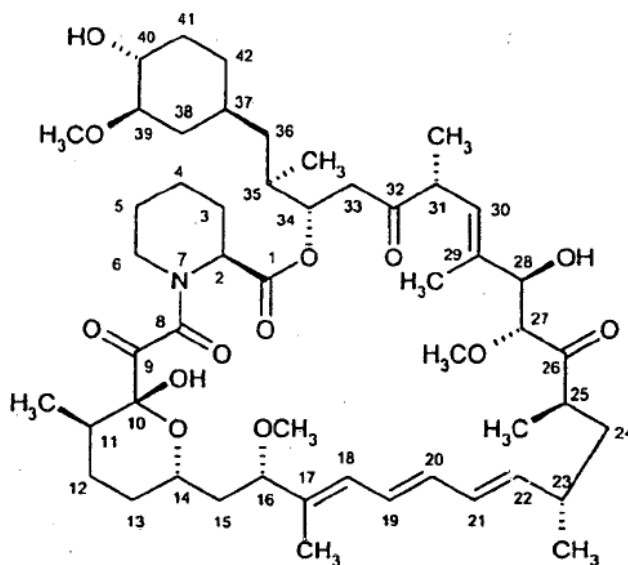
Por ejemplo, una segunda sustancia fármaco tal como se utiliza aquí incluye

- fármacos inmunomoduladores,
- fármacos anticáncer

5 - otros inhibidores de la actividad de la esfingomielinasa (aSMasa), que los compuestos de la presente invención, por ejemplo, incluyendo anticuerpos y compuestos de bajo peso molecular.

Los fármacos antiinflamatorios y/o inmunomoduladores que son propensos a ser útiles en combinación con un compuesto de la presente invención incluyen por ejemplo,

- mediadores, por ejemplo, inhibidores, de la actividad de mTOR, incluyendo rapamicina de la fórmula



10 y derivados de rapamicina, por ejemplo, incluyendo

derivados de 40-O-alkil-rapamicina, tal como derivados de 40-O-hidroalquil-rapamicina, por ejemplo, 40-O-(2-hidroxi)-etilrapamicina (everolimus), derivados de 40-O-alcóxialquil-rapamicina, por ejemplo, 40-O-etoxietil-rapamicina (Biolomus A9),

derivados de 32-desoxo-rapamicina y derivados de 32-hidroxi-rapamicina, tal como 32-desoxorapamicina,

15 derivados de rapamicina 16-O-sustituida tales como 16-pent-2-iniloxi-32-desoxorapamicina, 16-pent-2-iniloxi-32 (S o R) -dihidro-rapamicina, 16-pent-2-iniloxi-32(S o R)-dihidro-40-O-(2-hidroxi)-rapamicina,

20 derivados de rapamicina que están acilados en el grupo de oxígeno en la posición 40, por ejemplo, 40-[3-hidroxi-2-(hidroxi-metil)-2-metilpropanoato]-rapamicina (también conocido como CCI779), derivados de rapamicina que están sustituidas en la posición 40 por heterociclilo, por ejemplo, 40-epi-(tetrazolil)-rapamicina (también conocido como ABT578),

los así llamados rapálogos, por ejemplo, tal como se divulgan en WO9802441, W00114387 y WO0364383, tal como AP23573, y compuestos divulgados bajo el nombre TAFAs-93, AP23464, AP23675 y AP23841;

- mediadores, por ejemplo, inhibidores, de calcineurina, por ejemplo, ciclosporina A, FK506 (tacrolimus, Prograf®), ISA-247 (voclosporina);

25 - ascomicinas que tienen propiedades inmunosupresoras, por ejemplo, ABT-281, ASM981;

- corticosteroides; por ejemplo incluyendo prasterona (deshidroepiandrosterona), ciclofosfamida; ciclofosfamida IV (Revimmune®), azatiopreno; leflunomida; FK778, mizoribina;

- ácido micofenólico o sal; por ejemplo sodio, micofenolato mofetilo (CellCept®);

- 15-desoxiespergualina o un inmunosupresor homólogo, análogo o derivado del mismo;
- mediadores, por ejemplo, inhibidores, de la actividad de la tirosina quinasa bcr-abl;
- mediadores, por ejemplo, inhibidores, de la actividad del receptor tirosina quinasa de c-kit;
- mediadores, por ejemplo, inhibidores, de la actividad de tirosina quinasa del receptor de PDGF, por ejemplo, Gleevec (imatinib);
- mediadores, por ejemplo inhibidores, de la actividad de quinasa p38 MAP,
- mediadores, por ejemplo inhibidores, de la actividad de tirosina quinasa del receptor de VEGF,
- mediadores, por ejemplo inhibidores, de la actividad de PKC, por ejemplo tal como se divulga en WO0238561 o WO0382859, por ejemplo el compuesto del Ejemplo 56 o 70;
- mediadores, por ejemplo inhibidores, de la actividad de quinasa JAK3, por ejemplo. N-bencil-3,4-dihidroxi-bencilideno-cianoacetamida  $\alpha$ -ciano-(3,4-dihidroxi)-]N-bencilcinamamida (Tirfostin AG 490), prodigiosin 25-C (PNU156804), [4-(4'-hidroxifenil)-amino-6,7-dimetoxiquinazolina] (WHI-P131), [4-(3'-bromo-4'-hidroxifenil)-amino-6,7-dimetoxiquinazolina] (WHI-P154), [4-(3',5'-dibromo-4'-hidroxifenil)-amino-6,7-dimetoxiquinazolina] WHI-P97, KRX-211, 3-((3R,4R)-4-metil-3-[metil-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-amino]-piperidin-1-il)-3-oxo-propionitrilo, en forma libre o en una forma de sal farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, monocitrato (también llamado CP-690, 550), o un compuesto tal como se divulga en WO2004052359 o WO2005066156;
- mediadores, por ejemplo agonistas o moduladores de la actividad del receptor S1P, por ejemplo FTY720 opcionalmente fosforilado o un análogo del mismo, por ejemplo 2-amino-2-[4-(3-benciloxifenil)-2-clorofenil]etil-1,3-propanodiol opcionalmente fosforilado o ácido 1-{4-[1-(4-ciclohexil-3-trifluorometil-benciloxiimino)-etil]-2-etil-bencil}-azetidina-3-carboxílico o sus sales farmacéuticamente aceptables;
- anticuerpos monoclonales inmunosupresores, por ejemplo, anticuerpos monoclonales para receptores de leucocitos, por ejemplo, receptor de Blys, tal como belimumab, Linfostat B, receptor de BAFF, MHC, CD2, CD3, por ejemplo visilizumab, CD4, por ejemplo zanolimumab, CD7, CD8, CD11a, por ejemplo efalizumab (Raptiva®), CD20, por ejemplo rituximab (Rituxan®, Mabthera), ibritumomab tiuxetan conjugado a <sup>111</sup>In o <sup>90</sup>Y (Zevalin®), <sup>131</sup>I tositumumab (Bexxar®), CD25, CD28, CD33, por ejemplo gemtuzumab (Mylotarg®, CD40, por ejemplo ant-CD40L o anti CD154, tal como IDEC-131, CD45, CD52, CD54, por ejemplo Alemtuzumab (Campath-I®), CD58, CD80, CD86, receptor de IL-2, por ejemplo daclizumab (Zenapax®), receptor de IL6 (por ejemplo tocilizumab, Actemra®), receptor de IL-12, receptor de IL-17, receptor de IL-23 o sus ligandos; por ejemplo anticuerpos para IL-12, IL-23, tal como ABT-874, CNTO 1275 (IL-12/IL23 mAb), IL-10, tal como B-N10, por ejemplo anticuerpos para ADN de doble cadena (ADNdc), tal como sodio abetimus (Riqent®),
- otros compuestos que afectan el sistema inmune, tales como
- una molécula de enlace recombinante que tiene al menos una porción del dominio extracelular de CTLA4 o un mutante del mismo, por ejemplo, una porción al menos extracelular de CTLA4 o un mutante de la misma unido a una secuencia de proteína no CTLA4, por ejemplo, CTLA4lg (por ejemplo designada ATCC 68629) o un mutante del mismo, por ejemplo, LEA29Y; o un agente anti-CTLA4, tales como el ipilimumab, ticilimumab,
- glatirameracetato (copolímero-1, Copaxone®),
- MBP8298 (un péptido sintético),
- laquinimod (ABR-215062),
- vacunas que tienen actividad inmunomoduladora, por ejemplo, Tovaxin®, NeuroVax®,
- pirfenidona,
- BG-12 (un fumarato oral),
- mediadores, por ejemplo inhibidores de las actividades de la molécula de adhesión, por ejemplo antagonistas LFA-1, ICAM-1 o antagonistas -3, antagonistas VCAM-4 o antagonistas VLA-4,
- mediadores, por ejemplo, antagonistas de actividad de CCR9,
- mediadores, por ejemplo, inhibidores, de la actividad de MIF,

- agentes 5-aminosalicilato (5-ASA), tales como sulfasalazina, Azulfidine®, Asacol®, Dipentum®, Pentasa®, Rowasa®, Canasa®, Colazal®, por ejemplo fármacos que contienen mesalamina; por ejemplo mesalazina en combinación con heparina;
- 5 - mediadores, por ejemplo inhibidores, de la actividad de TNF-alfa, tal como RPL228 (Rosanto, York Pharma), por ejemplo incluyendo anticuerpos que se enlazan a TNF-alfa, por ejemplo infliximab (Remicade®), talidomida, lenalidomida, golimumab, adalimumab (Humira®), anticuerpo monoclonal de inmunoglobulina G (IgG1) totalmente humana que es específico para el TNF alfa humano), etanercept (Enbrel®), alefacept (Amevive®), certolizumab pegol (Cimzia®, CDP 870), afelimomab, AME527 (Lilly), anticuerpo PN0621 de dominio anti-TNF
- 10 - liberación de óxido nítrico de fármacos antiinflamatorios no esteroideos (NSAIDs), por ejemplo, incluyendo fármacos de inhibición de COX donadores de NO (CINOD);
  - fosfodiesterasa, por ejemplo mediadores, tal como inhibidores de la actividad de PDE4B,
  - mediadores, por ejemplo inhibidores, de la actividad de caspasa,
  - mediadores, por ejemplo agonista, receptor acoplado con proteína G GPBAR1,
  - mediadores, por ejemplo inhibidores, de la actividad de cermida quinasa,
- 15 - fármacos multifuncionales antiinflamatorios (MFAIDs), por ejemplo, inhibidores de fosfolipasa A2 citosólica (cPLA2), tales como inhibidores de la fosfolipasa A2 anclada a la membrana enlazados a glicosaminoglicanos;
  - antibióticos y antifúngicos, tales como penicilinas, cefalosporinas, eritromicinas, tetraciclinas, sulfonamidas, tales como sulfadiazina, sulfisoxazol; sulfonas, tales como dapsona; pleuromutilinas, fluoroquinolonas, por ejemplo, metronidazol, quinolonas tales como ciprofloxacina; levofloxacina; probióticos, bacterias comensales por ejemplo, Lactobacillus, Lactobacillus reuteri; micafungina,
- 20 - fármacos antivirales, tales como ribivirin, vldarabine, aciclovir, ganciclovir, zanamivir, oseltamivir fosfato, famciclovir, atazanavir, amantadina, didanosina, efavirenz, foscarnet, indinavir, lamivudina, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, estavudina, valaciclovir, valganciclovir, civacir, zidovudina, anticuerpos contra la proteína RSV, por ejemplo, La proteína F del RSV, tal como palivizumab (Synagis ®), motavizumab,
- 25 - mediadores, por ejemplo, inhibidores de la proteína de la sangre " complementan 5" tales como eculizumab, pexelizumab,
  - agentes de control fósforo sérico, por ejemplo, carbonato de sevelamer (Renagel ®); aglomerantes de fósforo que reducen los niveles de fosfato séricos elevados en pacientes con enfermedad renal, tales como carbonato de lantano (Fosrenol®).
- 30 - mediadores, por ejemplo, agonistas, de la actividad mediadora de GPBAR1, por ejemplo, incluyendo los anticuerpos y compuestos de bajo peso molecular;
  - mediadores, por ejemplo, inhibidores de la actividad de ceramida quinasa, por ejemplo, incluyendo los anticuerpos y compuestos de bajo peso molecular,
  - anticuerpos alfa-4-integrina, por ejemplo, natalizumab (Tysabri®).
- 35 - una proteína estimulante de la eritropoyesis, tal como epoetina (Procrit®), EPOETIN ALFA, (Epogen®), darbepoetin alfa (Aranesp®),
  - moduladores coestimuladores de células T, tal como abatacept (Orencia®),
  - moduladores, por ejemplo inhibidores, de esfingomielinasa ácida (aSMasa), que son diferentes de los compuestos de la presente invención,
- 40 Los fármacos antiinflamatorios que son propensos a ser útiles en combinación con un compuesto de la presente invención incluyen por ejemplo, agentes antiinflamatorios no esteroideos (NSAIDs ) tales como derivados de ácido propiónico (alminoprofeno, benoxaprofeno, ácido buclórico, carprofeno, fenbufeno, fenoprofeno, fluprofeno, flurbiprofeno, ibuprofeno, indoprofeno, ketoprofeno, miroprofeno, naproxeno, oxaprozina, piroprofeno, pranoprofeno, suproprofeno, ácido tiaprofenico, y tioxaprofeno), derivados de ácido acético (indometacina, acemetacina, alclofenaco, clidanaco, diclofenaco, fenclofenaco, ácido fenclórico, fentiazaco, furofenaco, ibufenaco, isoxepaco, oxpinaco,
- 45 sulindaco, tiopinaco, tolmetina, zidometacina, y zomepiraco), derivados del ácido fenámico (ácido flufenámico, ácido meclofenámico, ácido mefenámico, ácido niflúmico y ácido tolfenámico), derivados del ácido bifenilcarboxílico (diflunisal y flufenisal), oxicams (isoxicam, piroxicam, sudoxicam y tenoxicam), salicilatos (ácido acetil salicílico,

- sulfasalazina) y las pirazonas (apazona, bezpiperilon, feprazona, mofebutazona, oxifenbutazona, fenilbutazona); inhibidores de la ciclooxigenasa-2 (COX- 2) tales como celecoxib; inhibidores de la fosfodiesterasa tipo IV (PDE-IV); por ejemplo MN-166, antagonistas de los receptores de quimioquinas, especialmente CCR1, por ejemplo, ZK811752 (BX -471), CCR2 y CCR3; agentes reductores del colesterol tales como inhibidores de la HMG-CoA reductasa (lovastatina, simvastatina y pravastatina, fluvastatina, atorvastatina, y otras estatinas), secuestrantes (colestiramina y colestipol), ácido nicotínico, derivados del ácido fenofibrato (gemfibrozilo, clofibrato, fenofibrato y benzafibrato), y probucol; agentes anticolinérgicos tales como antagonistas muscarínicos (bromuro de ipratropio); otros compuestos tales como teofilina, sulfasalazina y aminosalicilatos, por ejemplo, ácido 5-aminosalicílico y profármacos de los mismos, antiirreumáticos, anticuerpos IgE, por ejemplo, omalizumab (Xolair®).
- 5
- 10 Los fármacos anticáncer que son propensos a ser útiles como un asociado de la combinación con un compuesto de la presente invención, por ejemplo, propensos a ser útiles de acuerdo con la presente invención, por ejemplo: incluyen
- i. un esteroide; por ejemplo prednisona.
- 15 ii. un inhibidor de la adenosina quinasa; que apunta a, hace disminuir o inhibe la nucleobase, nucleósido, nucleótido y metabolismos de ácidos nucleicos, tales como 5-yodotubercidina que también se conoce como 7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina, 5-yodo-7-β-D-ribofuranosilo.
- iii. un adyuvante; que mejora el enlace de 5-FU-TS, así como un compuesto que apunta a, disminuye o inhibe, la fosfatasa alcalina, tales como leucovorina, levamisol; y otros adyuvantes utilizados en adyuvantes de quimioterapia del cáncer, tales como mesna (Uromitexan® , Mesnex®).
- 20 iv. un antagonista de la corteza adrenal; que apunta a, disminuye o inhibe la actividad de la corteza adrenal y cambia el metabolismo periférico de los corticosteroides, lo que resulta en una disminución de 17-hidroxycorticosteroides, tales como mitotano.
- v. un inhibidor de la ruta AKT; tal como un compuesto que apunta a, reduce o inhibe la Akt, también conocida como proteína quinasa B (PKB), tal como deguelin, que también se conoce como 3H-bis [1] benzopirano[3,4-b:6',5'-e]piran-7 (7aH)-ona, 13,13a-dihidro-9,10-dimetoxi-3,3-dimetil-, (7aS, 13aS); y triciribina, que también se conoce como 1,4,5,6,8-pentaazaacenaftilen-3-amina, 1,5-dihidro-5-metil-1-β-D-ribofuranosilo; KP372-1 (QLT394).
- 25
- vi. un agente alquilante; lo que produce alquilación de ADN y da como resultado roturas en las moléculas de ADN, así como el entrecruzamiento de las cadenas gemelas, interfiriendo así con la replicación del ADN y la transcripción de ARN, tales como clorambucilo, clormetina, ciclofosfamida, ifosfamida, melfalán, estramustina; nitrosueras, tales como carmustina, fotemustina, lomustina, estreptozocina (estreptozotocina, STZ), BCNU; Gliadel; dacarbazina, mecloretamina, por ejemplo, en la forma de un clorhidrato, procarbazona, por ejemplo, en la forma de un clorhidrato, tiotepa, temozolomida, mostaza de nitrógeno, mitomicina, alretamina, busulfano, estramustina, uramustina. La ciclofosfamida puede ser administrada, por ejemplo, en la forma como es comercializada, por ejemplo, bajo la marca comercial CYCLOSTIN®; ifosfamida como HOLOXAN®, temozolomida como TEMODAR®, mostaza de nitrógeno como MUSTARGEN®, estramustina como EMYCT®, streptozocina como ZANOSAR®.
- 30
- vii. un inhibidor de la angiogénesis; que apunta a, disminuye o inhibe la producción de nuevos vasos sanguíneos, por ejemplo, que apunta a la metionina aminopeptidasa-2 (MetAP-2), proteína-1 inflamatoria de macrófagos (MIP-1 alfa), CCL5, TGFbeta, lipoxigenasa, ciclooxigenasa, y topoisomerasa, o que apunta indirectamente p21, p53, CDK2 y síntesis de colágeno, por ejemplo. Incluyendo fumagillina que también se conoce como ácido 2,4,6,8-decatetraenedioico, éster mono[(3R,4S,5S,6R)-5-metoxi-4-[(2R,3R)-2-metil-3-(3-metil-2-butenil)oxiranil]-1-oxaspiro[2.5]oct-6-il], (2E,4E,6E,8E)- (9Cl); shikonina, que es también conocida como 1,4-naftalenodiona, 5,8-dihidroxi-2-[(1R)-1-hidroxi-4-metil-3-pentenil]- (9Cl); tranilast, que también se conoce como ácido benzoico, 2-[[3-(3,4-dimetoxifenil)-1-oxo-2-propenil]amino]; ácido ursólico; suramina; bengamida o un derivado de los mismos, talidomida, TNP-470.
- 35
- 40
- viii. un antiandrógeno; que bloquea la acción de los andrógenos de origen adrenal y testicular que estimulan el crecimiento del tejido prostático normal y maligno, tal como nilutamida; bicalutamida (CASODEX®), que se puede formular, por ejemplo, como se describe en US4636505.
- 45
- ix. un antiestrógeno; que antagoniza el efecto de estrógenos en el nivel del receptor de estrógeno, por ejemplo, incluyendo un inhibidor de aromatasas, que inhibe la producción de estrógenos, es decir la conversión de los sustratos androstenediona y la testosterona a estrona y estradiol, respectivamente,
- 50
- por ejemplo incluyendo atamestano, exemestano, formestano, aminoglutetimida, rogletimida, piridoglutetimida, trilostano, testolactona, ketoconazol, vorozol, fadrozol, anastrozol, letrozol, toremifeno; bicalutamida; flutamida; tamoxifeno, citrato de tamoxifeno; tamoxifeno; fulvestrant; raloxifeno, clorhidrato de raloxifeno. El tamoxifeno puede ser, por ejemplo administrado en la forma como se comercializa, por ejemplo, Nolvadex®; y clorhidrato de raloxifeno



es comercializado como EVISTA®. El fulvestrant se puede formular como se divulga en US4659516 y se comercializa como FASLODEX®.

- x. un agente antihipercalemia; que se utiliza para tratar la hipercalemia, tales como galio (III) hidrato de nitrato; y pamidronato disódico.
- 5 xi. un antimetabolito; que inhibe o interrumpe la síntesis de ADN da como resultado la muerte celular. Ejemplos de un antimetabolito incluyen, pero no se limitan a, agentes desmetilantes de ADN y los antagonistas del ácido fólico, por ejemplo, metotrexato, pemetrexed (permetrexed, Alimta®), raltitrexed; purinas, por ejemplo, 6-mercaptopurina, cladribina, clofarabina; fludarabina, tioguanina (tioguanina), 6-tioguanina, nelarabina (compuesto 506), tiazofurina (inhibe la inosina monofosfato deshidrogenasa y reservas de trifosfato de guanosina), pentostatina (desoxicoformicina); citarabina; flexuridine; fluorouracilo; 5-fluorouracilo (5-FU). floxuridina (5-FUdR), capecitabina; gemcitabina; hidrocloreto de gemcitabina; hidroxiurea (por ejemplo Hydrea®); agentes desmetilante de ADN, tales como 5-azacitidina (Vidaza®) y decitabina; desoxicitidina fluorometileno (FMdC), 5-aza-2'-desoxicitidina, troxacitabina (análogo de citosina del isómero L), edatrexato. La capecitabina y gemcitabina pueden administrarse por ejemplo, en la forma comercializada, tales como XELODA® y Gemzar®.
- 10
- xii. un inductor de apoptosis; que induce la serie normal de los eventos en una célula que lleva a su muerte, por ejemplo, induciendo selectivamente el inhibidor de mamífero enlazado a X de la proteína de apoptosis XIAP, o por ejemplo, subregulando BCL-xL; tal como etanol, 2-[[3-(2,3-diclorofenoxi)propil]amino]; ácido Gambogic; Embelin, que también se conoce como 2,5-ciclohexadieno-1,4-diona, 2,5-dihidroxi-3-undecilo; trióxido de arsénico trióxido de arsénico (TRISENOX®).
- 15
- xiii. un inhibidor de la aurora quinasa; que apunta a, disminuye o inhibe las etapas posteriores del ciclo celular desde el punto de control G2/M de todo el camino hasta el puesto de control mitótico y mitosis tardía; tales como binucleina 2, que también se conoce como metanimidamida, N'-[1-(3-cloro-4-fluorofenil)-4-ciano-1H-pirazol-5-il]-N,N-dimetilo.
- 20
- xiv. un inhibidor de la Tirosina quinasa de Bruton (BTK); que apunta a, disminuye o inhibe el desarrollo de células B humana y murina; tal como el ácido terreico.
- 25
- xv. un inhibidor de calcineurina; que apunta a, disminuye o inhibe la ruta de activación de células T, tales como cipermetrina, que también se conoce como ácido ciclopropanocarboxílico, 3-(2,2-dicloroetenil)-,2,2-dimetil-,ciano(3-fenoxifenil)metil éster; deltametrina, que también se conoce como ácido ciclopropanocarboxílico, 3-(2,2-dibromoetenil)-2,2-dimetil-(S)-ciano(3-fenoxifenil)metil éster, (1R,3R); fenvalerato, que también se conoce como ácido bencenoacético, 4-cloro- $\alpha$ -(1-metiletil)-ciano(3-fenoxifenil)metil éster; y Tirfostina 8; pero excluyendo la ciclosporina o FK506.
- 30
- xvi. un inhibidor de la CaM quinasa II; que apunta a, disminuye o inhibe las CaM quinastas; constituyen una familia de enzimas estructuralmente relacionado que incluyen la fosforilasa quinasa, la cadena ligera de la miosina quinasa, y Cam quinastas I-IV; tales como ácido 5-isoquinolinesulfónico, 4-[(2S)-2-[(5-isoquinolinilsulfonil)metilamino]-3-oxo-3-(4-fenil-1-piperazinil)propil]fenil éster (9CI); bencenosulfonamida, N-[2-[[[3-(4-clorofenil)-2-propenil]metil]amino]metil]fenil]-N-(2-hidroxietyl)-4-metoxi.
- 35
- xvii. un inhibidor de la fosfatasa tirosina CD45; que apunta a, disminuye o inhibe los residuos pTyr reguladores de defosforilación sobre las proteínas tirosina quinastas de la familia Src, que ayuda en el tratamiento de una variedad de trastornos inflamatorios e inmunes; tal como ácido fosfónico, [[2-(4-bromofenoxi)-5-nitrofenil]hidroximetil].
- 40
- xviii. un inhibidor de la fosfatasa CDC25; que apunta a, disminuye o inhibe quinastas sobreexpresadas defosforiladas dependiente de la ciclina en los tumores; tal como 1,4-naftalenodiona, 2,3-bis[(2-hidroietil)tio].
- xix. un inhibidor de la CHK quinasa; que apunta a, disminuye o inhibe la sobreexpresión de la proteína antiapoptótica Bcl-2; tal como debromohimendaldisina. Objetivos de un inhibidor de la CHK quinasa son CHK1 y/o CHK2. Un ejemplo de un inhibidor de la CHK quinasa incluye, pero no se limita a, debromohimendaldisina.
- 45
- xx. un agente de control para la regulación de la genisteína, olomucina y/o tirfostinas; tales como daidzeína, que también se conoce como 4H-1-benzopiran-4-ona, 7-hidroxi-3-(4-hidroxifenil); Iso-Olomucina, y Tirfostina 1.
- 50
- xxi. un inhibidor de la ciclooxigenasa; por ejemplo incluyendo inhibidores de la Cox-2; que apunta a, disminuye o inhibe la enzima Cox-2 (ciclooxigenasa-2); tales como 1H-indol-3-acetamida, 1-(4-clorobenzoil)-5-metoxi-2-metil-N-(2-feniletíl); ácido 2-arilaminofenilacético sustituido por 5-alquilo y derivados, por ejemplo, celecoxib (CELEBREX®), rofecoxib (VIOXX®), etoricoxib, valdecoxib; o un ácido 5-alquilo-2-arilaminofenilacético, por ejemplo, ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoroanilino)fenil acético, lumiracoxib; y celecoxib.
- xxii. un inhibidor de la quinasa cRAF; que apunta a, disminuye o inhibe la regulación positiva de la selectina E y la molecula-1 de adhesión vascular inducida por TNF; tales como 3-(3,5-dibromo-4-hidroxibencilideno)-5-yodo-1,3-dihidroindol-2-ona; y benzamida, 3-(dimetilamino)-N-[3-[(4-hidroxibenzoil)amino]-4-metilfenil]. Las quinastas Raf

juegan un papel importante como quinasas reguladas por señal extracelular en la diferenciación celular, la proliferación y la apoptosis. Un objetivo de un inhibidor de la quinasa cRAF incluye, pero no se limita, a RAF1. Inhibidores de la quinasa RAF, por ejemplo, incluye compuestos como se describe en WO2005028444 o WO0009495

5 xxiii. un inhibidor de la quinasa dependiente de ciclina; que apunta a, disminuye o inhibe la quinasa dependiente de ciclina juega un papel en la regulación del ciclo celular en mamíferos; tales como N9-isopropil-olomucina; olomucina; purvalanol B, que también se conoce como ácido Benzoico, 2-cloro-4-[[2-[[[(1R)-1-(hidroximetil)-2-metilpropil]amino]-9-(1-metiletil)-9H purin-6-il]amino]- (9CI); roscovitina; indirubina, que también se conoce como 2H-indol-2-ona, 3-(1,3-dihidro-3-oxo-2Hindol-2-iliden)-1,3-dihidro-; kenpaullone, que también se conoce como indolo[3,2-  
10 d][1]benzacepin-6(5H)-ona, 9-bromo-7,12-dihidro-; purvalanol A, que también se conoce como 1-Butanol, 2-[[6-[[3-clorofenil]amino]-9-(1-metiletil)-9Hpurin-2-il]amino]-3-metil-, (2R)-; indirubin-3'-monooxima. La progresión del ciclo celular está regulada por una serie de eventos secuenciales que incluyen la activación y la inactivación subsecuente de las quinasas dependientes de ciclina (Cdks) y las ciclinas . Las Cdks son un grupo de serina/treonina quinasas que forman complejos heterodiméricos activos mediante el enlazamiento a sus subunidades reguladoras, las ciclinas  
15 Ejemplos de objetivos de un inhibidor de quinasa dependiente de ciclina incluyen, pero no se limitan a, CDK, AHR, CDK1, CDK2, CDK5, CDK4/6, GSK3beta, y ERK.

xxiv. un inhibidor de la proteasa de cisteína; que apunta a, disminuye o inhibe la proteasa de cisteína que desempeña un papel vital en la productividad celular de mamíferos y apoptosis; tal como 4-morfolinocarboxamida,N-[[1(S)-3-fluoro-2-oxo-1-(2-feniletil)propil]amino]-2-oxo-1-(fenilmetil)etil].

20 xxv. un intercalador de ADN; que enlaza al ADN e inhibe el ADN, ARN, y la síntesis de proteínas; tales como plicamicina, dactinomicina.

xxvi. un interruptor de cadena de ADN; lo que causa la escisión de cadena de ADN y da como resultado en inhibición de síntesis de ADN, inhibición de ARN y síntesis de proteínas; tal como bleomicina.

25 xxvii. un inhibidor de la ligasa E3; que apunta a, disminuye o inhibe la ligasa E3 que inhibe la transferencia de las cadenas de ubiquitina a las proteínas, marcándolas para su degradación en el proteasoma; tal como N-((3,3,3-trifluoro-2-trifluorometil)propionil)sulfanilamida.

30 xxviii. una hormona endocrina; que al actuar principalmente en la glándula pituitaria causa en los machos la supresión de las hormonas, siendo el efecto neto una reducción de la testosterona a niveles de castración; en las hembras, siendo inhibidos tanto los estrógenos ováricos y la síntesis de andrógenos; tales como leuprolida; de megestrol, acetato de megestrol.

35 xxix. compuestos que apuntan a, reducen o inhiben la actividad de la familia de factor de crecimiento epidérmico de receptores tirosina quinasas (EGFR, ErbB2, (HER-2), ErbB3, ErbB4 tal como homo- o heterodímeros), tales como compuestos, proteínas o anticuerpos que inhiben los miembros de la familia tirosina quinasa del receptor de EGF, por ejemplo, receptor de EGF, ErbB1, ErbB2, ErbB3 y ErbB4 o se enlazan al EGF o ligandos relacionados con EGF, y son en particular aquellos compuestos, proteínas o anticuerpos monoclonales genérica y específicamente divulgados en WO9702266, por ejemplo, el compuesto del ejemplo. 39, EP0564409, WO9903854, EP0520722, EP0566226, EP0787722, EP0837063, US5747498, WO9810767, WO9730034, WO9749688, WO9738983 y, especialmente, WO9630347, por ejemplo un compuesto conocido como CP 358774, WO9633980, por ejemplo un compuesto conocido como ZD 1839; y WO9503283, por ejemplo un compuesto conocido como ZM105180, Zemab®,  
40 por ejemplo, incluyendo el inhibidor de la tirosina quinasa de doble acción (ErbB1 y ErbB2) lapatinib (GSK572016), por ejemplo. lapatinib ditosilato; AEE788, panituzumab, trastuzumab (HERCEPTIN®), cetuximab (Erbbitux®), gefitinib, OSI-774, CI-1033, EKB8569, GW-2016, E1.1, E2.4, E2.5, E6.2, E6.4, E2.11, E6.3 o E7.6.3, derivados de 7H-pirrololo-[2,3-d]pirimidina que son, por ejemplo, divulgado en WO03013541, erlotinib, vatanalib, gefitinib. El Erlotinib pueden ser administrado en la forma como es comercializado, por ejemplo, TARCEVA®, y gefitinib como IRESSA®,  
45 anticuerpos monoclonales humanos contra el receptor del factor de crecimiento epidérmico, incluyendo ABX-EGFR.

xxx. un EGFR, inhibidor de la tirosina quinasa de PDGFR; tales como inhibidores de quinasa de EGFR, por ejemplo, zalutumumab, tirfostina 23, tirfostina 25, tirfostina 47, tirfostina 51 y tirfostina AG 825; 2-propenamida, 2-ciano-3-(3,4-dihidroxifenil)-N-fenil-(2E); tirfostina Ag 1478; lavendustina A; 3-piridinoacetoniitrilo,  $\alpha$ -[(3,5-diclorofenil)metileno]-, ( $\alpha$ Z); un ejemplo de un EGFR, inhibidor de la tirosina quinasa de PDGFR por ejemplo incluye tirfostina 46, ZK222584. El inhibidor de la tirosina quinasa de PDGFR incluye tirfostina 46, SU101. Objetivos de un inhibidor de quinasa del EGFR incluyen guanilil ciclase (GC-C) HER2, EGFR, PTK y tubulina.

50 xxxi. un inhibidor de famesiltransferasa; que apunta a, disminuye o inhibe la proteína Ras, tal como un ácido hidroxifarnesilfosfónico; ácido butanoico, 2-[[[(2S)-2-[[[(2S,3S)-2-[[[(2R)-2-amino-3-mercaptopropil]amino]-3-metilpentil]oxi]-1-oxo-3-fenilpropil]amino]-4-(metilsulfonil)-,1-metiletil éster, (2S); manumicina A; L-744, 832 o  
55 DK8G557, tipifamib (R115777), SCH66336 (lonafarnib), BMS-214662,

- xxxii. un inhibidor de quinasa Flk-1; que apunta a, disminuye o inhibe la actividad de tirosina quinasa Flk-1; tales como 2-propenamida, 2-ciano-3-[4-hidroxi-3,5-bis(1-metiletil)fenil]-N-(3-fenilpropil)-(2E). Un objetivo de un inhibidor de quinasa Flk-1 incluye, pero no se limita a, KDR.
- 5 xxxiii. un inhibidor de la quinasa de sintasa de glicógeno-3 (GSK3); que apunta a, disminuye o inhibe la quinasa de sintasa de glicógeno-3; tal como indirubin-3'-monooxida. La quinasa de sintasa de glicógeno-3 (GSK-3); proteína quinasa tau I) una proteína serina/treonina quinasa altamente conservada, de expresión ubicua de, está involucrada en las cascadas de transducción de señales de múltiples procesos celulares, que es una proteína quinasa que se ha demostrado que está involucrada en la regulación de un amplio arreglo de funciones celulares, incluyendo la síntesis de proteína, la proliferación celular, la diferenciación celular, ensamblaje/desensamble de los microtúbulos, y la apoptosis.
- 10 xxxiv. un inhibidor de la histona desacetilasa (HDAC); que inhibe la histona desacetilasa y que posee actividad antiproliferativa; tales como los compuestos divulgados en WO0222577, especialmente N-hidroxi-3-[4-[[[2-hidroxi-etil] [2-(1H-indol-3-il)etil]-amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida, y N-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)-etil]-amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos; ácido suberoilánilida hidroxámico (SAHA); piridin-3-ilmetil éster del ácido [4-(2-amino-fenilcarbamoil)-bencil]-carbámico y derivados de los mismos; ácido butírico, piroxamida, tricostatina A, oxamflatin, apicidin, depsipeptide (FK228); depudecin; trapoxin, toxina HC, cual un cíclico tetrapéptido (ciclo-[prolil-alinil-alanil-2-amino-8-oxo-9,10-epoxidecanoil]); fenilbutirato de sodio, ácido suberoilánilida hidroxámico, ácido suberoilo bis-hidroxámico; Trichostatin A, BMS-27275, piroxamida, FR-901228, ácido valproico, PXD101, Savicol®.
- 15 xxxv. un inhibidor de HSP90; que apunta, disminuye o inhibe la actividad intrínseca ATPasa de HSP90; que degrada, apunta a, disminuye o inhibe las proteínas cliente de HSP90 a través de la ruta ubiquitina proteosoma. Los compuestos que apuntan a, reducen o inhiben la actividad ATPasa intrínseca del HSP90 son especialmente compuestos, proteínas o anticuerpos que inhiben la actividad ATPasa de la HSP90, por ejemplo, derivado de geldanamicina; 17-ailamino-geldanamicina 17-demetoxigeldanamicina (17AAG), otros compuestos relacionados con geldanamicina; radicicol e inhibidores de HDAC. Otros ejemplos de un inhibidor de HSP90 incluyen geldanamicina, 17-demetoxi-17-(2-propenilamino). Objetivos indirectos potenciales de un inhibidor de la HSP90 incluyen FLT3, BCR-ABL, CHK1, CYP3A5\*3 y/o NQ01\*2. Nilotinib es un ejemplo de un inhibidor de tirosina quinasa BCR-ABL.
- 20 xxxvi. un inhibidor de quinasa I-kappa B-alpha (IKK); que apunta a, disminuye o inhibe el NF-kappaB, tal como 2-propenenitrilo, 3-[(4-metilfenil)sulfonil]-(2E).
- 25 xxxvii. un inhibidor de la tirosina quinasa del receptor de insulina; que modula las actividades de fosfatidilinositol 3-quinasa, la proteína asociada con microtúbulos, y S6 quinasas; tales como ácido hidroxil-2-naftalenilmetilfosfónico, LY294002.
- 30 xxxviii. un inhibidor de quinasa c-Jun de quinasa N-terminal (JNK); que apunta a, disminuye o inhibe la quinasa Jun N-terminal; tal como pirazolantrona y/o galato de epigalocatequina. Quinasa Jun N-terminal (JNK), una proteína quinasa dirigida a serina, está involucrada en la fosforilación y la activación de c-Jun y ATF2 y juega un papel significativo en el metabolismo, crecimiento, diferenciación celular, y la apoptosis. Un objetivo para un inhibidor de JNK quinasa incluye, pero no se limita a, DNMT.
- 35 xxxix. un agente enlazante de microtúbulos; que actúa mediante la interrupción de la red microtubular que es esencial para la función celular mitótica y la interfase; tales como alcaloides vinca, por ejemplo, vinblastina, sulfato de vinblastina; vincristina sulfato de vincristina; vindesina; vinorelbina; taxanos, tales como taxanos, por ejemplo, docetaxel; paclitaxel; discodermolidas; colchicina, epotilonas y derivados de los mismos, por ejemplo, epotilona B o un derivado del mismo. El paclitaxel es comercializado como Taxol®; docetaxel como TAXOTERE®; sulfato de vinblastina como VINBLASTIN R.P®; y sulfato de vincristina como FARMISTIN®. También se incluyen las formas genéricas de paclitaxel, así como diversas formas de dosificación de paclitaxel. Las formas genéricas de paclitaxel incluyen, pero no se limitan a, hidrocloreto de betaxolol. Diversas formas de dosificación de paclitaxel incluyen, pero no se limitan a paclitaxel nanopartículas de albúmina comercializado como ABRAXANE®; ONXOL®, CYTOTAX®. La discodermolida se puede obtener, por ejemplo, como se divulga en US5010099. También se incluyen derivados de Epotholine que se divulgan en US6194181, WO98/0121, WO9825929, WO9808849, W09943653, WO9822461 y WO0031247. Son especialmente preferidos Epotholine A y/o B.
- 40 xl. un inhibidor de proteína quinasa activada por mitógeno (MAP); que apunta a, disminuye o inhibe la proteína activada por mitógeno, tales como bencenosulfonamida, N-[2-[[[3-(4-clorofenil)-2-propenil]metil]amino]metil]fenil]-N-(2-hidroxi-etil)-4-metoxi. Las proteínas quinasa activadas por mitógeno (MAP) son un grupo de proteínas serina/treonina quinasas que se activan en respuesta a una variedad de estímulos extracelulares y median la transducción de señales desde la superficie celular al núcleo. Regulan varios fenómenos celulares fisiológicos y patológicos, incluyendo la inflamación, la muerte celular apoptótica, la transformación oncogénica, invasión de células tumorales y la metástasis.
- 45
- 50
- 55

- xli. un inhibidor del MDM2; que apunta a, disminuye o inhibe la interacción de MDM2 y el supresor tumoral p53; tales como trans-4-yodo, 4'-boranil-chalcona.
- xlii. un inhibidor de MEK; que apunta a, disminuye o inhibe la actividad de la quinasa de MAP quinasa MEK; tal como sorafenib, por ejemplo Nexavar® (sorafenib tosilato), butanedinitrilo, bis[amino[2-aminofenil]tio]metileno]. Un objetivo de un inhibidor de MEK incluye, pero no se limita a ERK. Un objetivo indirecto de un inhibidor de MEK incluye, pero no se limita a, la ciclina D1.
- xliii. un inhibidor del inhibidor de la metaloproteinasas de la matriz (MMP); que apunta a, disminuye o inhibe una clase de enzima proteasa que cataliza selectivamente la hidrólisis de los enlaces de polipéptidos incluyendo las enzimas MMP-2 y MMP-9 que están involucrados en la promoción de la pérdida de la estructura de los tejidos alrededor de los tumores y facilitar el crecimiento tumoral, la angiogénesis y la metástasis tales como actinonina, que también se conoce como butanodiamida, N-4-hidroxi-N1-[(1S)-1-[[2S)-2-(hidroximetil)-1-pirrolidinil]carbonil]-2-metilpropil]-2-pentil-, (2R)-(9CI); galato de epigallocatequina; peptidomimético colágeno y los inhibidores no peptidomiméticos, derivados de tetraciclina, por ejemplo, inhibidor peptidomimético hidroxamato batimastat; y su análogo biodisponible oralmente marimastat, prinomastat" metastat, neovastat, tanomastat, TAA211, BMS-279251, BAY 12-9566, MMI270B o AAJ996. Un objetivo de un inhibidor de MMP incluye, pero no se limita a, polipéptido desformilasa.
- xliv. un inhibidor de tirosina-quinasa NGFR; que apunta a, disminuye o inhibe el factor de crecimiento del nervio dependiente p140c-trk tirosina fosforilación; tales como tirfostina AG 879. Objetivos de un inhibidor de tirosina-quinasa NGFR incluyen, pero no se limitan a, HER2, FLK1, FAK, TrkA, y/o TrkC. Un objetivo indirecto inhibe la expresión de RAF1.
- xlv. un inhibidor de la quinasa MAP p38, incluye un inhibidor de la quinasa SAPK2/p38; que apunta a, disminuye o inhibe la p38-MAPK, que es un miembro de la familia MAPK, tales como fenol, 4-[4-(4-fluorofenil)-5-(4-piridinil)-1H-imidazol-2-il]. Un ejemplo de un inhibidor de quinasa SAPK2/p38 incluye, pero no se limita a, benzamida, 3-(dimetilamino)-N-[3-[(4-hidroxibenzoil)amino]-4-metilfenil]. Un miembro de la familia MAPK es una serina/treonina quinasa activada por la fosforilación de tirosina y residuos de treonina. Esta quinasa es fosforilada y activada por muchas tensiones celulares y estímulos inflamatorios, se cree que está involucrada en la regulación de las respuestas celulares importantes tales como la apoptosis y reacciones inflamatorias.
- xlvi. un inhibidor de la tirosina quinasa p56; que apunta a, disminuye o inhibe la tirosina quinasa p56, la cual es una enzima que es una tirosina quinasa de la familia src específico linfocito crítica para el desarrollo y la activación de células T; tales como damnacanthal, que también se conoce como 2-antracencarboxaldehído,9,10-dihidro-3-hidroxil-1metxi-9,10-dioxo, Tyrphostin 46. Un objetivo de un inhibidor de la tirosina quinasa p56 incluye, pero no se limita a, Lck. La Lck está asociada con los dominios citoplásmicos de CD4, CD8 y la cadena beta del receptor de IL-2, y se cree que está involucrada en las primeras etapas de la activación de células T mediadas por TCR.
- xlvii. un inhibidor de tirosina quinasa PDGFR; que apunta a, disminuye o inhibe la actividad de la tirosina quinasa del receptor C-kit (parte de la familia PDGFR), tal como que apunta a, disminuye o inhibe la actividad de la familia de la tirosina quinasa del receptor C-kit, especialmente que inhibe el receptor c-Kit. Ejemplos de objetivos de un inhibidor de la tirosina quinasa del PDGFR incluye, pero no se limitan a PDGFR, FLT3 y/o c-KIT; tal como una tirfostina AG 1296; tirfostina 9; 1,3-butadieno-1,1,3-tricarbonitrilo,2-amino-4-(1H-indol-5-il); derivado de N-fenil-2-pirimidin-amina, por ejemplo imatinib, IRESSA®, MLN518. El PDGF juega un papel central en la regulación de la proliferación celular, la quimiotaxis, y la supervivencia en las células normales así como en diversos estados de enfermedad tales como cáncer, aterosclerosis, y enfermedad fibrótica. La familia del PDGF está compuesta de isoformas dimericas (PDGF-AA, PDGF-BB, PDGF-AB, PDGF-CC, y PDGF-DD), que ejercen sus efectos celulares mediante de forma diferencial el enlace a dos receptores de tirosina quinasa. PDGFR- $\alpha$  y PDGFR- $\beta$  tienen masas moleculares de 170 y 180 kDa, respectivamente.
- xlviii. un inhibidor de la fosfatidilinositol 3-quinasa; que apunta a, disminuye o inhibe la PI3-quinasa; tales como wortmanina, que también se conoce como 3H-Furo[4,3,2-de]indeno[4,5-h]-2-benzopiran-3,6,9-triona, 11-(acetiloxi)-1,6b,7,8,9a, 10,11,11b-octahidro-1-(metoximetil)-9a,11b-dimetil-, (1S,6bR,9aS,11R,11bR)- (9CI); 8-fenil-2-(morfolin-4-il)-cromen-4-ona; quercetina, dihidratado de quercetina. La actividad de la PI-3-quinasa ha demostrado que incrementa en respuesta a un número de estímulos hormonales y factores de crecimiento, incluyendo la insulina, factor de crecimiento derivado de plaquetas, factor de crecimiento similar a la insulina, factor de crecimiento epidérmico, factor estimulante de colonias, y factor de crecimiento de hepatocitos, y ha sido implicada en los procesos relacionados con el crecimiento y la transformación celular. Un ejemplo de un objetivo de un inhibidor de la fosfatidilinositol 3-quinasa incluye, pero no se limita a, Pi3K.
- xlix. un inhibidor de la fosfatasa; que apunta a, disminuye o inhibe la fosfatasa; tales como ácido cantarídico; cantaridina; y L-leucinamida, N-[4-(2-carboxietenil)benzoil]glicil-L- $\alpha$ -glutamil-(E). Las fosfatasas eliminan el grupo fosforilo y restauran la proteína a su estado original desfosforilado. Por lo tanto, el ciclo de fosforilación-desfosforilación puede ser considerado como un interruptor molecular "encendido-apagado".

- I. un agente de platino; que contiene platino e inhibe la síntesis de ADN mediante la formación de entrecruzamiento intercadenas e intracadenas de moléculas de ADN; tales como carboplatino; cisplatino; oxaliplatino; cisplatino; agentes satraplatino y de platino tales como ZD0473, BBR3464. El carboplatino puede ser administrado, por ejemplo, en la forma como es comercializado, por ejemplo, CARBOPLAT®; y oxaliplatino como Eloxatin®.
- 5 li. un inhibidor de la proteína fosfatasa de, incluyendo un inhibidor de PP1 y PP2 y un inhibidor de la tirosina fosfatasa; que apunta a, disminuye o inhibe la proteína fosfatasa. Los ejemplos de un inhibidor de PP1 y PP2A incluyen ácido cantarídico y/o cantaridina. Ejemplos de un inhibidor de la tirosina fosfatasa incluyen, pero no se limitan a, oxalato de LP-bromotetramisol; 2 (5H)-furanona,4-hidroxi-5-(hidroximetil)-3-(1-oxohexadecyl)-, (5R); y ácido bencilfosfónico.
- 10 El término "un inhibidor de PP1 o PP2 ", tal como se utiliza aquí, se refiere a un compuesto que apunta a, disminuye o inhibe la proteína fosfatasa de Ser/Thr. Las fosfatasas tipo I, que incluyen PP1, puede ser inhibida por dos proteínas estables al calor conocidas como inhibidor-1 (I-1) e Inhibidor-2 (I-2). Ellos preferencialmente desfosforilan una subunidad de la fosforilasa quinasa. Las fosfatasas Tipo II se subdividen en clases de fosfatasas de forma espontánea activa (PP2A), dependiente de  $Ca^{2+}$  (PP2B) y dependientes de  $M^{92+}$  (PP2C).
- 15 El término "inhibidor de la tirosina fosfatasa" tal como se utiliza aquí, se refiere a un compuesto que apunta a, disminuye o inhibe la tirosina fosfatasa. Las proteínas tirosinas fosfatasas (PTPs) son relativamente recientes adiciones a la familia de la fosfatasa. Eliminan grupos fosfato de los residuos de tirosina fosforilados de las proteínas. Las PTP despliegan diversas características estructurales y desempeñan papeles importantes en la regulación de la proliferación celular, la diferenciación, la adhesión celular y la motilidad, y la función del citoesqueleto. Ejemplos de objetivos de un inhibidor de la tirosina fosfatasa incluyen, pero no se limitan a, la fosfatasa alcalina (ALP), la heparanasa, PTPasa, y / o fosfatasa ácida prostática.
- 20
- lil. un inhibidor de PKC y un inhibidor de la quinasa delta PKC: El término "un inhibidor de PKC ", tal como se utiliza aquí, se refiere a un compuesto que apunta a, disminuye o inhibe la proteína quinasa C así como sus isoenzimas. La proteína quinasa C (PKC), una ubicua, enzima dependiente de fosfolípidos, está involucrada en la transducción de señal asociada con la proliferación celular, diferenciación y apoptosis. Ejemplos de un objetivo de un inhibidor de la PKC incluyen, pero no se limitan a, MAPK y/o NF-kappaB.
- 25
- Ejemplos de un inhibidor de la PKC incluyen, pero no se limitan, 1-H-pirrol-2,5-diona,3-[1-[3-(dimetilamino)propil]-1H-indol-3-il]-4-(1H-indol-3-il); bisindolilmaleimida IX; esfingosina, que es conocida como 4-octadeceno-1,3-diol, 2-amino-, (2S,3R,4E)- (9CI); estaurosporina, que es conocida como 9,13-Epoxi-1H,9H-diindolo[1,2,3-gh:3',2',1'-lm]pirrolo[3,4-j][1,7]benzodiazonin-1-ona, derivados de estaurosporina tales como los divulgados en EP0296110, por ejemplo midostaurina; 2,3,10,11,12,13-hexahidro-10-metoxi-9-metil-11-(metilamino)-, (9S,10R,11R,13R)- (9CI); tirfostina51; hipericina, que también es conocida como fenantro[1,10,9,8-opqra]perileno-7,14-diona, 1,3,4,6,8,13-hexahidroxi-10,11-dimetil-, enzastaurina(LY317615)estereoisómero, UCN-01,safingol, BAY 43-9006, briostatina 1, perifosina; limofosina ; RO 318220 y RO 320432; GO 6976 ; Isis 3521; LY333531/LY379196. El término "un inhibidor de la quinasa delta PKC ", tal como se utiliza aquí, se refiere a un compuesto que apunta a, disminuye o inhibe las isoenzimas delta de PKC. La isoenzima delta es un isoenzima PKC convencional y es dependiente de  $Ca^{2+}$ . Un ejemplo de un inhibidor de la quinasa delta PKC incluye, pero no se limita a Rottlerin, que también es conocida como 2-Propen-1-ona, 1-[6-[(3-acetil-2,4,6-trihidroxi-5-metilfenil)metil]-5,7-dihidroxi-2,2-dimetil-2H-1-benzopiran-8-il]-3-fenil-, (2E).
- 30
- 35
- 40 liiii. un inhibidor de la síntesis de poliamina; que apunta a, disminuye o inhibe poliaminas espermidina; tales como DMFO, que también se conoce como (-)-2-difluorometilornitin; N1, N12-dietilespermina 4HCl. La espermidina poliaminas la espermina y son de vital importancia para la proliferación celular, aunque su mecanismo preciso de acción no está claro. Las células tumorales tienen una homeostasis de poliamina alterada reflejada por la actividad incrementada de las enzimas biosintéticas y reservas de poliaminas elevadas.
- 45
- liv. un inhibidor de proteosoma; que apunta a, disminuye o inhibe proteosoma, como aclacinomicina A; gliotoxina; PS-341; MLN 341; bortezomib; velcade. Ejemplos de objetivos de un inhibidor de proteosoma incluyen, pero no se limitan a, oxidasa NADPH generadora de O(2)(-), NF-kappaB, y/o famesiltransferasa, geraniltransferasa I.
- lv. un inhibidor de PTP1 B; que apunta a, disminuye o inhibe PTP1 B, un inhibidor de la proteína tirosina quinasa; tal como L-leucinamida, N-[4-(2-carboxietenil)benzoil]glicil-L- $\alpha$ -glutamyl-,(E).
- 50
- lvi. un inhibidor de la proteína tirosina quinasa incluyendo un inhibidor de la tirosina quinasa de la familia SRC; un inhibidor de tirosina quinasa Syk; y un inhibidor de tirosina quinasa de JAK-2 y/o JAK-3. El término "un inhibidor de la proteína tirosina quinasa", tal como se usa aquí, se refiere a un compuesto el cual, que apunta a, reduce o inhibe la proteína tirosina quinasa. Proteína tirosina quinasa (PTKs) juegan un papel clave en la regulación de la proliferación celular, la diferenciación, el metabolismo, la migración, y la supervivencia. Se clasifican como receptores de PTK y no receptores de PTK. Los receptores de PTK contienen una cadena de polipéptido individual
- 55 con un segmento transmembrana. El extremo extracelular de este segmento contiene un dominio de enlazamiento a

- ligandos de alta afinidad, mientras que el extremo citoplásmico comprende el núcleo catalítico y las secuencias reguladoras. Ejemplos de objetivos de un inhibidor de la tirosina quinasa incluyen, pero no se limitan a, ERK1, ERK2, tirosina quinasa de Bruton (Btk), JAK2, ERK ©, PDGFR, y/o de FLT3. Ejemplos de objetivos indirectos incluyen, pero no se limitan a, TNFalfa, NO, PGE2, IRAK, iNOS, ICAM-1, y/o selectina E. Los ejemplos de un inhibidor de la tirosina quinasa incluyen, pero no se limitan a, tirfostina AG 126; tirfostina Ag 1288; tirfostina Ag 1295; geldanamicina; y genisteína.
- 5
- No receptores de la tirosina quinasa incluyen miembros de las familias Src, Tec, JAK, Fez, Abl, FAK, Csk, y Syk. Están localizadas en el citoplasma así como en el núcleo. Exhiben distinta regulación quinasa, fosforilación del sustrato, y función. La desregulación de estas quinasa también se ha ligado a varias enfermedades humanas.
- 10 El término "un inhibidor de la tirosina quinasa de la familia SRC", tal como se utiliza aquí, se refiere a un compuesto que apunta a, disminuye o inhibe la SRC. Ejemplos de un inhibidor de la tirosina quinasa de la familia SRC incluyen, pero no se limitan a, PP1, la cual también es conocida como 1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina, 1-(1,1-dimetiletil)-3-(1-naftalenil); y PP2, la cual también es conocida como 1H-Pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina, 3-(4-clorofenil)-1-(1,1-dimetiletil).
- 15 El término "un inhibidor de la tirosina quinasa Syk", tal como se utiliza aquí, se refiere a un compuesto que apunta a, disminuye o inhibe la Syk. Ejemplos de objetivos para un inhibidor de la tirosina quinasa Syk incluyen, pero no se limitan a, Syk, STAT3, y/o STAT5. Un ejemplo de un inhibidor de la tirosina quinasa Syk incluye, pero no se limita a, piceatannol, la cual también se conoce como 1,2-bencenodiol, 4-[(1E)-2-(3,5-dihidroxifenil)etenil].
- 20 El término "un inhibidor de la tirosina quinasa Janus (JAK-2 y/o JAK-3)", tal como se utiliza aquí, se refiere a un compuesto que apunta a, disminuye o inhibe la tirosina quinasa Janus. El inhibidor de la tirosina quinasa Janus muestra agentes antileucémicos con propiedades antitrombóticas, antialérgicas e inmunosupresoras. Los objetivos de un inhibidor de la tirosina quinasa JAK-2 y/o JAK-3 incluyen, pero no se limitan a JAK2, JAK3, STAT3. Un objetivo indirecto de un inhibidor de la tirosina quinasa de JAK-2 y/o JAK-3 incluye, pero no se limita a la CDK2. Ejemplos de un inhibidor de la tirosina quinasa JAK-2 y/o JAK-3 incluyen, pero no se limitan a, Tirfostina AG 490; y 2-naftil vinil cetona.
- 25 Los compuestos que apuntan a, reducen o inhiben la actividad de miembros de la familia c-Abl y sus productos de fusión de genes, por ejemplo incluyen PD180970; AG957; o NSC 680410.
- 30 lvii. un retinoide; que apunta a, disminuye o inhibe los receptores dependientes de retinoides; tales como la isotretinoína, la tretinoína, la alitretinoína, bexaroteno, por ejemplo, incluyendo un agente que interactúa con elementos de respuesta de ácido retinoico sobre el ADN, tales como isotretinoína (ácido 13-*cis*-retinoico).
- lviii. un inhibidor de elongación del ARN polimerasa II; que apunta a, disminuye o inhibe la p70S6 quinasa nuclear y citosólica estimulada por la insulina en células CHO; apunta a, disminuye o inhibe la transcripción del ARN polimerasa II, que puede ser dependiente de la caseína quinasa II; y apunta a, disminuye o inhibe la interrupción de la vesícula germinal en los ovocitos bovinos; tales como 5,6-dicloro-1-beta-D-ribofuranosilbencimidazol.
- 35 lvix. un inhibidor de la serina/treonina quinasa; que inhibe la serina/treonina quinasa; tal como 2-aminopurina. Un ejemplo de un objetivo de un inhibidor de la serina/treonina quinasa incluye, pero no se limita a, la proteína quinasa dependiente de ARNdc (PKR). Ejemplos de objetivos indirectos de un inhibidor de la serina/treonina quinasa incluyen, pero no se limitan a, MCP-1, NFkappaB, eIF2alfa, COX2, RANTES, IL8, CYP2A5, IGF-1, CYP2B1, CYP2B2, CYP2H1, ALAS-1, HIF-1, eritropoyetina, y/o CYP1A1.
- 40 lx. un inhibidor de la biosíntesis de esterol; que inhibe la biosíntesis de esteroides, tal como colesterol; tal como terbinadina. Ejemplos de objetivos para un inhibidor de la biosíntesis de esterol incluyen, pero no se limitan a, escualeno epoxidasa, y CYP2D6. Un ejemplo de un inhibidor de la biosíntesis de esterol incluye, pero no se limita a, terbinadina.
- 45 lxi. un inhibidor de la topoisomerasa; incluyendo un inhibidor de topoisomerasa I y un inhibidor de la topoisomerasa II. Ejemplos de un inhibidor de topoisomerasa I incluyen, pero no se limitan a, topotecan, gimitecán, irinotecán, camptotecan y sus análogos, 9-nitrocamptotecina y el conjugado de camptotecina macromolecular PNU-166148 (compuesto A1 en WO9917804); 10-hidroxycamptotecina por ejemplo la sal de acetato; idarubicina, por ejemplo el clorhidrato; irinotecán, por ejemplo el clorhidrato; etopósido; tenipósido; topotecán, clorhidrato de topotecán; doxorubicina; epirubicina, clorhidrato de epirubicina; 4'-epidoxorrubicina, mitoxantrona, mitoxantrona, por ejemplo el clorhidrato; daunorubicina, clorhidrato de daunorubicina, valrubicina, dasatinib (BMS-354825). El irinotecan puede ser administrado, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo bajo la marca registrada CAMPTOSAR®. El topotecan puede ser administrado, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca registrada HYCAMTIN®. El término "inhibidor de la topoisomerasa II", tal como se usa aquí, incluye, pero no se limita a, las antraciclina, tales como doxorubicina, incluyendo formulación liposómica, por ejemplo, CAELYX®, daunorubicina, incluyendo formulación liposómica, por ejemplo, DAUNOSOME®, epirubicina, idarubicina y nemorubicina; las antraquinonas mitoxantrona y losoxantrona; y las podofilotoxinas etopósido y
- 55

tenipósido. El etopósido se comercializa como ETOPOPHOS®; el tenipósido como VM 26-BRISTOL®; la doxorubicina como ADRIBLASTIN® o ADRIAMYCIN®; la epirubicina como FARMORUBICIN®, idarubicina como ZAVEDOS®; y la mitoxantrona como NOVANTRON®.

- 5 lxii. Inhibidor de la tirosina quinasa de VEGFR; que apunta a, disminuye y/o inhibe los factores de crecimiento angiogénicos conocidos y citoquinas implicadas en la modulación de la angiogénesis normal y patológica.

10 La familia VEGF (VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D) y sus correspondientes receptores de tirosina quinasa [VEGFR-1 (Flt-1), VEGFR-2 (Flk-1, KDR), y VEGFR-3 (Flt-4)] desempeñan un papel fundamental e indispensable en la regulación de las múltiples facetas de los procesos angiogénicos y linfagiogénico. Un ejemplo de un inhibidor de la tirosina quinasa de VEGFR incluye 3-(4-dimetilaminobencilideno)-2-indolinona. Los compuestos que apuntan a, reducen o inhiben la actividad de VEGFR son especialmente compuestos, proteínas o anticuerpos que inhiben el receptor de la tirosina quinasa de VEGF, inhibir un receptor de VEGF o se enlazan a VEGF, y son en particular aquellos compuestos, proteínas o anticuerpos monoclonales divulgados de manera genérica y específica en WO9835958, por ejemplo 1-(4-cloroanilino)-4-(4-piridilmetil) ftalazina o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, por ejemplo el succinato e en W00009495, WO0027820, WO0059509, W09811223, WO0027819 y EP0769947; por ejemplo aquellos descritos por M. Prewett et al in Cancer Research 59 (1999) 5209-5218, por F. Yuan et al in Proc. Natl. Acad. Sci. USA, vol. 93, pp. 14765-14770, Dec. 1996, by Z. Zhu et al in Cancer Res. 58,1998,3209-3214, y por J. Mordenti et al en Toxicologic Pathology, Vol. 27, no. 1, pp 14-21,1999; en W00037502 y WO9410202; Angiostatina, descrita por M. S. O'Reilly et al, Cell 79,1994,315-328; Endostatina descrita por M. S. O'Reilly et al, Cell 88,1997,277-285; amidas de ácido antranílico; ZD4190; ZD6474 (vandetanib); SU5416; SU6668, AZD2171 (Recentin®); o anticuerpo anti-VEGF, tal como anticuerpo anti-VEGF-alfa tanibizumab (Lucentis®), o anticuerpos receptores de anti-VEGF, por ejemplo RhuMab (bevacizumab, Avastin®). Por anticuerpo se entiende anticuerpos monoclonales intactos, anticuerpos policlonales, anticuerpos multiespecíficos formados a partir de al menos 2 anticuerpos intactos, y fragmentos de anticuerpos mientras que exhiban la actividad biológica deseada. Un ejemplo de un inhibidor de VEGF-R2, por ejemplo incluye axitinib,

- 25 lxiii. un agonista de la gonadorrelina, tales como abarelix, goserrelina, acetato de goserrelina,

lxiv. un compuesto que induce procesos de diferenciación celular, tales como el ácido retinoico, alfa-, gamma- o 8-tocoferol o alfa-, gamma- o 8-tocotrienol.

lxv. un bisfosfonato, por ejemplo, incluyendo el ácido etridrónico, clodrónico, tiludrónico, pamidrónico, alendrónico, ibandrónico, risedrónico y zoledrónico.

- 30 lxvi. un inhibidor de la heparanasa, que previene la degradación de sulfato de heparán, por ejemplo PI-88.

lxvii. un modificador de la respuesta biológica, preferiblemente alimfocina o interferones, e. g. interferón alfa,

lxviii. un inhibidor de la telomerasa, por ejemplo, telomestatin

lxix. mediadores, tales como inhibidores de la catecol-O-metiltransferasa, por ejemplo, entacapona,

lxx: inhibidores de la proteína de huso de Kinesina (KSP), tales como, ispinesib

- 35 lxxi somatostatina o un análogo de la somatostatina, tal como octreótido (Sandostatin® o Sandostatin LAR®).

lxxii. Antagonistas del Receptor de la Hormona de Crecimiento, tales como pegvisomant, filgrastim o pegfilgrastim, o interferón alfa

lxxiii. anticuerpos monoclonales, por ejemplo, útiles para el tratamiento de la leucemia (AML), tales como alemtuzumab (Campath®), gemtuzumab, (ozogamicin, Mylotarg®), epratuzumab.

- 40 lxxiv. antineoplásicos citotóxicos, por ejemplo, incluyendo altretamina, amsacrina, asparaginasa (Elspar®), pegaspargasa (PEGL-asparaginasa, Oncaspar®), denileucina diftitox (Ontak®), masoprocol,

lxxv. un inhibidor de fosfodiesterasa, por ejemplo anagrelide (Agrylin®, Xagrid®).

lxxvi. una vacuna contra el cáncer, tal como MDX-1379.

- 45 lxxvii. un anticuerpo monoclonal inmunosupresor, por ejemplo, anticuerpos monoclonales para receptores de leucocitos o sus ligandos,

por ejemplo CD20, tal como rituximab (Rituxan®, ibritumomab tiuxetan conjugada al 111In o 90Y (Zevalin®), 131I tositumumab (Bexxar®), ofatumumab (HuMax-CD20(R)), ocrelizumab, hA20 (Immunomedics),

- CD22, tal como epratuzumab, inotizumab ozogamicin (CMC544), CAT-3888,
- CD33, tal como gemtuzumab (Mylotarg®),
- CD52, por ejemplo alemtuzumab (Campath-I®),
- CD11a, por ejemplo efalizumab (Raptiva®),
- 5 CD3, por ejemplo visilizumab,
- lxxviii. anticuerpos contra el antígeno carcinoembrionario(CEA), por ejemplo lapetuzumab, por ejemplo I apetzumab-yttrium90, KSB-303, MFCEP1, MFE-23,
- lxxix. mediadores, por ejemplo inhibidores, de múltiples receptores de tirosina quinasas asociados con el crecimiento tumoral y la angiogénesis, tales como (SU11248),
- 10 lxxx. estrógenos no esteroideos sintéticos, por ejemplo, incluyendo dietilestilbestrol (DES, Stilboestrol®)
- lxxxi. una molécula enlazante recombinante que tiene al menos una porción del dominio extracelular de CTLA4 o un mutante del mismo, o un agente anti-CLA4" por ejemplo que incluye al menos una porción extracelular de CTLA4 o un mutante del mismo unido a una secuencia de proteína no CTLA4, tales como CTLA4Ig, (por ejemplo designada ATCC 68629) o un mutante del mismo incluye pero no se limita a LEA29Y (belatacept); un agente anti-CTLA4
- 15 incluye pero no se limita a ipilimumab, ticilimumab.
- lxxxii. un inhibidor del receptor de la integrina alfaVbeta3 y aldaVbeta5, por ejemplo cilengitide (EMD121974)
- El tratamiento del cáncer, opcionalmente en combinación con un fármaco anticanceroso puede estar asociada con la radioterapia, por ejemplo incluyendo la terapia DOTATATE, tal como terapia Y<sup>90</sup>-DOTATATE
- 20 El tratamiento del cáncer también puede estar asociada con vitamina o tratamiento derivado de vitamina (por ejemplo Leucovorin®).
- Los fármacos anticáncer, por ejemplo, pueden ser utilizados en combinación con abraxane® que puede mejorar la liberación de fármacos, e incluso puede mejorar el beneficio del fármaco.
- Si los compuestos de la presente invención son administrados en combinación con otras dosificaciones de fármacos del segundo fármaco coadministrado variará por supuesto dependiendo del tipo de cofármaco empleado, del fármaco específico empleado, de la condición que se está tratando, como en el caso de un compuesto de la presente invención. En general pueden ser apropiadas dosificaciones similares que aquellas como las provistas por el segundo proveedor de fármaco.
- 25 Los nombres químicos de los compuestos de la presente invención como se indica aquí son copiados de ISIS, versión 2.5 (AutoNom 2000 Name)
- 30 En los siguientes Ejemplos, todas las temperaturas indicadas están en grados Celsius (°C)
- Se usan las siguientes abreviaturas
- DABCO 1,4-diaza-biciclo[2,2,2]octano
- DIEA Diisopropiletil amina
- DMF N,N-dimetilformamida
- 35 EDC N-Etil, N'-(3-dimetilaminopropil)-carbodiimida
- ETOH Alcohol de etilo
- EtOAc Acetato de etilo
- HOAt 1-Hidroxi-7-aza-1,2,3-benzotriazol
- LiHMDS hexametildisilazida de litio
- 40 Rt Temperatura ambiente



TBME t.butil-metiléter

TFA ácido trifluoroacético

THF tetrahidrofurano

TMSI trimetilsilylioduro

## 5 EJEMPLO de preparación 1

[3-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-fenil]-amida del ácido 4'-Octiloxi-bifenil-4-carboxílico (compuesto del ejemplo 1 en la TABLA 1 más adelante)

A) Etil éster del ácido (3-Nitro-fenilamino)-acético

10 A 14.2 mmol de 3-nitronanilina disuelto en 50 ml de DMF se agregaron 35.5 mmol de  $K_2CO_3$ , 18-corona-6 en cantidad catalítica y 14.2 mmol ácido bromo acético y la mezcla obtenida es agitada durante 22 horas a 60°. La mezcla obtenida se diluye con EtOAc y se extrae con agua y con HCl 1 N. La capa orgánica obtenida se seca y el solvente se evapora. Se obtiene etil éster del ácido (3-nitro-fenilamino)-acético.

B) Etil éster del ácido (3-Nitro-fenil-N-(t-butilaminosulfonyl)amino)-acético

15 A una mezcla de tert.butanol 25.7 mmol y 20 ml de  $CH_2Cl_2$  se agregan 10.3 mmol de  $ClSO_2NCO$  y la mezcla obtenida es agitada a temperatura ambiente durante 45 minutos. La mezcla obtenida se agrega lentamente a una solución de 5.14 mmol de etil éster del ácido (3-nitrofenilamino)-acético y 15.4 mmol de trietilamina en 50 ml de  $CH_2Cl_2$  a 0° y la mezcla obtenida es agitada a 0° durante 2.5 horas. La mezcla obtenida es diluida con  $CH_2Cl_2$  y la dilución es extraída con HCl (0.1 N). La capa orgánica obtenida se seca, y el solvente es evaporado. Se obtiene etil éster del ácido (3-nitro-fenil-N-(t-butilaminosulfonyl) amino)-acético.

20 C) Etil éster del ácido (3-Nitro-fenil-N-(aminosulfonyl)amino)-acético en la forma de un trifluoroacetato

5 mmol de etil éster del ácido (3-Nitro-fenil-N-(t-butilaminosulfonyl)amino)-acético es disuelto en 20 ml de TFA acuoso al 90% y la mezcla obtenida es agitada durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla obtenida es diluida con dioxano y el solvente es evaporado. Se obtiene etil éster del ácido (3-Nitro-fenil-N-(aminosulfonyl)amino)-acético en la forma de un trifluoroacetato.

25 D) 5-(3-Nitro-fenil)-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona

30 4.56 mmol de etil éster del ácido (3-Nitro-fenil-N-(aminosulfonyl)amino)-acético en la forma de un trifluoroacetato se disuelve en 50 ml de THF, a la mezcla obtenida se agregan 13.7 mmol de  $NaN[Si(CH_3)_3]_2$  y la mezcla obtenida es agitada a temperatura ambiente bajo argón durante 1.5 horas. La mezcla obtenida es diluida con EtOAc, la dilución obtenida es extraída con una mezcla 1:1 de HCl 1 M y salmuera, la capa orgánica obtenida se seca y el solvente es evaporado. Se obtiene 5-(3-Nitro-fenil)-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona

E) 5-(3-Amino-fenil)-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona

Se disuelven 3.32 mmol de 5-(3-Nitro-fenil)-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona en metanol, a la mezcla obtenida se agregan 1.18 mmol of Pd/C y el matraz de reacción está dotado con un globo de  $H_2$ . La mezcla de reacción se agitó bajo atmósfera de  $H_2$  durante 5 horas.

35 De la mezcla obtenida el catalizador es eliminado por filtración. Desde el solvente filtrado se evaporado. Se obtiene 5-(3-Amino-fenil)-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-on.

F) [3-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-fenil]-amida del ácido 4'-Octiloxi-bifenil-4-carboxílico

40 Se agregan 1.06 mmol de ácido 4'-(octiloxi)-4-bifenil-carboxílico, 1.06 mmol de EDC y DIPEA 1.06 mmol a una mezcla de 0.53 mmol de 5-(3-Amino-fenil)-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona y 0.11 mmol de HOAt en 6 ml de una mezcla de DMF/tolueno. La mezcla obtenida es agitada a temperatura ambiente durante 18 horas, se diluye con EtOAc y tolueno y se obtiene un precipitado y se filtra. Se obtiene [3-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-fenil]-amida del ácido 4'-Octiloxi-bifenil-4-carboxílico en forma sólida. El filtrado obtenido es lavado con HCl (1M) y salmuera, la capa orgánica se seca y el solvente es evaporado. Además se obtiene [3-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-fenil]-amida del ácido 4'-Octiloxi-bifenil-4-carboxílico.

## 45 Ejemplo de Preparación 2

Ácido {2-[(4'-Octiloxi-bifenil-4-carbonil)-amino]-bencil}-fosfónico (compuesto del ejemplo 2 en la TABLA 2 más adelante)

A) Dietil éster del ácido (2-Nitro-bencil)-fosfónico

5 Una mezcla de 1.02 g de nitrobencilo y 1.08 ml de trietilfosfito en 10 ml de tolueno se calentó a reflujo durante 12 horas. De la mezcla obtenida se evapora el solvente. Se obtiene dietil éster del ácido (2-Nitro-bencil)-fosfónico.

B) dietil éster del ácido (2-Amino-bencil)-fosfónico

1.13 g de dietil éster del ácido (2-Nitro-bencil)-fosfónico en etanol son hidrogenados con Pd-C como un catalizador durante 5 horas a temperatura ambiente y presión ambiente. El catalizador es eliminado por filtración y del filtrado obtenido el solvente es evaporado. Se obtiene dietil éster del ácido (2-Amino-bencil)-fosfónico.

10 C) Dietiléster del ácido {2-[(4'-Octiloxi-bifenil-4-carbonil)-amino]-bencil}-fosfónico

1 g de dietil éster del ácido (2-Amino-bencil)-fosfónico, 2 g de ácido 4'-octiloxi-bifenil-4-carboxílico, 1.4 ml de EDC, 0.9 ml de DIEA y 100 mg de HOAt se disuelven en 30 ml de DMF y la mezcla obtenida es agitada a temperatura ambiente durante 2 días. La mezcla obtenida es diluida con EtOAc y la solución obtenida es lavada con HCl acuoso diluido y solución de NaHCO<sub>3</sub> acuoso. La capa orgánica obtenida se seca y el solvente es evaporado. Se obtiene dietil éster del ácido {2-[(4'-Octiloxi-bifenil-4-carbonil)-amino]-bencil}-fosfónico en forma cristalina y es recristalizado a partir de isopropanol/agua

15

D) ácido {2-[(4'-Octiloxi-bifenil-4-carbonil)-amino]-bencil}-fosfónico

Se disuelve dietil éster del ácido {2-[(4'-Octiloxi-bifenil-4-carbonil)-amino]-bencil}-fosfónico en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y la mezcla obtenida es tratada con yoduro de trimetilsililo a 0°. La mezcla obtenida es agitada a 0° durante varias horas y diluida con tolueno. De la mezcla obtenida se evapora el solvente. El residuo de evaporación obtenido se disuelve en solución NaOH 1 N, se lava con EtOAc, se agrega HCl, se produce la precipitación y el precipitado obtenido es recogido. Se obtiene ácido {2-[(4'-Octiloxi-bifenil-4-carbonil)-amino]-bencil}-fosfónico

20

### Ejemplo de preparación 3

25 Ácido {2-[(4'-Benciloxi-bifenil-4-carbonil)-amino]-bencil}-fosfónico ((compuesto del ejemplo 31 en la TABLA 1 más adelante) y ácido {2-[(4'-Hidroxibifenil-4-carbonil)-amino]-bencil}-fosfónico (compuesto del ejemplo 32 en la TABLA 1 más adelante)

Se suspenden 10 mg de ácido [2-(4-bromo-benzoilamino)-bencil]-fosfónico y 1.4 equivalentes de ácido 4-benciloxibencenoborónico en DMF/agua 1:1, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> y se agregan 1.4 equivalentes de catalizador (Pd(OAc)<sub>2</sub>) y la mezcla obtenida se calienta por irradiación de microondas a 150°C durante 10 minutos. La mezcla obtenida se diluye con amoniaco acuoso, aplicado en un cartucho RP C-18 y se eluye por etapas con un gradiente de NH<sub>4</sub>OH (0,1%)/MeOH. Se obtienen ácido 2-[(4'-Benciloxibifenil-4-carbonil)-amino]-bencil}-fosfónico y ácido {2-[(4'-Hidroxibifenil-4-carbonil)-amino]-bencil}-fosfónico en la forma de sales de amonio.

30

### Ejemplo de Preparación 4

35 [2-({2-[(4'-Hexil-bifenil-4-carbonil)-amino]-bencil}-hidroxifosfinoiloxi)-etil]-trimetilamonio, sal interna (compuesto del ejemplo 36 en la TABLA 1 más adelante)

Se disuelven 40 mg de ácido {2-[(4'-Hexil-bifenil-4-carbonil)-amino]-bencil}-fosfónico (compuesto del ejemplo de preparación 3) en 10 ml de piridina y 111 mg de sal de p-toluolsulfonato de colina seca y se agregan tricloroacetronitrilo 2 ml. La mezcla obtenida es agitada a 50°C durante 76 horas. De la mezcla obtenida se evapora el solvente y el residuo de evaporación se somete a cromatografía RP-18. (gradiente 0.1% TFA-agua/metanol). Se obtiene [2-({2-[(4'-Hexilbifenil-4-carbonil)-amino]-bencil}-hidroxifosfinoiloxi)-etil]-trimetilamonio, sal interna.

40

### Ejemplo de Preparación 5

Hidroxifosfinoiloximetil éster del ácido 2,2-Dimetil-propiónico (compuesto del ejemplo 40 en la TABLA 1 más adelante)

45 Se suspenden 50 mg de ácido {2-[(4'-Octiloxi-bifenil-4-carbonil)-amino]-bencil}-fosfónico (compuesto del ejemplo de preparación 2) en 10 ml de DMF y se agregan a la suspensión obtenida pivalato de clorometilo 145 mL y trietilamina 70 mL y una cantidad catalítica de yoduro de sodio. La mezcla obtenida se calienta a 65°C durante 24 horas y se agregan pivalato de clorometilo adicional y trietilamina (20 equivalentes de cada uno). La mezcla obtenida es calentada durante 46 horas adicionales. La mezcla obtenida se diluye con DCM y se extrajo con HCl (0.1 M), NaHCO<sub>3</sub> (5%) y agua (adición de n-butanol). De la fase orgánica obtenida se evapora el solvente. Se obtiene hidroxifosfinoiloximetil éster del ácido 2,2-Dimetil-propiónico

{2-[(4'-octiloxi-bifenil-4-carbonil)-amino]-bencil}-fosfinoiloximetil éster del ácido 2,2-Dimetil-propiónico en la forma de un sólido incoloro.

#### Ejemplo de Preparación 6

5 Dietil éster del ácido (Difluoro-{4-[(4'-Octiloxi-bifenil-4-carbonil)-(4'-octiloxi-bifenil-4-carboniloxi)-amino]-fenil}-metil)-fosfónico (compuesto del ejemplo 41 en la TABLA 1 más adelante) y Dietil éster del ácido (Difluoro-{4-[(4'-octiloxibifenil-4-carbonil)-amino]-fenil}-metil)-fosfónico (compuesto del ejemplo 11 en la TABLA 1 más adelante)

10 Una solución de dietil éster del ácido [difluoro-(4-nitro-fenil)-metil]-fosfónico en ETOAc se hidrogena sobre 10% p/p paladio sobre carbón. De la mezcla obtenida de Pd/C se filtró y el filtrado obtenido se evaporó hasta sequedad. El aceite obtenido se redissuelve en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se trata con 5 equivalentes de piridina y 1 equivalente de 4'-octiloxi-bifenil-4-carbonilcloruro bajo agitación. A la mezcla obtenida se agrega EtOAc y la mezcla obtenida se extrajo con NaHCO<sub>3</sub>. De la fase orgánica obtenida se evapora el solvente y el residuo de evaporación se somete a cromatografía de columna.

15 Se obtienen Dietil éster del ácido (Difluoro-{4-[(4'-Octiloxi-bifenil-4-carbonil)-(4'-octiloxi-bifenil-4-carboniloxi)-amino]-fenil}-metil)-fosfónico y dietil éster del ácido (difluoro-(4-[(4'-octiloxi-bifenil-4-carbonil)-amino]-fenil)-metil)-fosfónico en la forma de polvos incoloros.

#### Ejemplo de Preparación 7

Dietil éster del ácido (Difluoro-{2-[(4'-octiloxi-bifenil-4-carbonil)-amino]-fenil}-metil)-fosfónico (compuesto del ejemplo 9 en la TABLA 1 más adelante)

20 A una solución de dietil éster del ácido [(2-amino-fenil)-difluoro-metil]-fosfónico **NVP-VAV664** en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> se agregan 5 equivalentes de piridina, seguido por 1 equivalente de 4'-octiloxi-bifenil-4-carbonilcloruro a temperatura ambiente y la mezcla obtenida se agita durante ca. 10 a 20 minutos. A la mezcla obtenida se agrega EtOAc y la mezcla obtenida se extrae con NaHCO<sub>3</sub>. De la fase orgánica obtenida se evapora el solvente y el residuo de evaporación se somete a cromatografía de columna.

25 Se obtiene dietil éster del ácido (Difluoro-{2-[(4'-octiloxi-bifenil-4-carbonil)-amino]-fenil}-metil)-fosfónico en la forma de un polvo incoloro.

#### Ejemplo de Preparación 8

30 Etil éster metil éster del ácido (Difluoro-{2-[(4'-octiloxi-bifenil-4-carbonil)-amino]-fenil}-metil)-fosfónico (compuesto del ejemplo 37 en la TABLA 1 más adelante), Dietil éster del ácido (Difluoro-{2-[metil-(4'-octiloxi-bifenil-4-carbonil)-amino]-fenil}-metil)-fosfónico (compuesto del ejemplo 55 en la TABLA 2 más adelante), y etil éster metil éster del ácido (Difluoro-{2-[metil-(4'-octiloxi-bifenil-4-carbonil)-amino]-fenil}-metil)-fosfónico (compuesto del ejemplo 56 en la TABLA 2 más adelante)

35 A temperatura ambiente se agregan LiHMDS 1M 0.5 ml en THF a una solución de 200 mg de Dietil éster del ácido (Difluoro-{2-[(4'-octiloxi-bifenil-4-carbonil)-amino]-fenil}-metil)-fosfónico y a la mezcla obtenida se agregan 0.1 ml de metilioduro en 30 ml de THF. La mezcla obtenida se agita durante 3 horas a temperatura ambiente y se somete a partición entre EtOAc y HCl acuoso 1N. La fase orgánica se separa y se seca y se añade una solución etérea de diazometano hasta que el color amarillo característico permanece. Se evapora el solvente y el residuo de evaporación se somete a cromatografía

40 Se obtienen etil éster metil éster del ácido (Difluoro-{2-[(4'-octiloxi-bifenil-4-carbonil)-amino]-fenil}-metil)-fosfónico, Dietil éster del ácido (Difluoro-{2-[metil-(4'-octiloxi-bifenil-4-carbonil)-amino]-fenil}-metil)-fosfónico y etil éster metil éster del ácido (difluoro-{2-[metil-(4'-octiloxi-bifenil-4-carbonil)-amino]-fenil}-metil)-fosfónico en la forma de un polvo incoloro.

#### Ejemplo de Preparación 9

Monoetil éster del ácido (Difluoro-{2-[(4'-octiloxi-bifenil-4-carbonil)-amino]-fenil}-metil)-fosfónico (compuesto del ejemplo 12 en la TABLA 1 más adelante)

45 A una solución de dietil éster del ácido (Difluoro-{2-[(4'-octiloxi-bifenil-4-carbonil)-amino]-fenil}-metil)-fosfónico en THF se agregan, a temperatura ambiente, 1.5 equivalentes de LiHMDS y la mezcla obtenida es agitada a temperatura ambiente durante ca. 24 horas. La mezcla obtenida se somete a partición entre EtOAc y HCl acuoso 1 N, la fase orgánica obtenida se lava con HCl acuoso 1 N, se separa y se evapora hasta sequedad. El residuo de evaporación obtenido se somete a cromatografía de fase reversa (RP-18). Se obtiene monoetil éster del ácido (Difluoro-{2-[(4'-octiloxi-bifenil-4-carbonil)-amino]-fenil}-metil)-fosfónico en la forma de un polvo ligeramente amarillo.

50

**Ejemplo de Preparación 10**

Monoetil éster del ácido (Difluoro-{4-[(4'-octiloxi-bifenil-4-carbonil)-amino]-fenil}-metil)-fosfónico (compuesto del ejemplo 14 en la TABLA 1 más adelante)

- 5 Una solución de dietil éster del ácido (difluoro-{4-[(4'-octiloxi-bifenil-4-carbonil)-amino]-fenil}-metil)-fosfónico y aproximadamente 5 a 7 equivalentes de NaI en acetona/acetonitrilo es calentada a 150°C en un reactor de microondas durante al menos 40 minutos. La mezcla obtenida se somete a partición entre EtOAc y HCl acuoso 1 N, la fase orgánica obtenida se lava con HCl acuoso 1 N, se separa y se evapora hasta sequedad.

Se obtiene monoetil éster del ácido (Difluoro-{4-[(4'-octiloxi-bifenil-4-carbonil)-amino]-fenil}-metil)-fosfónico.

**Ejemplo de Preparación 11**

- 10 Monoetil éster del ácido (Difluoro-{3-[metil-(4'-octiloxi-bifenil-4-carbonil)-amino]-fenil}-metil)-fosfónico (compuesto del ejemplo 61 en la TABLA 2 más adelante)

- 15 Una solución de dietil éster del ácido (difluoro-{3-[metil-(4'-octiloxi-bifenil-4-carbonil)-amino]-fenil}-metil)-fosfónico (compuesto del ejemplo 59 en la TABLA 2 más adelante) y aproximadamente 3 a 5 equivalentes de DABCO en solución de acetonitrilo es calentada a 150°C en un reactor de microondas durante al menos 40 minutos. La mezcla obtenida se somete a partición entre EtOAc y HCl acuoso 1 N. De la mezcla obtenida la fase orgánica se separa, se lava con HCl acuoso 1 N, y se evapora hasta sequedad. Se obtiene monoetil éster del ácido (Difluoro-{3-[metil-(4'-octiloxi-bifenil-4-carbonil)-amino]-fenil}-metil)-fosfónico.

**Ejemplo de Preparación 12**

- 20 Ácido (Difluoro-{4-[metil-(4'-octiloxi-bifenil-4-carbonil)-amino]-fenil}-metil)-fosfónico (compuesto del ejemplo 62 en la TABLA 2 más adelante)

- 25 A una solución enfriada (0 a 5°C) de 43 mg de etil éster metil éster del ácido (difluoro-{4-[metil-(4'-octiloxi-bifenil-4-carbonil)-amino]-fenil}-metil)-fosfónico (compuesto del ejemplo 58 en la TABLA 2), en 4 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> se agregan 9 equivalentes de TMSI y la mezcla obtenida se agita de 0 a 5°C hasta que la TLC indica la finalización de la reacción. La mezcla obtenida se somete a partición entre HCl acuoso 1 N y EtOAc, la capa orgánica se separa, se seca y el solvente se evapora. El residuo de evaporación obtenido es resuspendido en EtOAc y otra vez el solvente se evapora y el último procedimiento se repite varias veces con el fin de eliminar las impurezas procedentes de TMSI.

Se obtiene ácido (Difluoro-{4-[metil-(4'-octiloxi-bifenil-4-carbonil)-amino]-fenil}-metil)-fosfónico en la forma de un sólido incoloro.

**Ejemplo de Preparación 13**

- 30 Dietil éster del ácido (2-{2-[(4'-Octiloxi-bifenil-4-carbonil)-amino]-fenil}-etil)-fosfónico (compuesto del ejemplo 47 en la TABLA 1 más adelante)

- 35 158 mg de dietil éster del ácido (2-nitro-feniletinil)-fosfónico se hidrogenan a temperatura ambiente en 15 ml de EtOH sobre paladio sobre carbón 10% p/p. De la mezcla obtenida el catalizador es filtrado y, a partir del filtrado obtenido se evapora el solvente hasta sequedad. Se obtiene un aceite de color ligeramente naranja y se disuelve en 15 ml de EtOAc y 0.3 ml de piridina. A la mezcla obtenida se agregan 190 mg de cloruro 4'-N-octiloxi-bifenil-carbonilcloruro y la mezcla de reacción se agita. Para la manipulación, la mezcla obtenida se somete a partición entre solución de NaHCO<sub>3</sub> saturado acuoso y EtOAc, la capa orgánica se separa y se lava con salmuera, HCl acuoso 1N y salmuera, se seca, y el solvente de la solución seca se evapora a presión reducida. Se obtiene un sólido que se disuelve y se somete a cromatografía de columna (sílica gel, diclorometano: acetonitrilo = 3:1). Se obtiene dietil éster del ácido (2-{2-[(4'-Octiloxi-bifenil-4-carbonil)-amino]-fenil}-etil)-fosfónico en la forma de un sólido incoloro.
- 40

**Ejemplo de Preparación 14**

Dietil éster del ácido {2-[(4'-Octiloxi-bifenil-4-carbonil)-amino]-fenil}-fosfónico (compuesto del ejemplo 20 en la TABLA 1 más adelante)

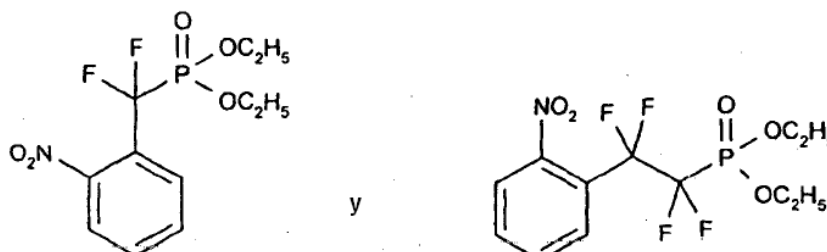
- 45 A temperatura ambiente, a una solución de dietil éster del ácido (2-Amino-fenil)-fosfónico en EtOAc se agregan 10 equivalente de piridina seguido por 1 equivalente de 4'-octiloxi-bifenil-4-carbonilcloruro (**VAW132**) y la mezcla obtenida se agita durante ca. 25 minutos. La mezcla obtenida se somete a una manipulación acuosa (NaHCO<sub>3</sub>/EtOAc), la fase orgánica obtenida se seca, el solvente se evapora y el residuo de evaporación se somete a cromatografía de columna. Se obtiene dietil éster del ácido {2-[(4'-Octiloxi-bifenil-4-carbonil)-amino]-fenil}-fosfónico.

Preparación de intermediarios

**Ejemplo de Preparación A**

Dietil éster del ácido [Difluoro-(2-nitro-fenil)-metil]-fosfónico y dietil éster del ácido 1,1,2,2-tetrafluoro-2-(2-nitro-fenil)-etil]-fosfónico

Compuestos de la fórmula



5

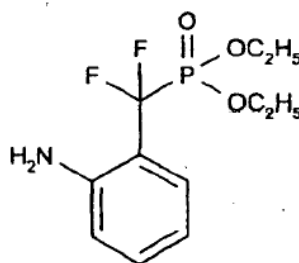
A una suspensión de 8.5 g de polvo de Zn en 50 ml de DMF se agregan dietilo 5 g, (bromodifluorometil)-fosfonato seguido por aproximadamente 0.4 ml de trimetilsililcloruro (activación de zinc). Ocurre una reacción exotérmica y a la mezcla adicional de dietilo 27 g, se agregan (bromodifluorometil)-fosfonato en una rata tal que la temperatura se mantiene por debajo de 50°C. A la mezcla obtenida, después de una hora a temperatura ambiente, se agregan 18 g de Cu(I)Br en una porción. A la mezcla obtenida, después de una hora a temperatura ambiente, se agregan 14.9 g de 1-yodo-2-nitro-benceno, disueltos en DMF, a una rata tal que no excedan los 40°C. La suspensión obtenida se deja en agitación durante 15 horas a temperatura ambiente. La mezcla obtenida se somete a partición entre agua y TBME. La fase acuosa obtenida es extraída con TBME y las fases orgánicas combinadas se secan. De la mezcla obtenida se evapora el solvente y se obtiene un aceite color castaño que se somete a cromatografía de columna (sílica gel, tolueno : acetato de etilo = 3.2 a 1:1 ). Se obtienen dietil éster del ácido [difluoro-(2-nitro-fenil)-metil]-fosfónico (MS MNa<sup>+</sup> 332 ) y dietil éster del ácido 1,1,2,2-tetrafluoro-2-(2-nitro-fenil)-etil]-fosfónico (MS MNa<sup>+</sup> 382) en la forma de aceites amarillos.

En analogía con el método descrito en el ejemplo de preparación 1, pero usando 1-yodo-3-nitrobenzoceno en lugar de de 1-yodo-2-nitro-benceno como un material de partida, se obtiene los compuestos dietil éster del ácido difluoro-(3-nitro-fenil)-metil]-fosfónico (MS MNa<sup>+</sup> 332) y dietil éster del ácido [1,1,2,2-tetrafluoro-2-(3-nitro-fenil)-etil]-fosfónico (MS MNa<sup>+</sup> 382)

En analogía con el método descrito en el ejemplo de preparación 1, pero usando 1-yodo-4-nitrobenzoceno en lugar de 1-yodo-2-nitro-benceno como un material de partida, se obtienen los compuestos dietil éster del ácido [difluoro-(4-nitro-fenil)-metil]-fosfónico (MS MNa<sup>+</sup> 332) y dietil éster del ácido [1,1,2,2-Tetrafluoro-2-(4-nitro-fenil)-etil]-fosfónico (MS MNa<sup>+</sup> 382)

**Ejemplo de Preparación B**

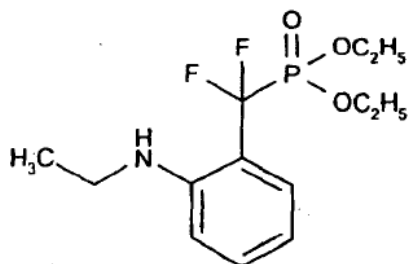
Dietil éster del ácido [(2-Amino-fenil)-difluoro-metil]-fosfónico **NVP-VAV664** Compuesto de la fórmula



Una solución de dietil éster del ácido difluoro-(3-nitro-fenil)-metil]-fosfónico en EtOH se hidrogena sobre paladio al 10% p/p sobre carbón. De la mezcla obtenida después de la hidrogenación se filtra el Pd/C, el solvente es evaporado y el residuo de evaporación obtenido se somete a cromatografía de columna. Se obtiene dietil éster del ácido [(2-Amino-fenil)-difluoro-metil]-fosfónico en la forma de un aceite incoloro. MS MNa<sup>+</sup> 302.

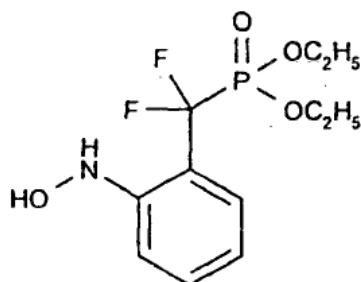
En analogía con el método descrito en la preparación del ejemplo B, se obtienen los siguientes compuestos:

Dietil éster del ácido [(2-Etilamino-fenil)-difluoro-metil]-fosfónico, tal como de la fórmula



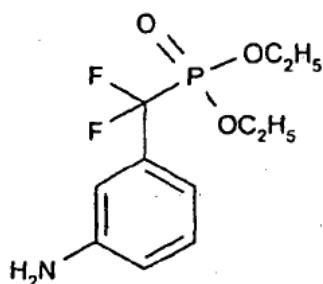
MS MNa<sup>+</sup> 330

Dietil éster del ácido [Difluoro-(2-hidroxiamino-fenil)-metil]-fosfónico, tal como de la fórmula



MS MNa<sup>+</sup> 318

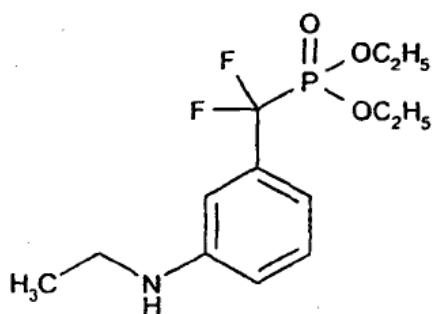
Dietil éster del ácido [(3-Amino-fenil)-difluoro-metil]-fosfónico, tal como de la fórmula



MS MNa<sup>+</sup> 302

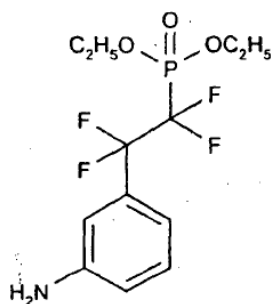
5

Dietil éster del ácido [(3-Etilamino-fenil)-difluoro-metil]-fosfónico, tal como de la fórmula



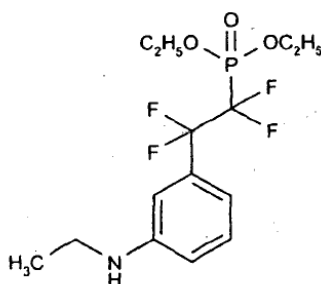
MS MNa<sup>+</sup> 330

Dietil éster del ácido [2-(3-Amino-fenil)-1,1,2,2-tetrafluoro-etil]-fosfónico, tal como de la fórmula

MS MNa<sup>+</sup> 352

y

Dietil éster del ácido [2-(3-Etilamino-fenil)-1,1,2,2-tetrafluoro-etil]-fosfónico, tal como de la fórmula

MS MNa<sup>+</sup> 380.

### 5 Ejemplo de Preparación C

Dietil éster del ácido Etilnil-fosfónico

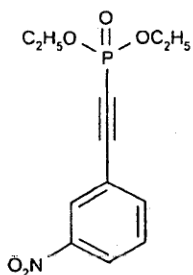
- Una solución de 50 ml de etinil-magnesiobromuro 0.5 M en THF se agrega a una solución enfriada de dietil éster del ácido fosforoclorídico, a una rata tal que la temperatura no exceda lo 8°C. La mezcla obtenida se mantiene durante 30 minutos a 5°C y se agita durante 2 horas a temperatura ambiente. Después de una manipulación ácida y cromatografía de columna subsecuente (sílica gel, tolueno:etilacetato = 1:1) se obtiene dietil éster del ácido etinil fosfónico en la forma de un aceite incoloro. MS: MNa<sup>+</sup> 185.

### Ejemplo de Preparación D

Dietil éster del ácido (2-Nitro-feniletinil)-fosfónico

- A una solución de 300 mg de dietil éster del ácido etinil-fosfónico, 494 mg de 1-yodo-2-nitrobenceno y 0.28 ml de diisopropilamina en THF 15ml se agregan de manera secuencial 43 mg de bis-(trifenilfosfin)-paladio(II)-dicloruro y 12 mg de yoduro de cobre (I) y la mezcla obtenida se somete a reflujo durante aproximadamente 2horas. Después de una manipulación ácida (HCl acuoso 1 N y EtOAc) y cromatografía de columna subsecuente se obtiene dietil éster del ácido (2-nitro-feniletinil)-fosfónico en la forma de un aceite de color ligeramente castaño.

- En analogía con el método descrito en la preparación del ejemplo D, pero usando 1-yodo-3-nitrobenceno en vez de 1-yodo-2-nitrobenceno se obtiene el compuesto dietil éster del ácido (3-nitro-feniletinil)-fosfónico de la fórmula

(MNa<sup>+</sup> 306)

### Ejemplo de Preparación E

## 4'-Octiloxi-bifenil-4-carbonil cloruro

- 5 Se suspenden 20 g de ácido 4'-octiloxi-bifenil-4-carboxílico en 140 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y a la suspensión obtenida se agregan 23 ml de tionilcloruro y una cantidad catalítica de DMF. La mezcla obtenida se deja en agitación a temperatura ambiente durante 21 horas. Se obtiene una solución clara la cual se diluye con 50 ml de tolueno y la mezcla diluida se concentra a presión reducida. La solución concentrada obtenida (aproximadamente 50 ml) se diluye de nuevo con 50 ml de tolueno y se evapora hasta sequedad. Se obtiene cloruro de 4'-octiloxi-bifenil-4-carbonilo en forma cristalina.

**Ejemplo de Preparación F**

Dietil éster del ácido (2-Nitro-fenil)-fosfónico

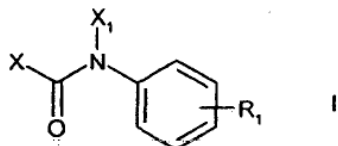
- 10 Se agregan 3.9 g de acetato de Cu(II) a una solución de 5g 1-yodo-2-nitrobenzeno y 5 g de trietilfosfito en 20 ml de EtOH, la mezcla obtenida se somete a reflujo durante 24 horas, se enfría a temperatura ambiente y se somete a partición entre EtOAc y solución de NaCl acuoso medio saturado. La capa orgánica obtenida se seca, el solvente es evaporado y el residuo de evaporación se somete a cromatografía de columna (sílica gel, tolueno:acetonitrilo = 3:1). Se obtiene dietil éster del ácido (2-nitro-fenil)-fosfónico en la forma de un aceite color naranja. MS:  $\text{MNa}^+$  282

**15 Ejemplo de Preparación G**

Dietil éster del ácido (2-Amino-fenil)-fosfónico

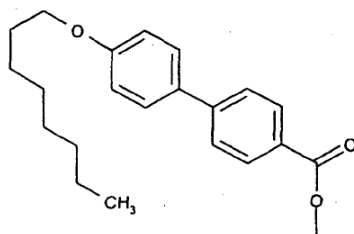
- 20 Una solución de dietil éster del ácido (2-nitro-fenil)-fosfónico en metanol se hidrogena sobre paladio al 10% p/p sobre carbón. De la mezcla obtenida se filtra el Pd/C, el solvente del filtrado obtenido se evapora y el residuo de evaporación se somete a cromatografía de columna. Se obtiene dietil éster del ácido (2-Amino-fenil)-fosfónico en la forma de un aceite incoloro. MS:  $\text{MNa}^+$  252

En analogía con los métodos como los descritos en los ejemplos de preparación anteriores, pero utilizando los materiales de partida apropiados (intermediarios), se obtienen los compuestos de la fórmula



- 25 en donde  $R_1$  y X son como se define en la TABLA I más adelante, que tiene los DATOS de caracterización tal como se define en la TABLA 1 más adelante debajo de "DATOS". Los datos de caracterización en la TABLA 1 son datos de  $^1\text{HRMN}$  o datos de espectroscopia de masas (MS).

En los compuestos de los ejemplos 1 a 37, 39, 40, 42, 43, 45 y 46 a 52  $X_1$  es hidrógeno; en los ejemplos 38, 41 y 44  $X_1$  es un grupo de la fórmula



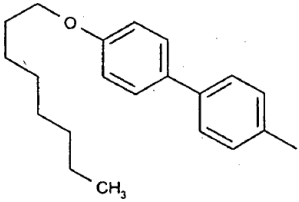
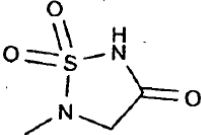
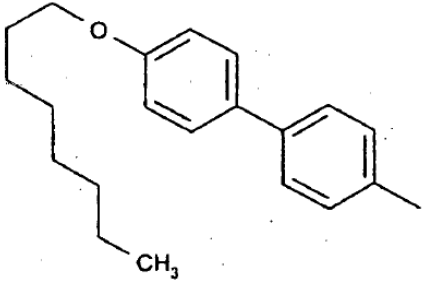
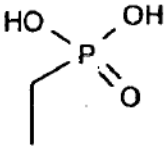
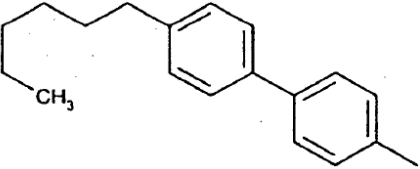
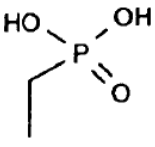
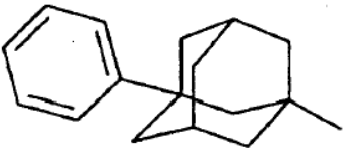
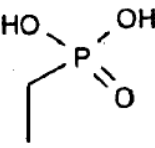
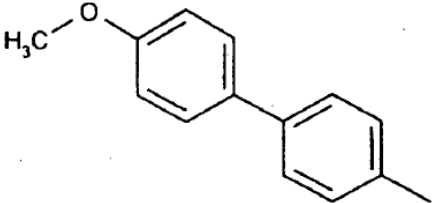
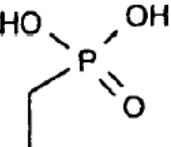
- 30 En los compuestos de los ejemplos 2 a 6, 9, 12, 18 a 20, 29 a 32, 34 a 37, 39, 40, 42, 46, 47 y 49  $R_1$  está unido en la posición 2 del anillo de fenilo.

En los compuestos de los ejemplos 1, 7, 10, 13, 21 a 24, 27, 28, 43, 45, 48, 50 y 53  $R_1$  está unido en la posición 3 del anillo de fenilo.

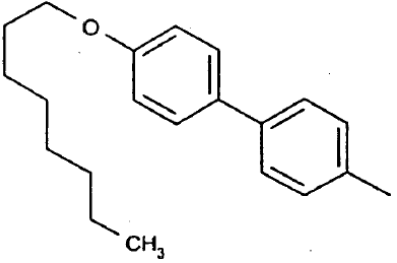
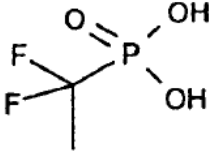
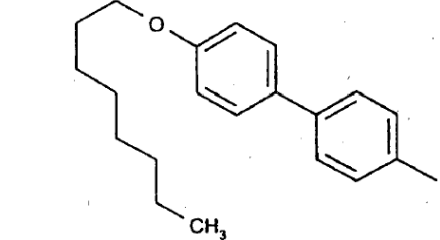
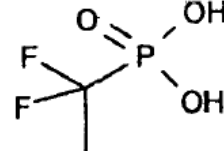
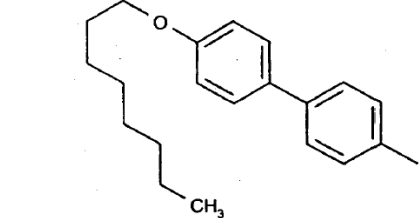
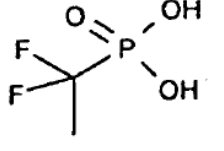
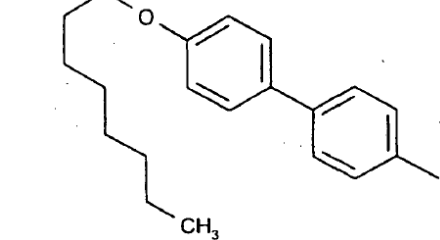
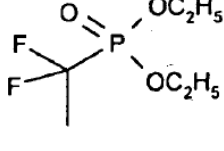
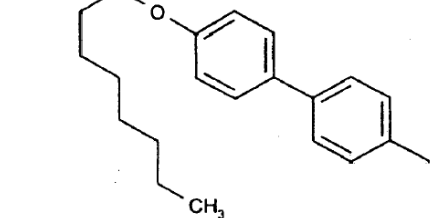
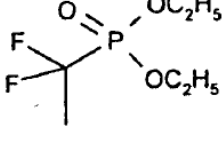
- 35 En los compuestos de los ejemplos 8, 11, 14 a 17, 25, 26, 33, 38, 41, 44, 48a, 51 y 52  $R_1$  está unido en la posición 4 al anillo de fenilo.



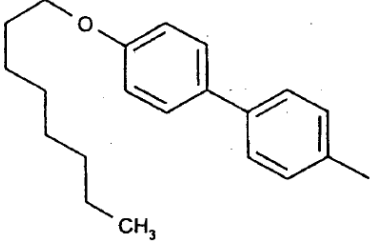
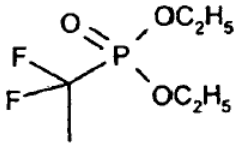
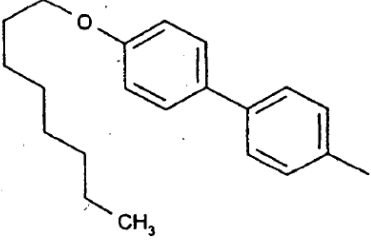
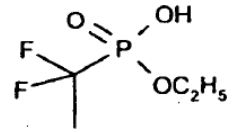
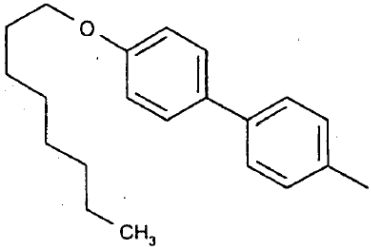
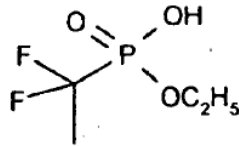
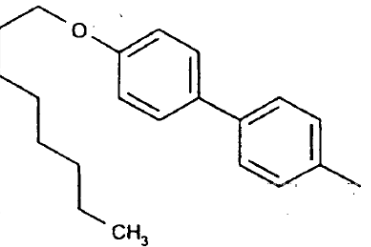
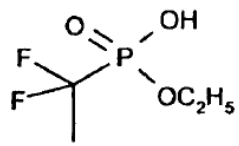
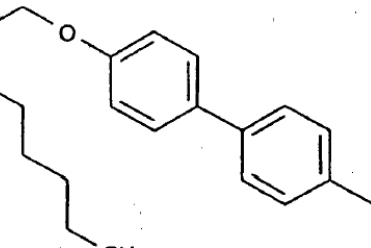
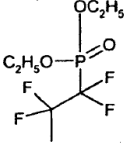
TABLA 1

EJ.	X	R <sub>1</sub>	DATOS de <sup>1</sup> HRMN o MS
1			CDCI <sub>3</sub> /DMSO, 9.47 (s, 1H, NH), 7.95 (d, J=8Hz, 2H), 7.73 (s, 1 H), 7.59 (d, J=8Hz, 2H), 7.50 (d, J=8Hz, 2H), 7.29 (t, J=8Hz, 1H), 6.97 (dd, 1H) 6.86 (d, J=8Hz, 2H), 4.41 (s, 2H), 3.94 (m, 2H), 1.74 (m, 2H), 0.82 (m, 3H)
2			CDCI <sub>3</sub> , 9.95 (s, 1H, NH), 8.09 (d, J=8Hz, 2H), 7.84 (d, J=7.5Hz, 1H), 7.63 (d, J=8Hz, 2H), 7.53 (d, J=8.5Hz, 2H), 7.28 (m, 1 H), 7.21 (d, J=7Hz, 1 H), 7.09 (t, J=7.5Hz, 1 H), 6.97 (d, J=8.5Hz, 2H), 3.99 (t, J=6.5Hz, 2H), 3.14 (d, J=21 Hz, 2H), 1.81 (m, J=7.5Hz, 2H), 1.47 (m, J=7Hz, 2H), 1.32 (m, 8H), 0.89 (t, J=6.5Hz, 3H)
3			MeOD, 8.20, 8.18, 7.76, 7.74, 7.61, 7.59, 7.29, 7.27, 7.25, 7.24, 7.22, 7.15, 7.13, 7.12, 3.08, 3.03, 2.68, 2.66, 2.64, 1.69, 1.67, 1.66, 1.64, 1.62, 1.34, 0.92, 0.90, 0.88
4			MeOD, 7.97, 7.48, 7.46, 7.43, 7.32, 7.30, 7.28, 7.19, 7.17, 7.15, 7.13, 3.13, 3.08, 2.99, 2.86, 2.69, 2.15, 2.08, 1.97.
5			M-H 396

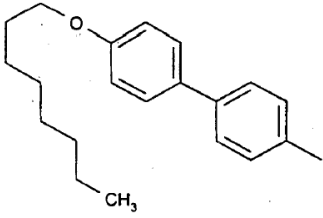
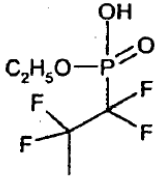
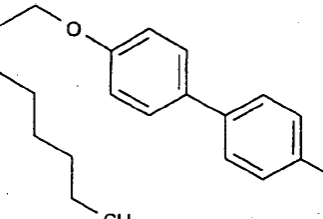
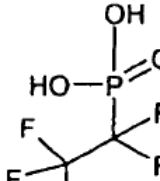
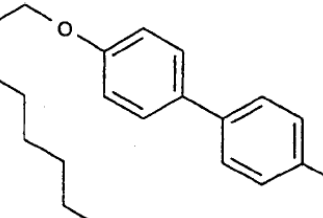
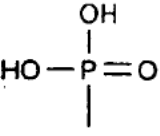
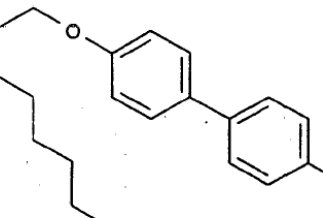
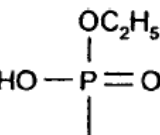
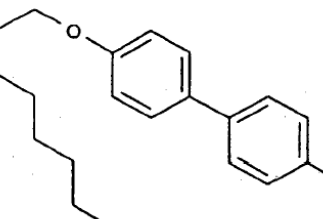
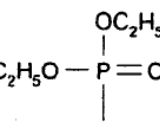
(continuación)

EJ.	X	R <sub>1</sub>	DATOS de <sup>1</sup> HRMN o MS
6			MNa <sub>2</sub> -H <sup>+</sup> 576, MNa <sup>+</sup> 554
7			MNa <sub>2</sub> -H <sup>+</sup> 576
8			M-H <sup>-</sup> 530 (ESI-modo menos)
9			MNa <sup>+</sup> 610
10			MNa <sup>+</sup> 610

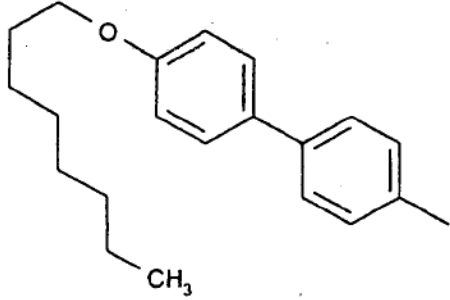
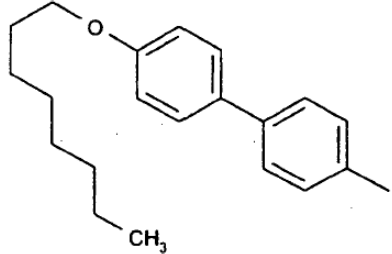
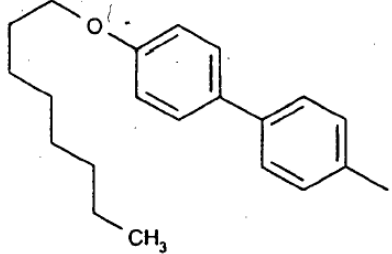
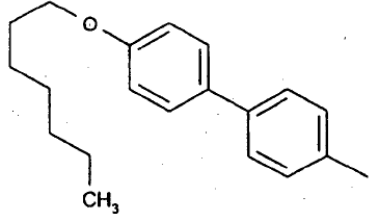
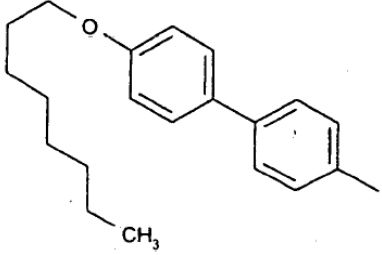
(continuación)

EJ.	X	R <sub>1</sub>	DATOS de <sup>1</sup> HRMN o MS
11			MNa <sup>+</sup> 610
12			MNa <sup>+</sup> 582
13			M-H <sup>-</sup> 558; (ESI- modo menos)
14			MNa <sup>+</sup> 604
15			MNa <sup>+</sup> 660

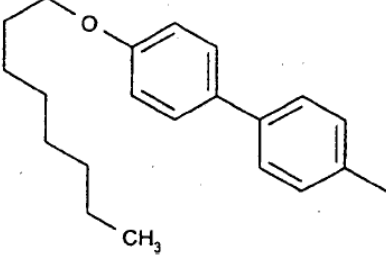
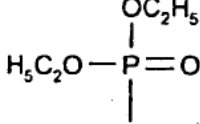
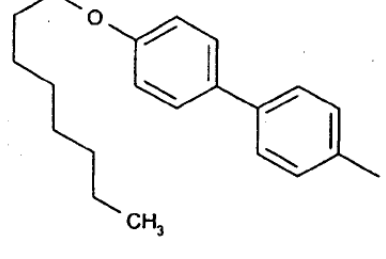
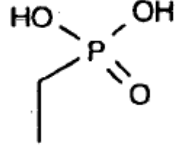
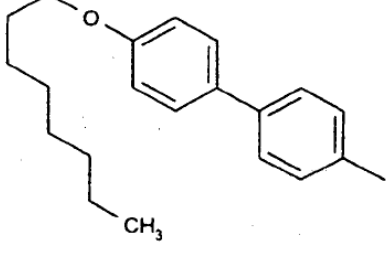
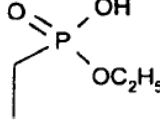
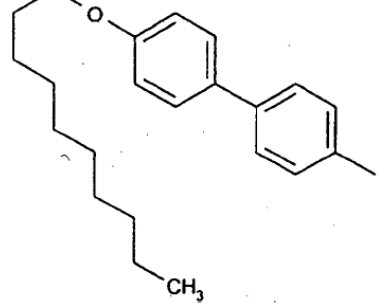
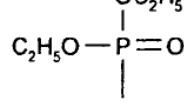
(continuación)

EJ.	X	R <sub>1</sub>	DATOS de <sup>1</sup> HRMN o MS
16			MNa <sup>+</sup> 632
17			MNa <sup>+</sup> 626
18			MNa <sup>+</sup> 504
19			MNa <sup>+</sup> 532
20			MNa <sup>+</sup> 560

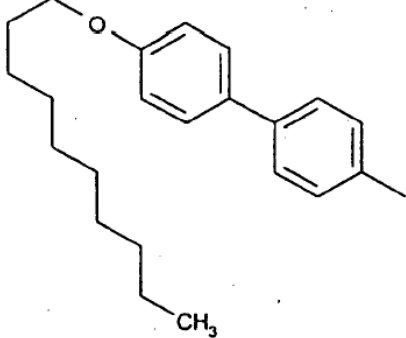
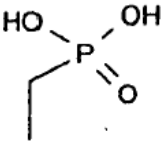
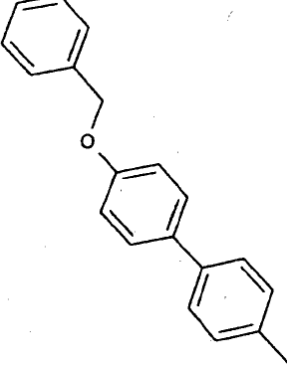
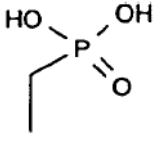
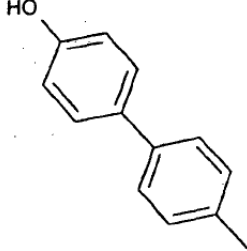
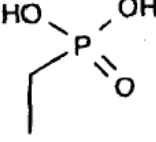
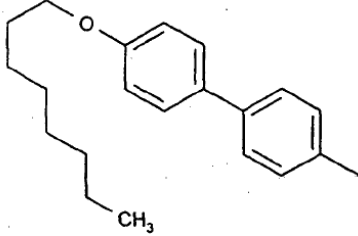
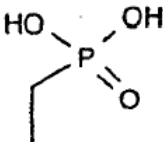
(continuación)

EJ.	X	R <sub>1</sub>	DATOS de <sup>1</sup> HRMN o MS
21		$\begin{array}{c} \text{OH} \\   \\ \text{HO}-\text{P}=\text{O} \\   \end{array}$	MNa <sup>+</sup> 504
22		$\begin{array}{c} \text{OC}_2\text{H}_5 \\   \\ \text{HO}-\text{P}=\text{O} \\   \end{array}$	MNa <sup>+</sup> 532
23		$\begin{array}{c} \text{OC}_2\text{H}_5 \\   \\ \text{C}_2\text{H}_5\text{O}-\text{P}=\text{O} \\   \end{array}$	MNa <sup>+</sup> 560
24		$\begin{array}{c} \text{OH} \\   \\ \text{HO}-\text{P}=\text{O} \\   \end{array}$	MNa <sup>+</sup> 504
25		$\begin{array}{c} \text{OC}_2\text{H}_5 \\   \\ \text{HO}-\text{P}=\text{O} \\   \end{array}$	MNa <sup>+</sup> 532

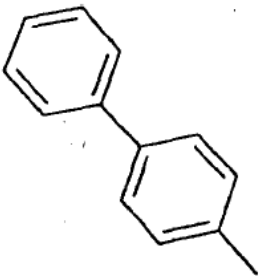
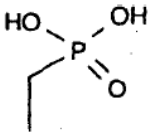
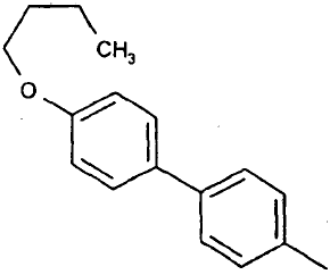
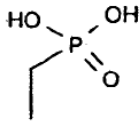
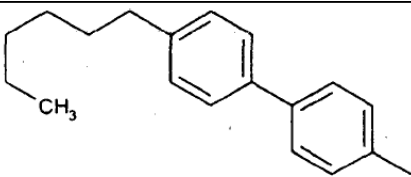
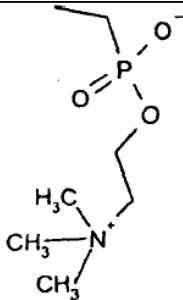
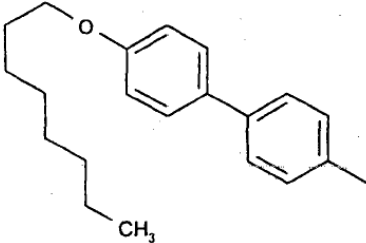
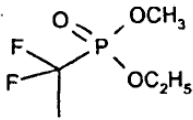
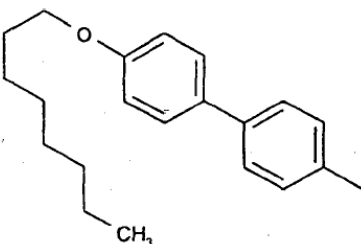
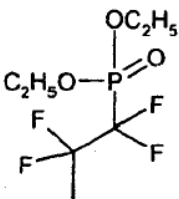
(continuación)

EJ.	X	R <sub>1</sub>	DATOS de <sup>1</sup> HRMN o MS
26			MNa <sup>+</sup> 560
27			MNa <sup>+</sup> 494
28			MNa <sup>+</sup> 522
29			M-H 578.3

(continuación)

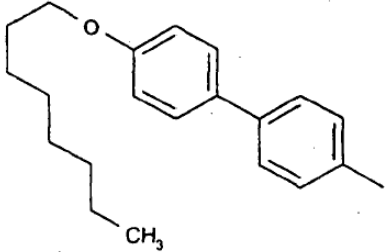
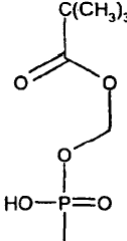
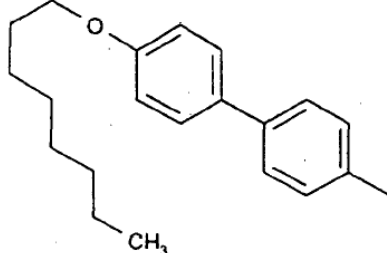
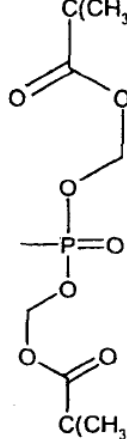
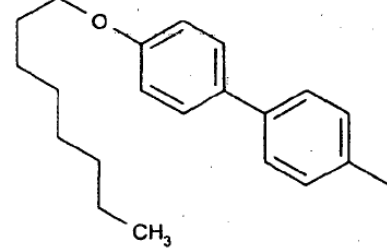
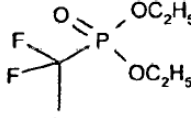
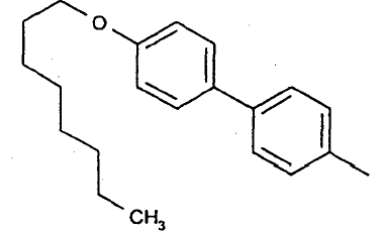
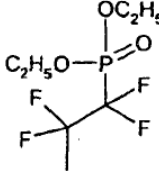
EJ.	X	R <sub>1</sub>	DATOS de <sup>1</sup> HRMN o MS
30			M-H 522.2
31			M-H 472.2
32			M-H 382.2
33			M-H 494.3

(continuación)

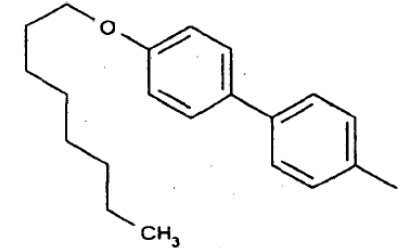
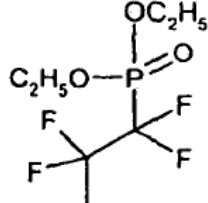
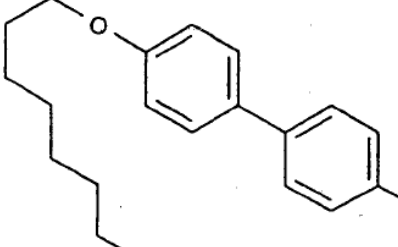
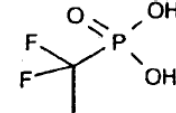
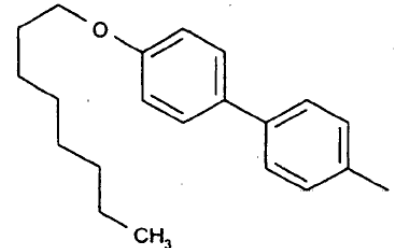
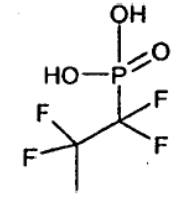
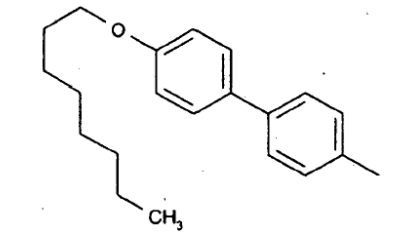
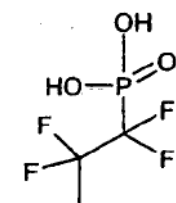
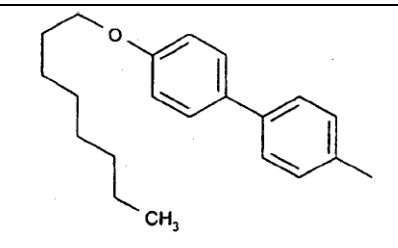
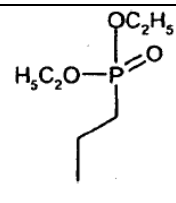
EJ.	X	R <sub>1</sub>	DATOS de <sup>1</sup> HRMN o MS
34			M-H 366.1
35			M-H 438.2
36			M-H 537.4
37			MNa <sup>+</sup> 596
38			MNa <sup>+</sup> 984



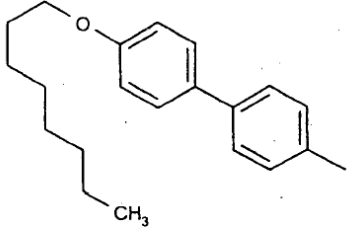
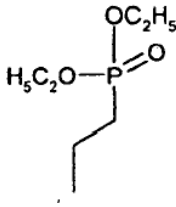
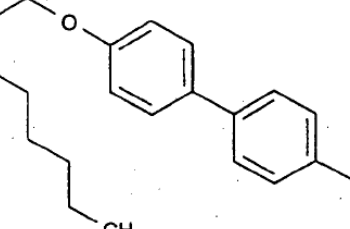
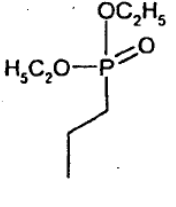
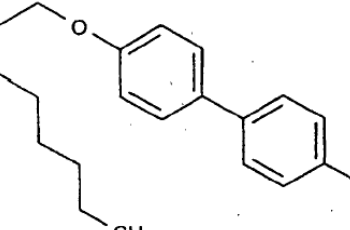
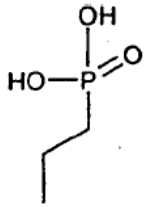
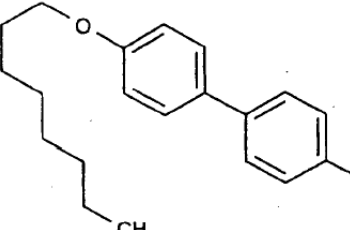
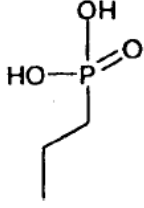
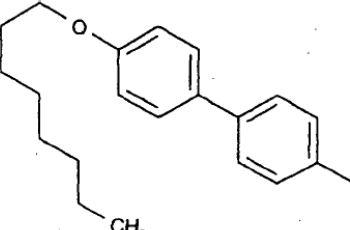
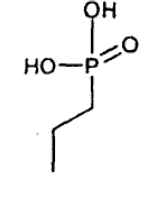
(continuación)

EJ.	X	R <sub>1</sub>	DATOS de <sup>1</sup> HRMN o MS
39			<p>M-H 608.2 M-H 610.4</p>
40			<p>MNa<sup>+</sup> 746.2 M2Na<sup>+</sup> 1469.5</p>
41			<p>MNa<sup>+</sup> 934</p>
42			<p>MNa<sup>+</sup> 660</p>

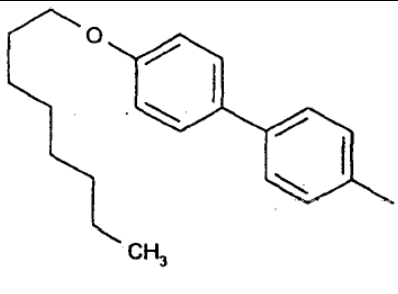
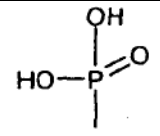
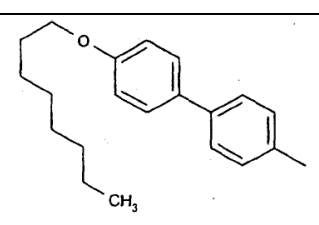
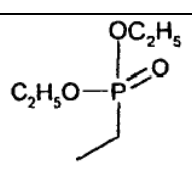
(continuación)

EJ.	X	R <sub>1</sub>	DATOS de <sup>1</sup> HRMN o MS
43			MNa <sup>+</sup> 660
44			MNa <sup>+</sup> 878
45			M-H <sup>-</sup> 580 (ESI- modo menos)
46			M-H <sup>-</sup> 580 (ESI- modo menos)
47			MNa <sup>+</sup> 588

(continuación)

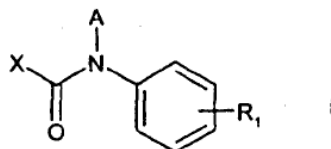
EJ.	X	R <sub>1</sub>	DATOS de <sup>1</sup> HRMN o MS
48			MNa <sup>+</sup> 588
48a			MNa <sup>+</sup> 588
49			M-H <sup>-</sup> 508 (ESI- modo menos)
50			M-H <sup>-</sup> 508 (ESI- modo menos)
51			M-H <sup>-</sup> 508 (ESI- modo menos)

(continuación)

EJ.	X	R <sub>1</sub>	DATOS de <sup>1</sup> H RMN o MS
52			M-H <sup>+</sup> 480 (ESI- modo menos)
53			MNa <sup>+</sup> 574

La estructura de compuesto de los compuestos de los EJEMPLOS 1 a 53 en la TABLA 1 también es confirmada por los datos de <sup>1</sup>H-NMR y/o <sup>13</sup>C-NMR.

- 5 En analogía con los métodos como los descritos en los ejemplos de preparación anteriores, pero utilizando los materiales de partida apropiados (intermediarios), se obtienen los compuestos de la fórmula



- 10 en donde R<sub>1</sub> y X son como se define en la TABLA 2 más adelante, que tiene los DATOS de caracterización tal como se define en la TABLA 2 más adelante debajo de "DATOS". Los datos de caracterización en la TABLA 2 son datos de espectroscopia de masas (MS).

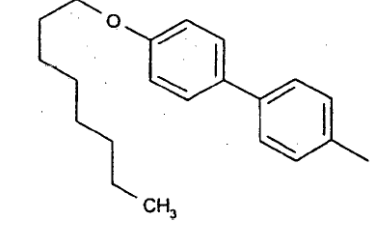
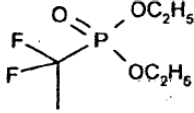
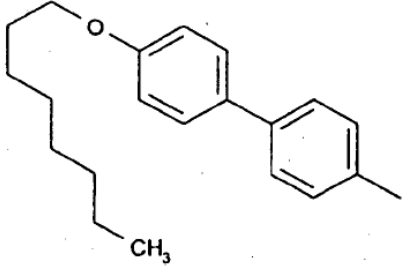
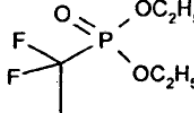
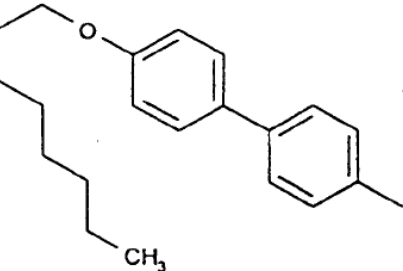
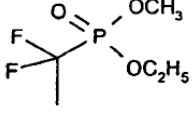
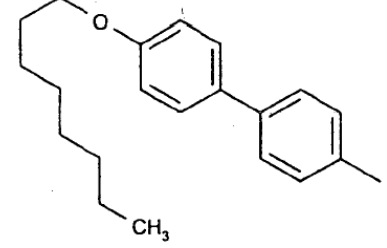
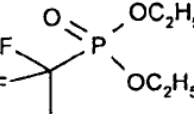
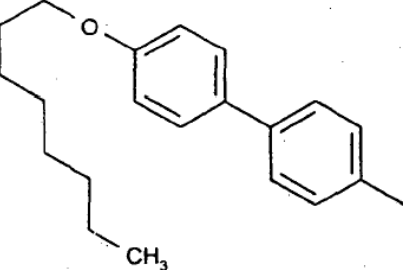
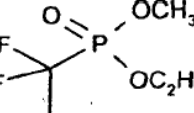
A es etilo en el compuesto del ejemplo 54 y de metilo en todos los otros compuestos de la TABLA 2.

R<sub>1</sub> está en la posición 2 del anillo de fenilo en los ejemplos 55, 56 y 63.

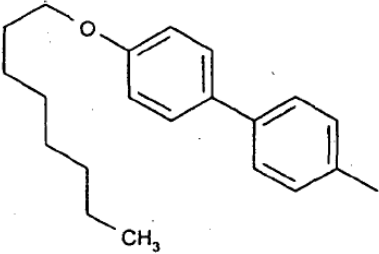
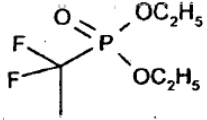
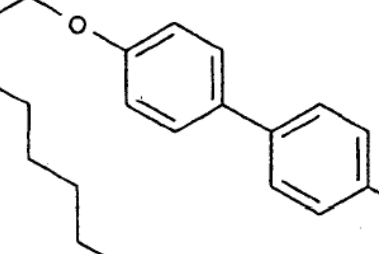
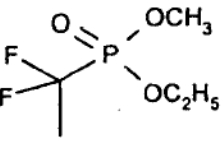
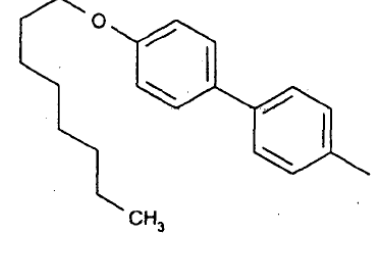
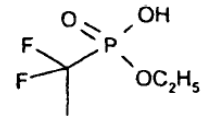
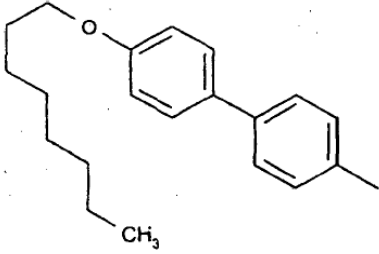
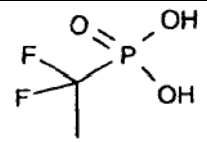
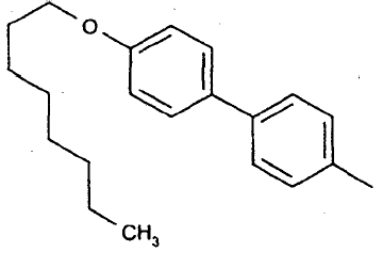
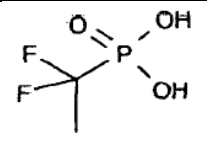
R<sub>1</sub> está en la posición 3 del anillo de fenilo en los ejemplos 54, 59 a 61 y 64.

R<sub>1</sub> está en la posición 4 del anillo de fenilo en los ejemplos 57, 58 y 62.

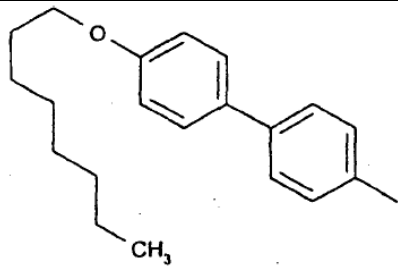
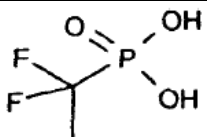
TABLA 2

EJ	X	R <sub>1</sub>	DATOS de (MS)
54			MNa <sup>+</sup> 638
55			MNa <sup>+</sup> 624
56			MNa <sup>+</sup> 610
57			MNa <sup>+</sup> 624
58			MNa <sup>+</sup> 610

(continuación)

EJ	X	R <sub>1</sub>	DATOS de (MS)
59			MNa <sup>+</sup> 624
60			MNa <sup>+</sup> 610
61			MNa <sup>+</sup> 596
62			MNa <sup>+</sup> 568
63			MNa <sup>+</sup> 568

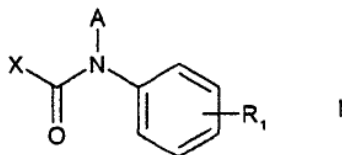
(continuación)

EJ	X	R <sub>1</sub>	DATOS de (MS)
64	 <chem>CCCCOC1=CC=C(C=C1)-C2=CC=C(C=C2)C</chem>	 <chem>CC(F)(F)P(=O)(O)O</chem>	MNa <sup>+</sup> 568

La estructura de compuesto de los compuestos de los EJEMPLOS 54 a 64 en la TABLA 2 también es confirmada por los datos de 1H-NMR y/o 13C-NMR.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula



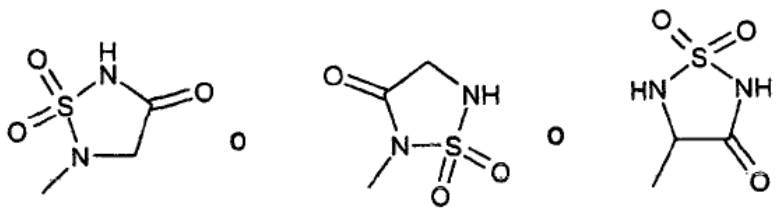
en donde

5 A es hidrógeno o (C<sub>1-4</sub>) alquilo,

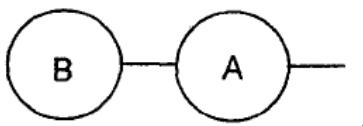
R<sub>1</sub> es un grupo Y-R<sub>2</sub>,

Y no está presente o es (C<sub>1-4</sub>) alquilenilo, cuyo alquilenilo opcionalmente, está sustituido, por halógeno,

R<sub>2</sub> es -P(O)(OH)(OH), o un grupo de la fórmula



10 X es un grupo de la fórmula



el anillo A es (C<sub>5-12</sub>) cicloalquilenilo, (C<sub>5-12</sub>) cicloalquenileno o fenileno, y

el anillo B es (C<sub>5-12</sub>) cicloalquilo no sustituido, (C<sub>5-12</sub>) cicloalquenilo o (C<sub>6-12</sub>) arilo, o (C<sub>5-12</sub>) cicloalquilo, (C<sub>5-12</sub>) cicloalquenilo o (C<sub>6-12</sub>) arilo sustituido por R<sub>5</sub>, en donde

15 R<sub>5</sub> es halógeno, halo(C<sub>1-4</sub>) alquilo, halo(C<sub>1-4</sub>) alquiloxi, carboxilo, nitro, amino, un grupo que contiene fósforo, un grupo que contiene azufre, o acilo o aciloxi que comprende de 1 a 12 átomos de carbono al lado del grupo de CO, o

R<sub>5</sub> es un grupo -ZR<sub>6</sub>, en donde

Z no está presente o es NH, O u S, y

R<sub>6</sub> es hidrógeno si Z está presente, o

20 R<sub>6</sub> es, si Z está presente o no, (C<sub>3-12</sub>) cicloalquilo, (C<sub>5-12</sub>) cicloalquenilo, (C<sub>6-12</sub>) arilo, o heterociclilo, incluyen heterociclilo aromático y alifático que comprende 3 a 12 miembros de anillo, y 1 a 4 heteroátomos seleccionados de N, O u S, o (C<sub>1-22</sub>) alquilo, (C<sub>2-22</sub>) alquenilo, o (C<sub>2-22</sub>) alquinilo, cuyo alquilo, alquenilo o alquinilo es no sustituido o sustituido por (C<sub>6-12</sub>) arilo.

2. Un compuesto de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, en donde

25 A es hidrógeno, metilo o etilo,

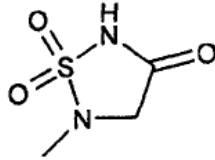


R<sub>1</sub> es un grupo Y-R<sub>2</sub>,

Y no está presente o es -CH<sub>2</sub>-, -CF<sub>2</sub>- o -CF<sub>2</sub>-CF<sub>2</sub>-,

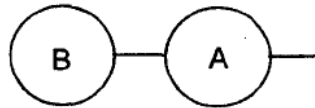
R<sub>2</sub> es -P(O)(OH)(OH); o

R<sub>2</sub> es un grupo de la fórmula



5

X es un grupo de la fórmula



el anillo A es fenileno no sustituido o adamantileno, y

10 el anillo B es fenilo, cuyo fenilo es no sustituido o sustituido por hexilo, hidroxilo, metoxi, butoxi, octiloxi, deciloxi o benciloxi.

3. Un compuesto de la fórmula I de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, en donde A es hidrógeno.

4. Un compuesto de la fórmula I de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, en donde A es (C<sub>1-4</sub>) alquilo.

15 5. Un compuesto de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, en donde

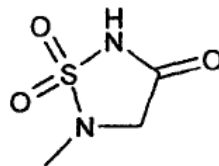
A es reemplazado por X<sub>1</sub>,

R<sub>1</sub> es un grupo Y-R<sub>2</sub> o -Y-R<sub>2</sub>'

Y no está presente o es -CH<sub>2</sub>-, -CF<sub>2</sub>- o -CF<sub>2</sub>-CF<sub>2</sub>-,

R<sub>2</sub> es -P(O)(OH)(OH); o

20 R<sub>2</sub> es un grupo de la fórmula



R'<sub>2</sub> es -P(O)(OR<sub>3</sub>)(OR<sub>4</sub>) en donde

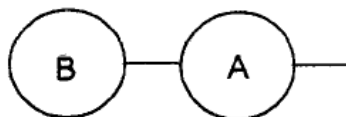
R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> independientemente uno de otro son hidrógeno o (C<sub>1-4</sub>) alquilo y en donde al menos uno de R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> es (C<sub>1-4</sub>) alquilo, o

25 R'<sub>2</sub> es -P(O)(OR'<sub>3</sub>)(OR'<sub>4</sub>) en donde

R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> independientemente uno de otro son hidrógeno o (C<sub>1-4</sub>) alquilo, en donde alquilo es sustituido por (C<sub>1-6</sub>) alquilcarbonilo y en donde al menos uno de R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> es diferente de hidrógeno; o

R<sub>2</sub> es -P(O-)(O)(O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N<sup>+</sup>(C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

X es un grupo de la fórmula

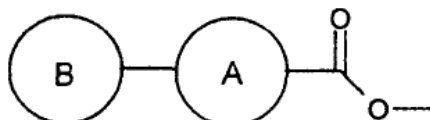


5

al anillo A es fenileno no sustituido o adamantileno, y

el anillo B es fenilo, cuyo fenilo es no sustituido o sustituido por hexilo, decilo, hidroxilo, metoxi, butoxi, por ejemplo n-butoxi, heptiloxi, octiloxi, deciloxi o benciloxi, y

X<sub>1</sub> es hidrógeno o un grupo de la fórmula



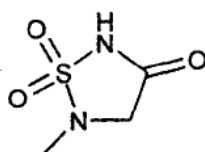
10

en donde el anillo A y el anillo B son como se define anteriormente,

con la condición de que, o bien X<sub>1</sub> es diferente de hidrógeno, o R<sub>1</sub> es -Y-R<sub>2</sub>', o

X<sub>1</sub> es diferente de hidrógeno y R<sub>1</sub> es -Y-R<sub>2</sub>',

y con la condición de que, si R<sub>2</sub> es un grupo de la fórmula



15

entonces R<sub>1</sub> es -Y-R<sub>2</sub>'.

6. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 - 5 y 8, seleccionado del grupo que consiste de

ácido 4'-octiloxi-bifenil-4-carboxílico [3-(1,1,4-trioxo-1λ<sup>6</sup>-[1,2,5]tiadiazolidin-2-il)-fenil]-amida,

20 ácido {2-[(4'-Octiloxi-bifenil-4-carbonil)-amino]-bencil}-fosfónico,

ácido {2-[(4'-Hexil-bifenil-4-carbonil)-amino]-bencil}-fosfónico,

ácido {2-[(3-Fenil-adamantano-1-carbonil)-amino]-bencil}-fosfónico,

ácido {2-[(4'-Metoxi-bifenil-4-carbonil)-amino]-bencil}-fosfónico,

ácido (Difluoro-{2-[(4'-octiloxi-bifenil-4-carbonil)-amino]-fenil}-metil)-fosfónico,

25 ácido (Difluoro-{3-[(4'-octiloxi-bifenil-4-carbonil)-amino]-fenil}-metil)-fosfónico,

ácido (Difluoro-{4-[(4'-octiloxi-bifenil-4-carbonil)-amino]-fenil}-metil)-fosfónico,

- dietil éster del ácido (Difluoro-{2-[(4'-octiloxi-bifenil-4-carbonil)-amino]-fenil}-metil)-fosfónico,  
dietil éster del ácido (Difluoro-{3-[(4'-octiloxi-bifenil-4-carbonil)-amino]-fenil}-metil)-fosfónico,  
dietil éster del ácido (Difluoro-{4-[(4'-octiloxi-bifenil-4-carbonil)-amino]-fenil}-metil)-fosfónico,  
monoetil éster del ácido (Difluoro-{2-[(4'-octiloxi-bifenil-4-carbonil)-amino]-fenil}-metil)-fosfónico,  
5 monoetil éster del ácido (Difluoro-{3-[(4'-octiloxi-bifenil-4-carbonil)-amino]-fenil}-metil)-fosfónico,  
monoetil éster del ácido (Difluoro-{4-[(4'-octiloxi-bifenil-4-carbonil)-amino]-fenil}-metil)-fosfónico,  
dietil éster del ácido (1,1,2,2-Tetrafluoro-2-{4-[(4'-octiloxi-bifenil-4-carbonil)-amino]-fenil}-etil)-fosfónico,  
monoetil éster del ácido (1,1,2,2-Tetrafluoro-2-{4-[(4'-octiloxi-bifenil-4-carbonil)-amino]-fenil}-etil)-fosfónico,  
ácido (1,1,2,2-Tetrafluoro-2-{4-[(4'-octiloxi-bifenil-4-carbonil)-amino]-fenil}-etil)-fosfónico,  
10 ácido {2-[(4'-Octiloxi-bifenil-4-carbonil)-amino]-fenil}-fosfónico,  
monoetil éster del ácido {2-[(4'-Octiloxi-bifenil-4-carbonil)-amino]-fenil}-fosfónico,  
dietil éster del ácido {2-[(4'-Octiloxi-bifenil-4-carbonil)-amino]-fenil}-fosfónico,  
ácido {3-[(4'-Octiloxi-bifenil-4-carbonil)-amino]-fenil}-fosfónico,  
monoetil éster del ácido {3-[(4'-Octiloxi-bifenil-4-carbonil)-amino]-fenil}-fosfónico,  
15 dietil éster del ácido {3-[(4'-Octiloxi-bifenil-4-carbonil)-amino]-fenil}-fosfónico,  
ácido [3-(4-Heptiloxi-benzoilamino)-fenil]-fosfónico,  
monoetil éster del ácido {4-[(4'-Octiloxi-bifenil-4-carbonil)-amino]-fenil}-fosfónico,  
dietil éster del ácido {4-[(4'-Octiloxi-bifenil-4-carbonil)-amino]-fenil}-fosfónico,  
ácido 3-[(4'-Octiloxi-bifenil-4-carbonil)-amino]-bencil}-fosfónico,  
20 monoetil éster del ácido {3-[(4'-Octiloxi-bifenil-4-carbonil)-amino]-bencil}-fosfónico,  
dietil éster del ácido {2-[(4'-Deciloxi-bifenil-4-carbonil)-amino]-bencil}-fosfónico,  
ácido {2-[(4'-Deciloxi-bifenil-4-carbonil)-amino]-bencil}-fosfónico,  
ácido {2-[(4'-Benciloxi-bifenil-4-carbonil)-amino]-bencil}-fosfónico,  
ácido {2-[(4'-Hidroxibifenil-4-carbonil)-amino]-bencil}-fosfónico,  
25 ácido {4-[(4'-Octiloxi-bifenil-4-carbonil)-amino]-bencil}-fosfónico,  
ácido {2-[(Bifenil-4-carbonil)-amino]-bencil}-fosfónico,  
ácido {2-[(4'-Butoxi-bifenil-4-carbonil)-amino]-bencil}-fosfónico,  
[2-[(4'-Hexil-bifenil-4-carbonil)-amino]-bencil]-hidroxifosfinoiloxi-etil-trimetilamonio,  
etil éster metil éster del ácido (Difluoro-{2-[(4'-octiloxi-bifenil-4-carbonil)-amino]-fenil}-metil)-fosfónico,  
30 dietil éster del ácido (1,1,2,2-Tetrafluoro-2-{4-[(4'-octiloxi-bifenil-4-carbonil)-(4'-octiloxi-bifenil-4-carboniloxi)-amino]-fenil}-etil)-fosfónico,  
hidroxibencil-2-[(4'-octiloxi-bifenil-4-carbonil)-amino]-fosfinoiloximetil éster del ácido 2,2-Dimetilpropiónico,  
(2,2-dimetilpropioniloximetoxi)-2-[(4'-octiloxi-bifenil-4-carbonil)-amino]-bencil}-fosfinoiloximetil éster del ácido 2,2-Dimetilpropiónico,

- dietil éster del ácido (Difluoro-{4-[(4'-Octiloxi-bifenil-4-carbonil)-(4'-octiloxi-bifenil-4-carboniloxi)-amino]-fenil}-metil)-fosfónico,
- dietil éster del ácido (1,1,2,2-Tetrafluoro-2-{2-[(4'-octiloxi-bifenil-4-carbonil)-amino]-fenil}-etil)-fosfónico,
- dietil éster del ácido (1,1,2,2-Tetrafluoro-2-{3-[(4'-octiloxi-bifenil-4-carbonil)-amino]-fenil}-etil)-fosfónico,
- 5 ácido (Difluoro-{4-[(4'-octiloxi-bifenil-4-carbonil)-(4'-octiloxi-bifenil-4-carboniloxi)-amino]-fenil}-metil)-fosfónico,
- ácido (1,1,2,2-Tetrafluoro-2-{3-[(4'-octiloxi-bifenil-4-carbonil)-amino]-fenil}-etil)-fosfónico,
- ácido (1,1,2,2-Tetrafluoro-2-{2-[(4'-octiloxi-bifenil-4-carbonil)-amino]-fenil}-etil)-fosfónico,
- dietil éster del ácido (2-{2-[(4'-Octiloxi-bifenil-4-carbonil)-amino]-fenil}-etil)-fosfónico,
- dietil éster del ácido (2-{3-[(4'-Octiloxi-bifenil-4-carbonil)-amino]-fenil}-etil)-fosfónico,
- 10 dietil éster del ácido (2-{4-[(4'-Octiloxi-bifenil-4-carbonil)-amino]-fenil}-etil)-fosfónico,
- ácido (2-{2-[(4'-Octiloxi-bifenil-4-carbonil)-amino]-fenil}-etil)-fosfónico,
- ácido (2-{3-[(4'-Octiloxi-bifenil-4-carbonil)-amino]-fenil}-etil)-fosfónico,
- ácido (2-{4-[(4'-Octiloxi-bifenil-4-carbonil)-amino]-fenil}-etil)-fosfónico,
- ácido {4-[(4'-Octiloxi-bifenil-4-carbonil)-amino]-fenil}-fosfónico,
- 15 dietil éster del ácido {3-[(4'-Octiloxi-bifenil-4-carbonil)-amino]-bencil}-fosfónico,
- dietil éster del ácido ((2-[Etil-(4'-octiloxi-bifenil-4-carbonil)-amino]-fenil)-difluoro-metil)-fosfónico,
- dietil éster del ácido (Difluoro-{2-[metil-(4'-octiloxi-bifenil-4-carbonil)-amino]-fenil}-metil)-fosfónico,
- etil éster metil éster del ácido (Difluoro-{2-[metil-(4'-octiloxi-bifenil-4-carbonil)-amino]-fenil}-metil)-fosfónico,
- dietil éster del ácido (Difluoro-{4-[metil-(4'-octiloxi-bifenil-4-carbonil)-amino]-fenil}-metil)-fosfónico,
- 20 etil éster metil éter del ácido (Difluoro-{4-[metil-(4'-octiloxi-bifenil-4-carbonil)-amino]-fenil}-metil)-fosfónico,
- dietil éster del ácido (Difluoro-{3-[metil-(4'-octiloxi-bifenil-4-carbonil)-amino]-fenil}-metil)-fosfónico,
- (Difluoro-{3-[metil-(4'-octiloxi-bifenil-4-carbonil)-amino]-fenil}-metil)-fosfónico,
- monoetil éster del ácido (Difluoro-{3-[metil-(4'-octiloxi-bifenil-4-carbonil)-amino]-fenil}-metil)-fosfónico,
- ácido (Difluoro-{4-[metil-(4'-octiloxi-bifenil-4-carbonil)-amino]-fenil}-metil)-fosfónico,
- 25 ácido (Difluoro-{2-[metil-(4'-octiloxi-bifenil-4-carbonil)-amino]-fenil}-metil)-fosfónico, y
- ácido (Difluoro-{3-[metil-(4'-octiloxi-bifenil-4-carbonil)-amino]-fenil}-metil)-fosfónico.
7. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 6 en la forma de una sal.
8. Un profármaco de un compuesto de la fórmula I de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde
- $R_1$  es un grupo  $-Y-R_2'$ , y
- 30  $R_2'$  es  $-P(O)(OR_3)(OR_4)$ ,  $-P(O)(NHR_3)(NHR_4)$  o  $-P(O)(NHR_3)(OR_4)$ , en donde  $R_3$  y  $R_4$  independientemente uno de otro son hidrógeno o  $(C_{1-4})$  alquilo y
- en donde al menos uno de  $R_3$  y  $R_4$  es  $(C_{1-4})$  alquilo; o
- $R_2'$  es  $-P(O)(OR'_3)(OR'_4)$ ,  $-P(O)(NHR'_3)(NHR'_4)$  o  $-P(O)(NHR'_3)(OR'_4)$ , en donde  $R'_3$  y  $R'_4$  independientemente uno de otro son hidrógeno o  $(C_{1-4})$  alquilo,

en donde alquilo es sustituido por (C<sub>1-6</sub>) alquilcarboniloxi, en donde al menos uno de R'<sub>3</sub> y R'<sub>4</sub> es diferente de hidrógeno

o

R'<sub>2</sub> es -P(O-)(O)(O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N<sup>+</sup>(C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

- 5 9. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 para uso como un producto farmacéutico.
10. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 en asociación con al menos un excipiente farmacéutico.
11. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 para uso en el tratamiento de trastornos que están mediados por la actividad de la esfingomielinasa (aSMasa), siendo seleccionado dicho trastorno del grupo que consiste de choque séptico, enfermedades autoinmunes, enfisema pulmonar y enfermedad pulmonar obstructiva crónica, fibrosis quística, aterosclerosis, la degeneración neuronal, depresión mental, enfermedades infecciosas causadas por patógenos, crecimiento tumoral.
12. Una combinación de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 con al menos una segunda sustancia fármaco.
- 15 13. Una combinación de acuerdo con la reivindicación 12 para su uso de acuerdo con la reivindicación 9 u 11.