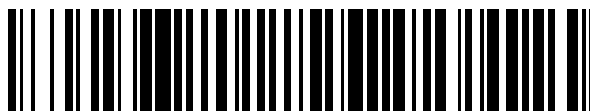


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 500 165**

51 Int. Cl.:

C07C 233/00 (2006.01)

C07D 401/12 (2006.01)

C07D 213/56 (2006.01)

C07D 401/14 (2006.01)

C07D 213/52 (2006.01)

C07D 403/12 (2006.01)

C07D 213/89 (2006.01)

A61K 31/444 (2006.01)

C07D 401/04 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.06.2007 E 07810102 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.06.2014 EP 2041071**

54 Título: **Composiciones de biarilo y métodos para modular una cascada de quinasas**

30 Prioridad:

29.06.2006 US 480174
13.04.2007 US 923496 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
30.09.2014

73 Titular/es:

KINEX PHARMACEUTICALS, LLC (100.0%)
701 Ellicott Street, NY Center for Excellence in,
Bioinformatics and Life Sciences
Buffalo, NY 14203, US

72 Inventor/es:

HANGAUER, DAVID G., JR.

74 Agente/Representante:

SUGRAÑES MOLINÉ, Pedro

ES 2 500 165 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

Composiciones de biarilo y métodos para modular una cascada de quinasas

5 Antecedentes de la invención

La transducción de señal es cualquier proceso mediante el que una célula convierte un tipo de señal o estímulo en otro. Los procesos denominados de transducción de señal a menudo implican una secuencia de reacciones bioquímicas en el interior de la célula, que se llevan a cabo mediante enzimas y se conectan a través de segundos mensajeros. En numerosos procesos de transducción, se llegan a acoplar un número de enzimas y de otras moléculas en aumento en los sucesos que transcurren desde el estímulo inicial. En tales casos, la cadena de etapas se denomina "cascada de señalización" o "segunda ruta mensajera" y a menudo el resultado es que un pequeño estímulo provoca una gran respuesta. Una clase de moléculas implicadas en la transducción de señal es la familia de enzimas de las quinasas. El grupo más grande de las quinasas son las proteínas quinasas, que actúan sobre, y modifican la actividad de, proteínas específicas. Estas se usan ampliamente para transmitir señales y controlar procesos complejos en las células.

Las proteínas quinasas son una gran clase de enzimas que catalizan la transferencia del fosfato y desde el ATP al grupo hidroxilo de la cadena lateral de Ser/Thr o Tyr de proteínas y péptidos y están íntimamente implicadas en el control de diversas funciones celulares importantes, siendo quizá las más importantes: transducción de señal, diferenciación, y proliferación. Se estima que hay aproximadamente 2000 proteínas quinasas distintas en el cuerpo humano y, aunque cada una de ellas fosforila sustratos de proteína/péptido particulares, todas se unen al mismo segundo sustrato, ATP, en un bolsillo altamente conservado. Las proteínas fosfatasa catalizan la transferencia de fosfato en la dirección opuesta.

Una tirosina quinasa es una enzima que puede transferir un grupo fosfato desde el ATP a un resto de tirosina de una proteína. La fosforilación de proteínas mediante quinasas es un mecanismo importante en la transducción de señal para la regulación de la actividad enzimática. Las tirosina quinasas se dividen en dos grupos; las que son proteínas citoplasmáticas y las quinasas unidas a receptor transmembrana. En los seres humanos, hay 32 proteínas tirosina quinasas citoplasmáticas y 58 proteínas tirosina quinasas unidas a receptor. Las hormonas y factores de crecimiento que actúan sobre los receptores unidos a tirosina quinasa de la superficie celular son generalmente estimulantes del crecimiento y funcionan para estimular la división celular (por ejemplo, insulina, factor de crecimiento 1 insulínico, factor de crecimiento epidérmico).

Los inhibidores de diversas proteínas quinasas o proteínas fosfatasa conocidas tienen una diversidad de aplicaciones terapéuticas. Un uso terapéutico potencial prometedor de los inhibidores de proteína quinasa o de proteína fosfatasa es como agentes anticancerígenos. Aproximadamente un 50 % de los productos conocidos de los oncogenes son proteínas tirosina quinasas (PTK) y se ha mostrado que su actividad de quinasa conduce a la transformación de la célula.

Las PTK se pueden clasificar en dos categorías, las PTK receptoras de membrana (por ejemplo, las PTK receptoras de factor de crecimiento) y las PTK no receptoras (por ejemplo, la familia Src de productos de protooncogenes). Existen al menos 9 miembros de la familia Src de las PTK no receptoras siendo pp60^{c-Src} (en lo sucesivo en el presente documento denominada simplemente "Src") la PTK prototipo de la familia en la que los dominios catalíticos de aproximadamente 300 aminoácidos están altamente conservados. La hiperactivación de Src se ha informado en numerosos cánceres humanos, incluyendo los de colon, mama, pulmón, vejiga, y piel, así como en cáncer gástrico, tricoleucemia, y neuroblastoma. La sobreestimulación de señales de proliferación celular desde receptores transmembrana (por ejemplo, EGFR y p185HER2/Neu) al interior celular también parece pasar a través de Src. Por lo tanto, se ha propuesto recientemente que Src sea un objetivo universal para la terapia de cáncer, debido a que su hiperactivación (sin mutación) está implicada en la iniciación, desarrollo, y metástasis tumoral en numerosos tipos de tumor humano importantes.

Debido a que las quinasas están implicadas en la regulación de una gran diversidad de rutas celulares normales de transducción de señal (por ejemplo, crecimiento celular, diferenciación, supervivencia, adhesión, migración, etc.), se piensa que las quinasas desempeñan un papel en una diversidad de enfermedades y trastornos. Por lo tanto, la modulación de las cascadas de señalización de quinasas puede ser una importante vía para tratar o prevenir tales enfermedades y trastornos. Los documentos de Patente WO 03/078404 y WO 02/079197 desvelan inhibidores de diversas proteínas quinasas.

60 Sumario de la invención

Los compuestos de la invención son útiles en la modulación de un componente de la cascada de señalización de quinasas. Algunos compuestos pueden ser útiles en la modulación de más de un componente de una cascada de señalización de quinasas. Los compuestos de la presente invención son útiles como agentes farmacéuticos. Los compuestos de la invención pueden ser útiles para modular la regulación de una quinasa que puede estar implicada en una ruta celular normal de transducción de señal (por ejemplo, crecimiento celular, diferenciación, supervivencia,

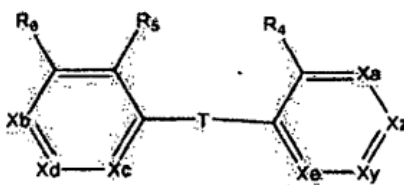
adhesión, migración, etc.), o de una quinasa implicada en una enfermedad o trastorno. Tales enfermedades y trastornos incluyen, sin limitación, cánceres, osteoporosis, trastornos cardiovasculares, disfunción del sistema inmune, diabetes de tipo II, obesidad, y rechazo a trasplante.

- 5 Los compuestos de la invención son útiles en el tratamiento de enfermedades y trastornos que se modulan por inhibición de tirosina quinasa. Por ejemplo, los compuestos de la invención son útiles en el tratamiento de enfermedades y trastornos que se modulan por una quinasa Src. Los compuestos de la invención también pueden ser útiles en el tratamiento de enfermedades y trastornos que se modulan por una quinasa de adhesión focal (FAK).
- 10 Por ejemplo, los compuestos pueden ser útiles como agentes antiproliferativos, para el tratamiento de mamíferos, tal como para el tratamiento de seres humanos y animales. Los compuestos se pueden usar, sin limitación, por ejemplo, como agentes anticancerígenos, antiangiogénicos, antimetastásicos, antimicrobianos, antibacterianos, antifúngicos, antiparasitarios y/o antivirales. Los compuestos de la invención son útiles, por ejemplo, en el tratamiento de cáncer de pulmón. Los compuestos de la invención también son útiles, por ejemplo, en el tratamiento de cáncer de colon.
- 15 Los compuestos de la invención también son útiles, por ejemplo, en el tratamiento de cáncer de mama.

Los compuestos de la invención incluyen compuestos de Fórmula I, y sales, solvatos o hidratos de los mismos y al menos un excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable para su uso en el tratamiento o modulación de un trastorno mediado por quinasas seleccionado entre osteoporosis, pérdida de audición, edema macular, un trastorno cardiovascular (preferentemente apoplejía o artrosclerosis), diabetes de tipo II, obesidad, disfunción del sistema inmune, dolor neuropático crónico, y rechazo a trasplante, en la que

20

Fórmula I



25 donde:

T es un enlace;

X_y es CY, N, o N-O;

30

X_z es CZ;

Y se selecciona entre hidrógeno, hidroxilo, halógeno, alquilo (C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆) inferior, alcoxi C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆, O-alquil (C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆) inferior-arilo, y O-bencilo;

35

X_a es CR_a, N, o N-O;

X_b es CR_b, N, o N-O;

40

X_c es CR_c, N, o N-O;

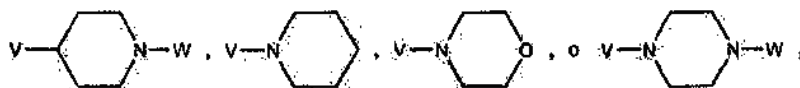
X_d es CR_d, N, o N-O;

X_e es CR_e, N, o N-O;

45

R_a, R_b, R_c, R_d, R_e, R₄, R₅, y R₆ son, independientemente, hidrógeno, hidroxilo, halógeno, P, alquilo C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆, alcoxi C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆, O-alquil (C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆) inferior-arilo, O-bencilo, alquil C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆-OH, COOH, COO-alquilo (C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆) inferior, SO₂H, SO₂-alquilo (C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆) inferior, o

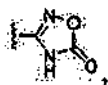
50



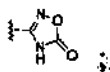
donde W es H, o alquilo C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆, alquil C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆-arilo;

ES 2 500 165 T3

P es SO_3H , OSO_3H , PO_3H_2 , OPO_3H_2 , NH_2 , NHR_{19} , $\text{NR}_{20}\text{R}_{21}$,

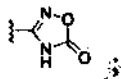


- 5 tetrazol, O-alquil (C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 , o C_6) inferior-K, O-C(O)-alquil (C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 , o C_6) inferior-L, NH-alquil (C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 , o C_6) inferior-M, u O-aril-Q, en los que además alquilo (C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 , o C_6) inferior es alquilo lineal o ramificado; K es $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, COOH , SO_3H , OSO_3H , PO_3H_2 , OPO_3H_2 , NH_2 , NHR_{19} , $\text{NR}_{19}\text{R}_{20}$, SO_2R_{21} , glicósido, alcoxi C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 , C_6 inferior, arilo, heteroarilo, o



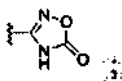
10

L es arilo, heteroarilo, OH, $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, COOH , SO_3H , OSO_3H , PO_3H_2 , OPO_3H_2 , NH_2 , NHR_{19} , $\text{NR}_{19}\text{R}_{20}$, SO_2R_{21} , glicósido, alcoxi C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 , C_6 inferior, o



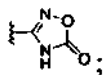
15

M es arilo, heteroarilo, OH, $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, COOH , SO_3H , OSO_3H , PO_3H_2 , OPO_3H_2 , NH_2 , NHR_{19} , $\text{NR}_{19}\text{R}_{20}$, SO_2R_{21} , glicósido, alcoxi C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 , C_6 inferior, o



20

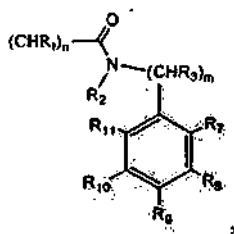
Q es arilo, heteroarilo, OH, $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, COOH , SO_3H , OSO_3H , PO_3H_2 , OPO_3H_2 , NH_2 , NHR_{19} , $\text{NR}_{19}\text{R}_{20}$, SO_2R_{21} , glicósido, alcoxi C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 , C_6 inferior, o



- 25 R_{19} , R_{20} y R_{21} son independientemente alquilo C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 , o C_6 o R_{19} y R_{20} tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo de cinco miembros;

V es un enlace, $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{O}-\text{CH}_2-$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2-$ u $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$;

30 Z es



donde

35

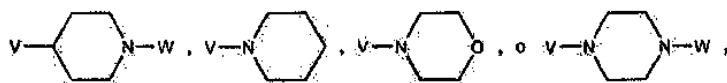
R_1 es H o alquilo C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 , o C_6 ; R_2 y R_3 son cada uno H;

n y m son cada uno 1;

40

R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , y R_{11} son, independientemente, hidrógeno, hidroxilo, halógeno, alquilo C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 , o C_6 , alcoxi C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 , o C_6 , O-alquil (C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 , o C_6) inferior-arilo, O-bencilo, alquil C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 , o C_6 -OH,

C₁, alquilo C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆-O-alquilo C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ o C₆



5 donde W es H, o alquilo C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆, alquilo C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆-arilo.

Ciertos compuestos de la invención se seleccionan entre los Compuestos 1-136 y 137. Por ejemplo, el compuesto de la invención es el Compuesto 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, o 137.

15 Los compuestos de la invención incluyen los Compuestos 33, 38, 40, 76, 133, 134, 136 y 137.

Ciertos compuestos de la invención se seleccionan entre los Compuestos 138-246 y 247. Por ejemplo, el compuesto de la invención es el Compuesto 138, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 148, 149, 150, 151, 152, 153, 171, 173, 175, 177, 178, 179, 180, 181, 182, 183, 184, 185, 186, 187, 188, 189, 190, 191, 192, 193, 194, 195, 196, 197, 198, 199, 200 o 201.

Los compuestos de la invención incluyen los Compuestos 146 y 147.

Ciertos compuestos de la invención se seleccionan entre los Compuestos 248-273 y 274. Por ejemplo, el compuesto de la invención es el Compuesto 248, 249, 250, 251, 252, 253, 254, 255, 256, 257, 258, 259, 260, 261, 262, 263, 264, 265, 266, 267, 268, 269, 270, 271, 272, 273, o 274.

En ciertos Compuestos de Fórmula I, al menos uno de X_a, X_b, X_c, X_d, X_e, X_y y X_z es N.

30 Por ejemplo, en el compuesto de Fórmula I, X_a es N y X_b es CR_b, X_c es CR_c, X_d es CR_d y X_e es CR_e.

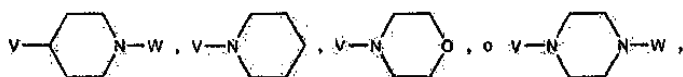
En ciertos Compuestos de Fórmula I, al menos uno de R₇, R₈, R₉, R₁₀ y R₁₁ es halógeno, alquilo C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ o C₆, u O-bencilo.

35 En ciertos compuestos de Fórmula I, X_y es CY.

Por ejemplo, en ciertos compuestos de Fórmula I, Y es hidrógeno.

40 En ciertos compuestos de Fórmula I, R_b es alcoxi C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆. Por ejemplo, R_b es metoxi o etoxi. En ciertos compuestos de Fórmula I, R_b es hidrógeno. En otros compuestos de Fórmula I, R_b se selecciona entre F, Cl, Br, y I.

En otros compuestos de Fórmula I, R_b es

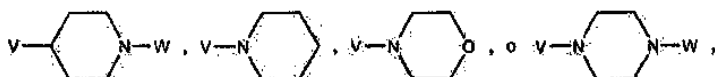


45 donde W es H, o alquilo C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆, alquilo C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆-arilo; y V es un enlace, -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂-, -O-CH₂-, -OCH₂CH₂- u -OCH₂CH₂CH₂-. Por ejemplo, V es un enlace. En ciertos compuestos de Fórmula I, W es hidrógeno. En otros compuestos de Fórmula I, W es alquilo C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆.

50 En ciertos compuestos de Fórmula I, R_c es alcoxi C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆. Por ejemplo, R_c es metoxi o etoxi. En otros compuestos de Fórmula I, R_c es hidrógeno, F, Cl, Br, o I.

En otros compuestos de Fórmula I, R_c es

55

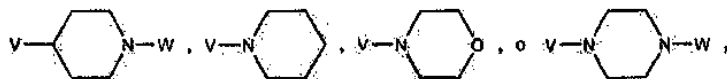


donde W es H, o alquilo C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆, alquil C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆-arilo; y V es un enlace, -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂-, -O-CH₂-, -OCH₂CH₂- u -OCH₂CH₂CH₂-.

5 Por ejemplo, V es un enlace. En ciertos compuestos de Fórmula I, W es hidrógeno. En otros compuestos de Fórmula I, W es alquilo C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆.

En ciertos compuestos de Fórmula I, R_d es alcoxi C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆. Por ejemplo, R_d es metoxi o etoxi. En otros compuestos de Fórmula I, R_d es hidrógeno, F, Cl, Br, o I.

10 En otros compuestos de Fórmula I, R_d es



15 donde W es H, o alquilo C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆, alquil C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆-arilo; y V es un enlace, -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂-, -O-CH₂-, -OCH₂CH₂- u -OCH₂CH₂CH₂-.

Por ejemplo, V es un enlace. En ciertos compuestos de Fórmula I, W es hidrógeno. En otros compuestos de Fórmula I, W es alquilo C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆.

20 La invención incluye el uso de un solvato de un compuesto de acuerdo con la Fórmula I.

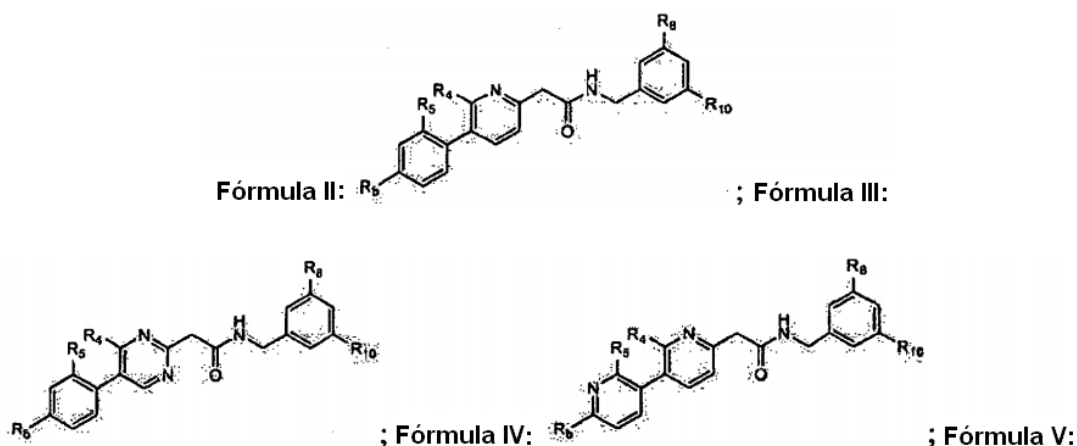
La invención también incluye el uso de un hidrato de un compuesto de acuerdo con la Fórmula I.

25 La invención también incluye el uso de una sal de adición de ácido de un compuesto de acuerdo con la Fórmula I. Por ejemplo, una sal clorhidrato, por ejemplo, diclorhidrato.

La invención también incluye el uso de una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de Fórmula I.

30 La invención también incluye el uso de una composición de un compuesto de acuerdo con la Fórmula I y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

La invención se refiere al uso de un compuesto de Fórmula I, que tiene una estructura de acuerdo con una de las Fórmulas II, III, IV, V, VI y VII:

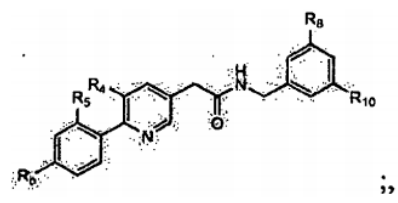


35

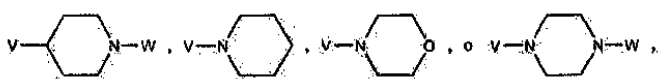


; Fórmula VI:

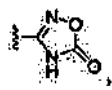
; Fórmula VII:



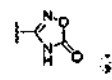
5 o una sal, solvato o hidrato del mismo, donde: R_b, R₄, R₅, R₈, y R₁₀ son, independientemente, hidrógeno, hidroxilo, halógeno, P, alquilo C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆, alcoxi C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆, O-alquil (C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆) inferior-arilo, O-bencilo, alquil C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆-OH, COOH, COO-alquilo (C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆) inferior, SO₂H, SO₂-alquilo (C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆) inferior,



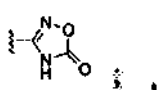
10 donde W es H, o alquilo C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆, alquil C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆-arilo; P es SO₃H, OSO₃H, PO₃H₂, OPO₃H₂, NH₂, NHR₁₉, NR₂₀R₂₁,



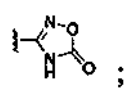
15 tetrazol, O-alquil (C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆) inferior-K, O-C(O)-alquil (C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆) inferior-L, NH-alquil (C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆) inferior-M, u O-aril-Q, en los que además alquilo (C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆) inferior es alquilo lineal o ramificado; K es C(O)NH₂, COOH, SO₃H, OSO₃H, PO₃H₂, OPO₃H₂, NH₂, NHR₁₉, NR₁₉R₂₀, SO₂R₂₁, glicósido, alcoxi C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆ inferior, arilo, heteroarilo, o



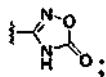
20 L es arilo, heteroarilo, OH, C(O)NH₂, COOH, SO₃H, OSO₃H, PO₃H₂, OPO₃H₂, NH₂, NHR₁₉, NR₁₉R₂₀, SO₂R₂₁, glicósido, alcoxi C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆ inferior, o



25 M es arilo, heteroarilo, OH, C(O)NH₂, COOH, SO₃H, OSO₃H, PO₃H₂, OPO₃H₂, NH₂, NHR₁₉, NR₁₉R₂₀, SO₂R₂₁, glicósido, alcoxi C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆ inferior, o



30 Q es arilo, heteroarilo, OH, C(O)NH₂, COOH, SO₃H, OSO₃H, PO₃H₂, OPO₃H₂, NH₂, NHR₁₉, NR₁₉R₂₀, SO₂R₂₁, glicósido, alcoxi C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆ inferior, o



R₁₉, R₂₀ y R₂₁ son independientemente alquilo C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆ o R₁₉ y R₂₀ tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo de cinco miembros; y

5

V es un enlace, -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂-, -O-CH₂-, -OCH₂CH₂- u -OCH₂CH₂CH₂-.

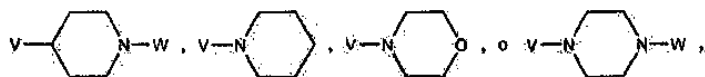
Por ejemplo, en el compuesto de Fórmula II, III, IV, V, VI y VII, R₈ es hidrógeno, F, Cl, Br, o I. Por ejemplo, R₈ es F. En ciertos compuestos, R₈ es H.

10

En ciertos compuestos de Fórmula II, III, IV, V, VI y VII, R_b es alcoxi C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆. Por ejemplo, R_b es metoxi o etoxi.

En ciertos compuestos de Fórmula II, III, IV, V, VI y VII, R_b es hidrógeno, Cl, Br, o I. En otros compuestos, en el compuesto de Fórmula II, III, IV, V, VI y VII, R_b es

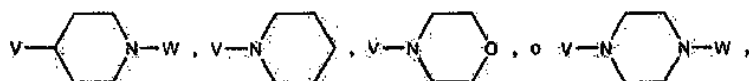
15



donde W es H, o alquilo C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆, alquil C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆-arilo, y V es un enlace, -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂-, -O-CH₂-, -OCH₂CH₂- u -OCH₂CH₂CH₂-.

20

En ciertos compuestos de Fórmula II, III, IV, V, VI o VII, R₄ es hidrógeno, alcoxi C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆, F, Cl, Br, o I. En otros compuestos, en el compuesto de Fórmula II, III, IV, V, VI o VII, R₄ es

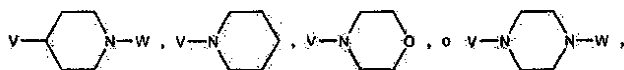


25

donde W es H, o alquilo C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆, alquil C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆-arilo; y V es un enlace, -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂-, -O-CH₂-, -OCH₂CH₂- u -OCH₂CH₂CH₂-.

En ciertos compuestos de Fórmula II, III, IV, V, VI y VII, R₅ es hidrógeno, alcoxi C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆, F, Cl, Br, o I. En otros compuestos, en el compuesto de Fórmula II, III, IV, V, VI y VII, R₅ es

30



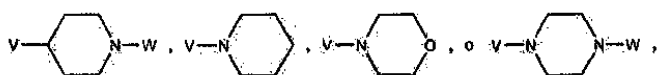
donde W es H, o alquilo C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆, alquil C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆-arilo; y V es un enlace, -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂-, -O-CH₂-, -OCH₂CH₂- u -OCH₂CH₂CH₂-.

35

En ciertos compuestos de Fórmula II, III, IV, V, VI y VII, R₁₀ es hidrógeno, alcoxi C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆, F, Cl, Br, o I. Por ejemplo, R₁₀ es metoxi, etoxi o isobutoxi.

40

En otros compuestos de Fórmula II, III, IV, V, VI y VII, R₁₀ es



donde W es H, o alquilo C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆, alquil C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆-arilo; y V es un enlace, -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂-, -O-CH₂-, -OCH₂CH₂- u -OCH₂CH₂CH₂-.

45

Por ejemplo, en el compuesto de Fórmula II, III, IV, V, VI y VII, W es hidrógeno, o alquilo C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆.

Ciertos compuestos de la invención incluyen compuestos de acuerdo con la Fórmula II.

50

La invención se refiere a un solvato de un compuesto de acuerdo con una de las Fórmulas II, III, IV, V, VI y VII. La

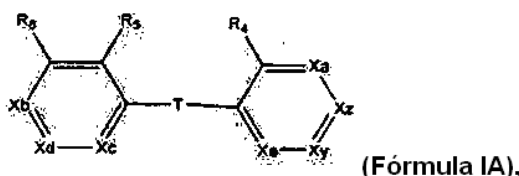
invención también se refiere a un hidrato de un compuesto de acuerdo con una de las Fórmulas II, III, IV, V, VI o VII.

La invención también se refiere a una sal de adición de ácido de un compuesto de acuerdo con una de las Fórmulas II, III, IV, V, VI y VII. Por ejemplo, una sal clorhidrato.

5 La invención también se refiere a una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de una de las Fórmulas II, III, IV, V, VI y VII.

10 La invención incluye composiciones que comprenden un compuesto de acuerdo con una de las Fórmulas I, II, III, IV, V, VI y VII y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Otro aspecto de la invención incluye compuestos de Fórmula IA, y sales, solvatos o hidratos de los mismos:



15 en la que: T está ausente (es decir, los anillos están conectados mediante un enlace);

X_y es CY, N, o N-O;

20 X_z es CZ;

Y se selecciona entre hidrógeno, hidroxilo, halógeno, alquilo (C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆) inferior, alcoxi C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆, O-alquil (C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆) inferior-arilo, y O-bencilo;

25 X_a es CR_a o N, o N-O;

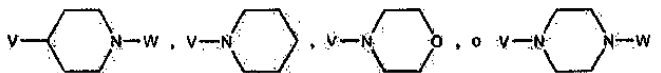
X_b es CR_b, N, o N-O;

X_c es CR_c o N, o N-O;

30 X_d es CR_d o N, o N-O;

X_e es CR_e, N, o N-O;

35 R_a, R_b, R_c, R_d, R_e, R₄, R₅, y R₆ son, independientemente, hidrógeno, hidroxilo, halógeno, P, alquilo C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆, alcoxi C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆, O-alquil (C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆) inferior-arilo, O-bencilo, alquil C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆-OH, COOH, COO-alquilo (C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆) inferior, SO₂H, SO₂-alquilo (C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆) inferior,



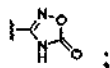
40 en los que W es H, o alquilo C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆, alquil C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆-arilo;

P es SO₃H, OSO₃H, PO₃H₂, OPO₃H₂, NH₂, NHR₁₉, NR₂₀R₂₁,



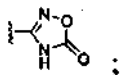
50 tetrazol, O-alquil (C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆) inferior-K, O-C(O)-alquil (C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆) inferior-L, NH-alquil (C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆) inferior-M, u O-aril-Q, en los que además alquilo (C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆) inferior es alquilo lineal o ramificado;

K es C(O)NH₂, COOH, SO₃H, OSO₃H, PO₃H₂, OPO₃H₂, NH₂, NHR₁₉, NR₁₉R₂₀, SO₂R₂₁, glicósido, alcoxi C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆ inferior, arilo, o



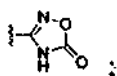
L es arilo, OH, C(O)NH₂, COOH, SO₃H, OSO₃H, PO₃H₂, OPO₃H₂, NH₂, NHR₁₉, NR₁₉R₂₀, SO₂R₂₁, glicósido, alcoxi C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆ inferior, o

5



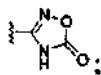
M es arilo, heteroarilo, OH, C(O)NH₂, COOH, SO₃H, OSO₃H, PO₃H₂, OPO₃H₂, NH₂, NHR₁₉, NR₁₉R₂₀, SO₂R₂₁, glicósido, alcoxi C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆ inferior, o

10



Q es arilo, heteroarilo, OH, C(O)NH₂, COOH, SO₃H, OSO₃H, PO₃H₂, OPO₃H₂, NH₂, NHR₁₉, NR₁₉R₂₀, SO₂R₂₁, glicósido, alcoxi C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆ inferior, o

15

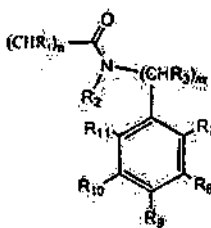


R₁₉, R₂₀ y R₂₁ son independientemente alquilo C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆ o R₁₉ y R₂₀ tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo de cinco miembros;

20

V es un enlace, -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂-, -O-CH₂-, -OCH₂CH₂- u -OCH₂CH₂CH₂-;

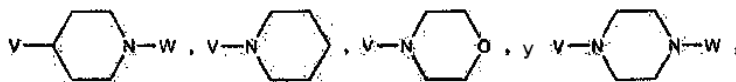
Z es



25

y R₇, R₈, R₉, R₁₀, y R₁₁ se seleccionan entre hidrógeno, hidroxilo, halógeno, alquilo C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆, alcoxi C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆, O-alquil (C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆) inferior-arilo, O-bencilo, alquil C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆-OH, alquil C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆-O-alquilo C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆,

30



donde W es H, o alquilo C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆, alquil C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆-arilo; y

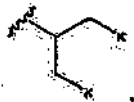
R₁ es H o alquilo C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ o C₆; R₂ y R₃ son cada uno H, y n y m son cada uno 1, con la condición de que al menos uno de R_a, R_b, R_c, R_d, R_e, R₄, R₅, y R₆ es P.

35

En una realización de la invención, al menos uno de X_a, X_b, X_c, X_d, X_e, X_y y X_z es N. En otra realización, al menos dos de X_a, X_b, X_c, X_d, X_e, X_y y X_z son N. En otra realización, al menos uno de X_a y X_y es N. Por ejemplo, ambos X_a y X_y son N. En otra realización, X_a, X_b, X_c, X_d, y X_e no son ninguno N o N-O. En otra realización, X_c, X_d, y X_e no son ninguno N o N-O.

40

En una realización, X_b es CR_b . En otra realización, R_b es P. Por ejemplo, en una realización, P es O-alquil (C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 , o C_6) inferior-K. En una realización, alquilo (C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 , o C_6) inferior es $CH_2CH_2CH_2$. En una realización, alquilo (C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 , o C_6) inferior es alquilo ramificado. Por ejemplo, alquilo ramificado es



5

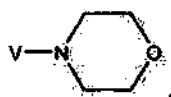
En otra realización, K, L, M, o Q, si está presente, es alcoxi C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 o C_6 inferior. Por ejemplo, K es metoxi. En una realización, alquilo ramificado es



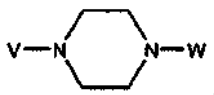
10

y K es metoxi. En otra realización, K, L, M, o Q, si está presente, es $COOH$. Por ejemplo, en una realización, K es $COOH$. En otra realización, K, L, M, o Q, si está presente, es arilo o heteroarilo. Por ejemplo, heteroarilo es tetrazol.

15 En una realización, R_b es



20 En otra realización, R_b es



25

En una realización, V es $-OCH_2CH_2$. En otra realización, V es un enlace. En una realización, W es alquilo C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 , o C_6 . Por ejemplo, W es metilo o etilo.

30

En una realización, al menos uno de R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , y R_{11} es halógeno, alcoxi C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 , o C_6 , u O-bencilo. En otra realización, al menos uno de R_8 o R_{10} es halógeno. Por ejemplo, halógeno es flúor. En otra realización, al menos uno de R_7 o R_{11} es alcoxi C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 , o C_6 u O-bencilo. Por ejemplo, al menos uno de R_7 o R_{11} es etoxi o al menos uno de R_7 o R_{11} es O-bencilo. En una realización, R_1 es H. En una realización, n es 1. En una realización, R_2 es H. En una realización, R_3 es H. En una realización, m es 1. En otra realización, m y n son cada uno 1 y R_2 y R_3 son cada uno H.

35

En una realización, R_4 y R_6 son cada uno H. En otra realización R_5 se selecciona entre halógeno y alquilo C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 , o C_6 . En una realización, R_5 es halógeno. Por ejemplo, R_5 es Cl o F. En otra realización, R_5 es alquilo C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 , o C_6 . Por ejemplo, R_5 es metilo o etilo.

40

La invención incluye un solvato de un compuesto de acuerdo con la Fórmula IA. La invención incluye un hidrato de un compuesto de acuerdo con la Fórmula IA. La invención incluye una sal de adición de ácido de un compuesto de acuerdo con la Fórmula IA. Por ejemplo, una sal clorhidrato. En otra realización, la invención incluye una sal farmacéuticamente aceptable. La invención incluye una composición que comprende un compuesto de Fórmula IA y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

45

Ciertos compuestos de la invención incluyen compuestos seleccionados entre el Compuesto 248, 249, 250, 251, 252, 253, 254, 255, 256, 257, 258, 259, 260, 261, 262, 263, 264, 265, 266, 267, 268, 269, 270, 271, 272, 273, y 274.

50

La invención se refiere a compuestos y a su uso en la modulación de un componente de la cascada de señalización de quinasas. Algunos compuestos pueden ser útiles en la modulación de más de un componente de una cascada de señalización de quinasas. Los compuestos de la presente invención son útiles como agentes farmacéuticos.

Ciertos compuestos de la invención son inhibidores de quinasa no competitivos con ATP.

La invención se refiere a compuestos para su uso en el tratamiento de trastornos de proliferación celular.

5 La invención también incluye una composición farmacéutica que incluye un compuesto de acuerdo con una de las Fórmulas IA, o una sal, solvato o hidrato del mismo, y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable para su uso en la prevención o el tratamiento de un trastorno de proliferación celular.

La invención incluye el uso de un compuesto de la presente invención en la preparación de un medicamento para prevenir o tratar un trastorno de proliferación celular.

10 Por ejemplo, el trastorno de proliferación celular es precáncer o cáncer. El trastorno de proliferación celular tratado o prevenido por los compuestos de la invención puede ser un cáncer, tal como, por ejemplo, cáncer de colon o cáncer de pulmón.

15 El trastorno de proliferación celular tratado o prevenido por los compuestos de la invención puede ser un trastorno hiperproliferativo.

El trastorno de proliferación celular tratado o prevenido por los compuestos de la invención puede ser psoriasis.

20 Por ejemplo, el tratamiento o la prevención del trastorno proliferativo se puede producir por inhibición de una tirosina quinasa. Por ejemplo, la tirosina quinasa puede ser una quinasa Src o una quinasa de adhesión focal (FAK).

25 La invención desvela un método para tratar o prevenir una enfermedad o trastorno que se modula por inhibición de tirosina quinasa, mediante la administración de una composición farmacéutica que incluye un compuesto de acuerdo con la Fórmula I o IA o una de las Fórmulas II, III, IV, V, VI y VII, o una sal, solvato o hidrato del mismo, y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable. Por ejemplo, la enfermedad o trastorno que se modula por inhibición de tirosina quinasa es cáncer, precáncer, un trastorno hiperproliferativo, o una infección microbiana y el compuesto está de acuerdo con la Fórmula IA.

30 La invención se refiere al uso de un compuesto de la presente invención en la preparación de un medicamento para tratar o prevenir una enfermedad o trastorno que se modula por inhibición de tirosina quinasa.

La composición farmacéutica de la invención puede modular una ruta de quinasas. Por ejemplo, la ruta de quinasas es una ruta de quinasas Src, o una ruta de quinasas de adhesión focal.

35 La composición farmacéutica de la invención puede modular una quinasa directamente. Por ejemplo, la quinasa es una quinasa Src, o una quinasa de adhesión focal.

Ciertas composiciones farmacéuticas de la invención son inhibidores de quinasa no competitivos con ATP.

40 Los compuestos de la invención de acuerdo con la Fórmula IA también son útiles para tratar o prevenir una infección microbiana, tal como una infección bacteriana, fúngica, parasitaria o viral.

45 Ciertas composiciones farmacéuticas de la invención incluyen un compuesto seleccionado entre el Compuesto 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103; 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, y 137. Por ejemplo, la composición farmacéutica incluye el Compuesto 33, 38, 40, 76, 133, 134, 136 o 137.

50 Ciertas composiciones farmacéuticas de la invención incluyen un compuesto seleccionado entre el Compuesto 138, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 148, 149, 150, 151, 152, 153, 171, 173, 175, 177, 178, 179, 180, 181, 182, 183, 184, 185, 186, 187, 188, 189, 190, 191, 192, 193, 194, 195, 196, 197, 198, 199, 200, 201, 202, 203, 204, 205, 206, 207, 208, 209, 210, 211, 212, 213, 214, 215, 216, 217, 218, 219, 220, 221, 222, 223, 224, 225, 226, 227, 228, 229, 230, 231, 232, 233, 234, 235, 236, 237, 238, 239, 240, 241, 242, 243, 244, 245, 246, y 247. Por ejemplo, la composición farmacéutica incluye el Compuesto 146 o 147.

60 Ciertos compuestos de la invención se seleccionan entre los Compuestos 248-274. Por ejemplo, el compuesto de la invención es el Compuesto 248, 249, 250, 251, 252, 253, 254, 255, 256, 257, 258, 259, 260, 261, 262, 263, 264, 265, 266, 267, 268, 269, 270, 271, 272, 273, o 274.

65 Un compuesto de la invención se puede usar como agente farmacéuticos. Por ejemplo, un compuesto de la invención de acuerdo con la Fórmula IA se usa como un agente antiproliferativo, para tratar seres humanos y/o animales, tal como para tratar seres humanos y/u otros mamíferos y se puede usar, sin limitación, por ejemplo, como agente anticancerígeno, antiangiogénico, antimicrobiano, antibacteriano, antifúngico, antiparasitario y/o antiviral. Además, el compuesto de acuerdo con la Fórmula IA se puede usar para otros trastornos relacionados con la

proliferación celular tales como retinopatía diabética, degeneración macular y psoriasis. Los agentes anticancerígenos incluyen agentes antimetastásicos.

5 Un compuesto de la presente invención de acuerdo con la Fórmula IA se puede usar en la preparación de un medicamento que se va a usar como agente antiproliferativo, por ejemplo en la preparación de un medicamento como agente anticancerígeno, antiangiogénico, antimicrobiano, antibacteriano, antifúngico, antiparasitario y/o antiviral o en la preparación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de otros trastornos relacionados con la proliferación celular tales como retinopatía diabética, degeneración macular y psoriasis.

10 El compuesto de la invención usado como agente farmacéutico incluye un compuesto seleccionado entre los Compuestos 1-136 y 137. Por ejemplo, el compuesto de la invención usado como agente farmacéutico es el Compuesto 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, o 137. Por ejemplo, el compuesto de la invención usado como agente farmacéutico se selecciona entre los Compuestos 33, 38, 40, 76, 133, 134, 136 y 137.

20 Ciertos agentes farmacéuticos incluyen un compuesto seleccionado entre los compuestos que se muestran en la Tabla 2. Por ejemplo, el compuesto de la invención usado como agente farmacéutico es el Compuesto 138, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 148, 149, 150, 151, 152, 153, 171, 173, 175, 177, 178, 179, 180, 181, 182, 183, 184, 185, 186, 187, 188, 189, 190, 191, 192, 193, 194, 195, 196, 197, 198, 199, 200, 201, 202, 203, 204, 205, 206, 207, 208, 209, 210, 211, 212, 213, 214, 215, 216, 217, 218, 219, 220, 221, 222, 223, 224, 225, 226, 227, 228, 229, 230, 231, 232, 233, 234, 235, 236, 237, 238, 239, 240, 241, 242, 243, 244, 245, 246, o 247. Por ejemplo, el compuesto de la invención usado como agente farmacéutico es 146 o 147.

30 Ciertos agentes farmacéuticos incluyen un compuesto seleccionado entre los compuestos que se muestran en la Tabla 3. Por ejemplo, el compuesto de la invención usado como agente farmacéutico es el Compuesto 248, 249, 250, 251, 252, 253, 254, 255, 256, 257, 258, 259, 260, 261, 262, 263, 264, 265, 266, 267, 268, 269, 270, 271, 272, 273, o 274.

35 En un aspecto de la invención, un compuesto de la invención, por ejemplo, un compuesto de Fórmula I o de una de las Fórmulas II, III, IV, V, VI o VII, se usa para modular una cascada de quinasas. Por ejemplo, el compuesto se usa para modular un compuesto de una cascada de quinasas que es el responsable de la manifestación de una enfermedad o trastorno.

40 Tales enfermedades y trastornos incluyen cánceres, osteoporosis, trastornos cardiovasculares, disfunción del sistema inmune, diabetes de tipo II, obesidad, y rechazo a transplante.

45 Por ejemplo, un compuesto de la invención de acuerdo con la Fórmula IA se puede usar para tratar o prevenir un trastorno de proliferación celular en un sujeto. En un aspecto de la realización, el trastorno de proliferación celular es precáncer o cáncer. En otro aspecto de la realización, el trastorno de proliferación celular es un trastorno hiperproliferativo. En otra realización, la prevención o el tratamiento del trastorno de proliferación celular, cáncer o trastorno hiperproliferativo se produce mediante la inhibición de una quinasa. En otra realización, la prevención o el tratamiento del trastorno de proliferación celular, cáncer o trastorno hiperproliferativo se produce mediante la inhibición de una tirosina quinasa. En otra realización, la prevención o el tratamiento del trastorno de proliferación celular, cáncer o trastorno hiperproliferativo se produce mediante la inhibición de una quinasa Src o una quinasa de adhesión focal (FAK). En otra realización, el sujeto es un mamífero. En una realización, el sujeto es humano.

50 La invención también desvela un método para tratar o prevenir cáncer o un trastorno de proliferación en un sujeto, que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto de la invención de Fórmula IA. Por ejemplo, el compuesto de la invención puede ser un inhibidor de quinasa. El compuesto de la invención puede ser un inhibidor de quinasa no competitivo con ATP. El compuesto de la invención puede inhibir una quinasa directamente, o puede afectar a la ruta de quinasas.

60 Otro aspecto desvelado por la invención incluye la protección frente a, o el tratamiento de, pérdida de audición en un sujeto, que comprende administrar un compuesto que tiene las Fórmulas I, IA, II, III, IV, V, VI y VII. En una realización, el compuesto inhibe uno o más componentes de una cascada de señalización de quinasas. En una realización, el compuesto es un inhibidor alostérico. En una realización, el compuesto es un inhibidor de sustrato peptídico. En una realización, el compuesto no inhibe la unión de ATP a la proteína quinasa. En una realización, el compuesto inhibe una proteína quinasa de la familia Src. En una realización, la proteína quinasa de la familia Src es la tirosina quinasa pp60^{c-src}.

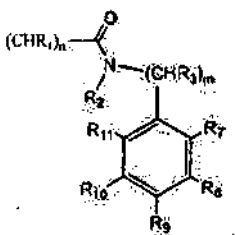
65 En una realización, la administración del compuesto se lleva a cabo por vía oral, parenteral, subcutánea, intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, por instilación intranasal, por instilación intracavitaria o intravesical, por

vía tópica, por ejemplo, por administración de gotas en el oído, por vía intraarterial, intralesional, mediante una bomba de dosificación, o por aplicación a las membranas mucosas. En otra realización, el compuesto se administra con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

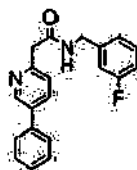
- 5 En una realización, el compuesto se administra antes de la iniciación de la pérdida de audición. En otra realización, el compuesto se administra después de la iniciación de la pérdida de audición.

10 En una realización, el compuesto se administra en combinación con un fármaco que causa pérdida de audición, por ejemplo, cis platino o un antibiótico aminoglucósido. En otra realización, el compuesto se administra en combinación con un fármaco que se dirige a las células vellosas.

En una realización, al menos uno de X_a , X_b , X_c , X_d , X_e , X_y y X_z es N. En otra realización, T está ausente por ejemplo, un enlace. En otra realización, X_z es CZ y Z es

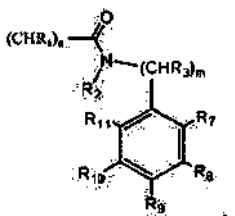


15 En una realización, m y n son cada uno 1 y R_2 y R_3 son cada uno H. En otra realización, al menos uno de R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} y R_{11} es halógeno, alquilo C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 , o C_6 , u O-bencilo. En una realización, el compuesto es



20 Otro aspecto desvelado por la invención incluye la protección frente a, o el tratamiento de, osteoporosis en un sujeto, que comprende administrar un compuesto que tiene una de las Fórmulas I, IA, II, III, IV, V, VI y VII. En una
 25 realización, el compuesto inhibe uno o más componentes de una cascada de señalización de quinasas. En otra realización, el compuesto es un inhibidor alostérico. En una realización, el compuesto es un inhibidor de sustrato peptídico. En una realización, el compuesto inhibe una proteína quinasa de la familia Src. Por ejemplo, la proteína quinasa de la familia Src es la tirosina quinasa pp60^{c-src}.

30 En una realización, al menos uno de X_a , X_b , X_c , X_d , X_e , X_y y X_z es N. En otra realización, X_z es CZ y Z es



35 En una realización, m y n son cada uno 1 y R_2 y R_3 son cada uno H. En otra realización, al menos uno de R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} y R_{11} es halógeno, alquilo C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 , o C_6 , u O-bencilo. En una realización, el compuesto es el Compuesto 25 (KX1-329), el Compuesto 38 (KX2-377), el Compuesto 76 (KX2-361), el Compuesto 133 (KX2-392), el Compuesto 134 (KX2-391), o el Compuesto 137 (KX2-394).

40 En una realización, la administración del compuesto se lleva a cabo por vía oral, parenteral, subcutánea, intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, por instilación intranasal, por instilación intracavitaria o intravesical, por vía tópica, intraarterial, intralesional, mediante una bomba de dosificación, o por aplicación a las membranas mucosas. En una realización, el compuesto se administra con un vehículo farmacéuticamente aceptable. En una realización, el compuesto se administra antes del inicio de la osteoporosis. En otra realización, el compuesto se

administra después del inicio de la osteoporosis.

Otro aspecto desvelado por la invención incluye la protección frente a, o el tratamiento de, enfermedades oftálmicas, por ejemplo, degeneración macular, retinopatía, edema macular, etc., en un sujeto que comprende administrar un compuesto que tiene una de las Fórmulas I, IA, II, III, IV, V, VI y VII. Otro aspecto de la invención incluye el uso de un compuesto de la invención en la preparación de un medicamento para proteger frente a, o tratar, enfermedades oftálmicas. En una realización, el compuesto inhibe uno o más componentes de una cascada de señalización de quinasas. En otra realización, el compuesto es un inhibidor alostérico. En una realización, el compuesto es un inhibidor de sustrato peptídico. En una realización, el compuesto inhibe una proteína quinasa de la familia Src. Por ejemplo, la proteína quinasa de la familia Src es la tirosina quinasa pp60^{C-SRC}. En otra realización, el compuesto inhibe uno o más componentes de la ruta de VEGF.

En una realización, la administración del compuesto se lleva a cabo por vía oral, parenteral, subcutánea, intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, por instilación intranasal, por instilación intracavitaria o intravesical, por vía tópica (por ejemplo, por administración de gotas en el oído), por vía intraarterial, intralesional, mediante una bomba de dosificación, o por aplicación a las membranas mucosas. En una realización, el compuesto se administra con un vehículo farmacéuticamente aceptable. En una realización, el compuesto se administra antes del inicio de la enfermedad oftálmica. En otra realización, el compuesto se administra después del inicio de la enfermedad oftálmica.

Otro aspecto desvelado por la invención incluye la protección frente a, o el tratamiento de, diabetes en un sujeto que comprende administrar un compuesto que tiene una de las Fórmulas I, IA, II, III, IV, V, VI y VII. Otro aspecto de la invención incluye el uso de un compuesto de la invención en la preparación de un medicamento para proteger frente a, o tratar, diabetes. En una realización, el compuesto inhibe uno o más componentes de una cascada de señalización de quinasas. En otra realización, el compuesto es un inhibidor alostérico. En una realización, el compuesto es un inhibidor de sustrato peptídico. En una realización, el compuesto inhibe una proteína quinasa de la familia Src. Por ejemplo, la proteína quinasa de la familia Src es la tirosina quinasa pp60^{C-SRC}.

En una realización, la administración del compuesto se lleva a cabo por vía oral, parenteral, subcutánea, intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, por instilación intranasal, por instilación intracavitaria o intravesical, por vía tópica, intraarterial, intralesional, mediante una bomba de dosificación, o por aplicación a las membranas mucosas. En una realización, el compuesto se administra con un vehículo farmacéuticamente aceptable. En una realización, el compuesto se administra antes de la aparición de la diabetes. En otra realización, el compuesto se administra después de la aparición de la diabetes.

Otro aspecto desvelado por la invención incluye la protección frente a, o el tratamiento de, obesidad en un sujeto que comprende administrar un compuesto que tiene una de las Fórmulas I, IA, II, III, IV, V, VI y VII. Otro aspecto de la invención incluye el uso de un compuesto de la invención en la preparación de un medicamento para proteger frente a, o tratar, obesidad. En una realización, el compuesto inhibe uno o más componentes de una cascada de señalización de quinasas. En otra realización, el compuesto es un inhibidor alostérico. En una realización, el compuesto es un inhibidor de sustrato peptídico. En una realización, el compuesto inhibe una proteína quinasa de la familia Src. Por ejemplo, la proteína quinasa de la familia Src es la tirosina quinasa pp60^{C-SRC}.

En una realización, la administración del compuesto se lleva a cabo por vía oral, parenteral, subcutánea, intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, por instilación intranasal, por instilación intracavitaria o intravesical, por vía tópica, intraarterial, intralesional, mediante una bomba de dosificación, o por aplicación a las membranas mucosas. En una realización, el compuesto se administra con un vehículo farmacéuticamente aceptable. En una realización, el compuesto se administra antes de que el sujeto sea obeso. En otra realización, el compuesto se administra después de que el sujeto sea obeso.

Otro aspecto de la invención incluye la protección frente a, o el tratamiento de, apoplejía en un sujeto que comprende administrar un compuesto que tiene una de las Fórmulas I, IA, II, III, IV, V, VI y VII. Otro aspecto de la invención incluye el uso de un compuesto de la invención en la preparación de un medicamento para proteger frente a, o tratar, apoplejía. En otra realización, el compuesto es un inhibidor alostérico. En una realización, el compuesto es un inhibidor de sustrato peptídico. En una realización, el compuesto inhibe una proteína quinasa de la familia Src. Por ejemplo, la proteína quinasa de la familia Src es la tirosina quinasa pp60^{C-SRC}.

En una realización, la administración del compuesto se lleva a cabo por vía oral, parenteral, subcutánea, intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, por instilación intranasal, por instilación intracavitaria o intravesical, por vía tópica, intraarterial; intralesional, mediante una bomba de dosificación, o por aplicación a las membranas mucosas. En una realización, el compuesto se administra con un vehículo farmacéuticamente aceptable. En una realización, el compuesto se administra antes de que se produzca la apoplejía. En otra realización, el compuesto se administra después de que se produzca la apoplejía.

Otro aspecto desvelado por la invención incluye la protección frente a, o el tratamiento de, artrosclerosis en un sujeto que comprende administrar un compuesto que tiene una de las Fórmulas I, IA, II, III, IV, V, VI y VII. Otro aspecto de

la invención incluye el uso de un compuesto de la invención en la preparación de un medicamento para proteger frente a, o tratar, artrosclerosis. En una realización, el compuesto inhibe uno o más componentes de una cascada de señalización de quinasas. En otra realización, el compuesto es un inhibidor alostérico. En una realización, el compuesto es un inhibidor de sustrato peptídico. En una realización, el compuesto inhibe una proteína quinasa de la familia Src. Por ejemplo, la proteína quinasa de la familia Src es la tirosina quinasa pp60^{c-src}.

En una realización, la administración del compuesto se lleva a cabo por vía oral, parenteral, subcutánea, intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, por instilación intranasal, por instilación intracavitaria o intravesical, por vía tópica, intraarterial, intralesional, mediante una bomba de dosificación, o por aplicación a las membranas mucosas. En una realización, el compuesto se administra con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Otro aspecto desvelado por la invención incluye la regulación de la actividad del sistema inmune en un sujeto que comprende administrar un compuesto que tiene una de las Fórmulas I, IA, II, III, IV, V, VI y VII. Otro aspecto de la invención incluye el uso de un compuesto de la invención en la preparación de un medicamento para regular la actividad del sistema inmune. En una realización, el compuesto inhibe uno o más componentes de una cascada de señalización de quinasas. En otra realización, el compuesto es un inhibidor alostérico. En una realización, el compuesto es un inhibidor de sustrato peptídico. En una realización, el compuesto inhibe una proteína quinasa de la familia Src. Por ejemplo, la proteína quinasa de la familia Src es la tirosina quinasa pp60^{c-src}.

En una realización, la administración del compuesto se lleva a cabo por vía oral, parenteral, subcutánea, intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, por instilación intranasal, por instilación intracavitaria o intravesical, por vía tópica, intraarterial, intralesional, mediante una bomba de dosificación, o por aplicación a las membranas mucosas. En una realización, el compuesto se administra con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Otro aspecto desvelado por la invención incluye la protección frente a, o el tratamiento de, dolor neuropático crónico en un sujeto que comprende administrar un compuesto que tiene una de las Fórmulas I, IA, II, III, IV, V, VI y VII. Otro aspecto de la invención incluye el uso de un compuesto de la invención en la preparación de un medicamento para proteger frente a, o tratar, dolor neuropático crónico. En una realización, el compuesto inhibe uno o más componentes de una cascada de señalización de quinasas. En otra realización, el compuesto es un inhibidor alostérico. En una realización, el compuesto es un inhibidor de sustrato peptídico. En una realización, el compuesto inhibe una proteína quinasa de la familia Src. Por ejemplo, la proteína quinasa de la familia Src es la tirosina quinasa pp60^{c-src}.

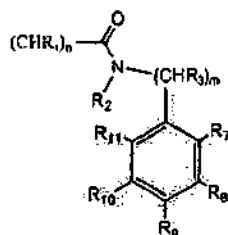
En una realización, la administración del compuesto se lleva a cabo por vía oral, parenteral, subcutánea, intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, por instilación intranasal, por instilación intracavitaria o intravesical, por vía tópica, intraarterial, intralesional, mediante una bomba de dosificación, o por aplicación a las membranas mucosas. En una realización, el compuesto se administra con un vehículo farmacéuticamente aceptable. En una realización, el compuesto se administra antes de la aparición del dolor neuropático crónico. En otra realización, el compuesto se administra después de la aparición del dolor neuropático crónico.

Otro aspecto desvelado por la invención incluye la protección frente a, o el tratamiento de, hepatitis B en un sujeto que comprende administrar un compuesto que tiene una de las Fórmulas IA. Otro aspecto de la invención incluye el uso de un compuesto de la invención en la preparación de un medicamento para proteger frente a, o tratar, hepatitis B. En una realización, el compuesto inhibe uno o más componentes de una cascada de señalización de quinasas. En otra realización, el compuesto es un inhibidor alostérico. En una realización, el compuesto es un inhibidor de sustrato peptídico. En una realización, el compuesto inhibe una proteína quinasa de la familia Src. Por ejemplo, la proteína quinasa de la familia Src es la tirosina quinasa pp60^{c-src}.

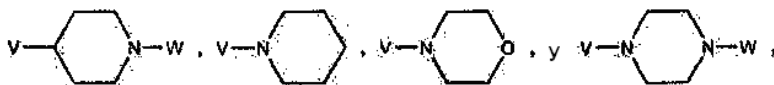
En una realización, la administración del compuesto se lleva a cabo por vía oral, parenteral, subcutánea, intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, por instilación intranasal, por instilación intracavitaria o intravesical, por vía tópica, intraarterial, intralesional, mediante una bomba de dosificación, o por aplicación a las membranas mucosas. En una realización, el compuesto se administra con un vehículo farmacéuticamente aceptable. En una realización, el compuesto se administra antes de la aparición de la hepatitis B. En otra realización, el compuesto se administra después de la aparición de la hepatitis B.

Otro aspecto desvelado por la invención es la prevención o tratamiento de un trastorno de proliferación celular que comprende administrar a un sujeto con necesidad del mismo un compuesto que tiene la Fórmula IA. Otro aspecto de la invención incluye el uso de un compuesto de la invención en la preparación de un medicamento para proteger frente a, o tratar, un trastorno de proliferación celular. En una realización, el compuesto inhibe uno o más componentes de una cascada de señalización de proteínas quinasas. En otra realización, el compuesto es un inhibidor alostérico. En otra realización, el compuesto es un inhibidor de sustrato peptídico. En otra realización, el compuesto no inhibe la unión de ATP a una proteína quinasa. En una realización, el compuesto inhibe una proteína quinasa de la familia Src. En otra realización, la proteína quinasa de la familia Src es la tirosina quinasa pp60^{c-src}.

En una realización, al menos uno de X_a, X_b, X_c, X_d, X_e, X_y y X_z es N. En otra realización, X_z es CZ, en el que además Z es



5 y R₇, R₈, R₉, R₁₀, y R₁₁ se seleccionan entre hidrógeno, hidroxilo, halógeno, alquilo C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆, alcoxi C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆, O-alquil (C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆) inferior-arilo, O-bencilo, alquil C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆-OH, alquil C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆-O-alquilo C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆,



10 donde W es H, alquilo C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆, o alquil C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆-arilo. En una realización, al menos uno de R₇, R₈, R₉, R₁₀, y R₁₁ es halógeno, alcoxi C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆, u O-bencilo. En una realización, R₄ y R₆ son cada uno H. En una realización de la invención, un compuesto se selecciona entre 248, 249, 250, 251, 252, 253, 254, 255, 256, 257, 258, 259, 260, 261, 262, 263, 264, 265, 266, 267, 268, 269, 270, 271, 272, 273, o 274.

15 Por lo tanto, otro aspecto desvelado por la invención es el tratamiento de leucemia en un huésped que comprende administrar a un paciente un compuesto que tiene una de las Fórmulas IA. Otro aspecto de la invención incluye el uso de un compuesto de la invención en la preparación de un medicamento para tratar leucemia.

20 En otra realización, se proporciona el tratamiento de leucemia en un huésped que comprende administrar a un paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con las Fórmulas IA, como se han definido anteriormente, y al menos un agente terapéutico adicional seleccionado entre el grupo que consiste en agentes antiproliferativos, agentes citotóxicos, agentes citostáticos, y agentes quimioterapéuticos y sales y derivados del mismo. De acuerdo con ciertas realizaciones, el compuesto de la presente invención se puede usar en el tratamiento de leucemia en una terapia de combinación con uno o más de los fármacos seleccionados entre un grupo que consiste en un alcaloide, un agente alquilante, un antibiótico antitumoral, un antimetabolito, un inhibidor de tirosina quinasa Bcr-Abl, un análogo de nucleósido, un agente para la inversión de la resistencia a múltiples fármacos, un agente de unión a ADN, un fármaco de unión microtúbulos, una toxina y un antagonista de ADN. Los expertos en la materia reconocerán los agentes quimioterapéuticos clasificados en una o más de las clases particulares de fármacos descritas anteriormente

30 En una realización, se proporciona el tratamiento de leucemia en un huésped que comprende administrar a un paciente que se ha tratado previamente con un inhibidor de tirosina quinasa Bcr-Abl y ha desarrollado resistencia al tratamiento del inhibidor de tirosina quinasa Bcr-Abl, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con las Fórmulas IA.

35 La descripción anterior expone de forma bastante amplia las características más importantes de la presente invención para que se pueda entender la descripción detallada de la misma que sigue a continuación, y para que se puedan apreciar mejor las presentes contribuciones a la técnica. Otros objetos y características de la presente invención se harán evidentes a partir de la siguiente descripción detallada considerada junto con los ejemplos.

40 **Breve descripción de las figuras**

La Figura 1A es un gráfico que indica el efecto de AZ28 y KX2-391 en la autofosforilación de Src en células c-Src/NIH-3T3; la Figura 1B es un gráfico que indica el efecto de AZ28 y KX2-391 en la autofosforilación de Src en células HT-29.

45 La Figura 2A es un gráfico que indica el efecto de AZ28 y KX2-391 en la fosforilación de FAK en células c-Src/NIH-3T3; la Figura 2B es un gráfico que indica el efecto de AZ28 y KX2-391 en la fosforilación de FAK en células HT-29.

La Figura 3A es un gráfico que indica el efecto de AZ28 y KX2-391 en la fosforilación de Shc en células c-Src/NIH-3T3; la Figura 3B es un gráfico que indica el efecto de AZ28 y KX2-391 en la fosforilación de Shc en células HT-29.

50 La Figura 4 es un gráfico que indica el efecto de AZ28 y KX2-391 en la fosforilación de paxilina en células c-Src/NIH-3T3.

La Figura 5A es un gráfico que indica el efecto de AZ28 y KX2-391 en la escisión de caspasa-3 en células c-Src/NIH-3T3; la Figura 5B es un gráfico que indica el efecto de AZ28 y KX2-391 en la escisión de caspasa-3 en

células HT-29.

La Figura 6A es un gráfico que indica el efecto de AZ28 y KX2-391 en los niveles de fosfotirosina total en células c-Src/NIH-3T3; la Figura 6B es un gráfico que indica el efecto de AZ28 y KX2-391 en los niveles de fosfotirosina total en células HT-29.

5 La Figura 7 es un gráfico que indica el efecto de AZ28 y KX2-391 en la autofosforilación de PDGFR en células c-Src/NIH-3T3.

La Figura 8A es un gráfico que indica el efecto de AZ28 y KX2-391 en la autofosforilación de FAK en células c-Src/NIH-3T3; la Figura 8B es un gráfico que indica el efecto de AZ28 y KX2-391 en la autofosforilación de FAK en células HT-29.

10 La Figura 9A es un gráfico que indica el efecto de AZ28 y KX2-391 en la autofosforilación de EGFR en células c-Src/NIH-3T3; la Figura 9B es un gráfico que indica el efecto de AZ28 y KX2-391 en la autofosforilación de EGFR en células HT-29.

La Figura 10 es un diagrama de barras que muestra los desplazamientos de umbral promedio (dB) en cócleas de chinchilla después de exposición a ruido de banda de 0,5 kHz, 1 kHz, 2 kHz, 4 kHz, y 8 kHz en el día 1 después de la manipulación experimental.

15 La Figura 11 es un gráfico que muestra los desplazamientos de umbral promedio (dB) en cócleas de chinchilla después de exposición a ruido de banda de 0,5 kHz, 1 kHz, 2 kHz, 4 kHz, y 8 kHz en el día 7 después de la manipulación experimental.

La Figura 12 es un gráfico que muestra los desplazamientos de umbral promedio (dB) en cócleas de chinchilla después de exposición a ruido de banda de 0,5 kHz, 1 kHz, 2 kHz, 4 kHz, y 8 kHz en el día 21 después de la manipulación experimental.

La Figura 13 es un gráfico de líneas que muestra los desplazamientos de umbral (dB) en cócleas de cobaya después de exposición a ruido de banda de 2 kHz, 4 kHz, 8 kHz, 12 kHz, 16 kHz y 20 kHz después de tratamiento con cisplatino.

20 La Figura 14 es un gráfico de líneas que muestra los desplazamientos de umbral (dB) en cócleas de cobaya tratadas con KX1-004 después de exposición a ruido de banda de 2 kHz, 4 kHz, 8 kHz, 12 kHz, 16 kHz y 20 kHz después de tratamiento con cisplatino.

La Figura 15 es un gráfico de líneas que muestra los desplazamientos de umbral promedio (dB) en cócleas de cobaya tratadas con KX1-004 y cócleas de cobaya sin tratar de control después de exposición a ruido de banda de 2 kHz, 4 kHz, 8 kHz, 12 kHz, 16 kHz y 20 kHz después de tratamiento con cisplatino.

30 La Figura 16A muestra una comparación de taxol y doxorrubicina (fueron más eficaces que etopósido y cisplatino en este cultivo de células tumorales) con los tres inhibidores de Src (45, 43-meta, y 49-meta de la Tabla V) utilizando células tumorales de ovario de un tumor N015. La Figura 16B muestra los resultados de los ensayos de los inhibidores de Src para la inhibición del crecimiento celular de fibroblastos humanos normales. No se descubrió ninguna inhibición del crecimiento celular normal (tanto subconfluyente como confluyente; en cambio se observó cierto aumento de crecimiento), lo que indica que estos inhibidores no son tóxicos para las células normales incluso en una concentración 10 veces superior. La Figura 16C muestra los resultados de los ensayos de dos de los inhibidores de Src para la inhibición del crecimiento de células LA25 estimuladas con *ts v-Src*. La Figura 16D muestra los resultados de los ensayos de dos de los inhibidores de Src para la inhibición del crecimiento de células de riñón de ratas normales. La Figura 16E proporciona las estructuras de los inhibidores de Src 45, 43-meta, y 49-meta.

La Figura 16 es una serie de ilustraciones que representa el efecto de los compuestos en la formación de osteoclastos.

45 La Figura 17 es un diagrama de barras que demuestra el efecto de los compuestos en la formación de osteoclastos.

La Figura 18 es una serie de ilustraciones que muestra el efecto de los compuestos en la supervivencia de osteoclastos.

La Figura 19 es un diagrama de barras que representa el efecto de los compuestos en la supervivencia de osteoclastos.

50 La Figura 20A es un diagrama de barras que demuestra el efecto de los compuestos en la resorción ósea *in vitro*.

La Figura 20B es un diagrama de barras que muestra el efecto de los compuestos en la formación de fosas de resorción.

La Figura 21A es una serie de ilustraciones que representa el efecto de los compuestos en la formación de osteoclastos en secciones óseas.

55 La Figura 21B es una serie de ilustraciones que demuestra el efecto de los compuestos en la formación de fosas de resorción en secciones óseas.

La Figura 22 es un diagrama de barras que muestra el efecto de los compuestos en la expresión de fosfatasa alcalina por parte de osteoblastos.

60 La Figura 23 es un diagrama de barras que representa el efecto de los compuestos en la expresión de proteínas por parte de osteoblastos.

La Figura 24 muestra las curvas de inhibición de crecimiento y CE_{50}/CI_{50} para el Compuesto 134 (KX2-391) y Dasatinib en células COLO-320DM. Los datos se normalizaron para representar el porcentaje de respuesta máxima. Dasatinib es BMS-354825.

65 La Figura 25 muestra las curvas de inhibición de crecimiento y CE_{50}/CI_{50} para el Compuesto 134 (KX2-391) y Dasatinib en células COLO-320DM. Los datos se proporcionan en un formato de señal de DO_{570} pura.

La Figura 26 muestra las curvas de inhibición de crecimiento y CE_{50}/CI_{50} para el Compuesto 134 (K2-391) y

Dasatinib en células H460. Los datos se normalizaron para representar el porcentaje de respuesta máxima.

La Figura 27 muestra las curvas de inhibición de crecimiento y CE_{50}/CI_{50} para el Compuesto 134 (KX2-391) y Dasatinib en células H460. Los datos se proporcionan en un formato de señal de DO_{570} pura.

La Figura 28 muestra las curvas de inhibición de crecimiento y CE_{50}/CI_{50} para el Compuesto 134 (KX2-391) y Dasatinib en células H226. Los datos se normalizaron para representar el porcentaje de respuesta máxima.

La Figura 29 muestra las curvas de inhibición de crecimiento y CE_{50}/CI_{50} para el Compuesto 134 (KX2-391) y Dasatinib en células H226. Los datos se proporcionan en un formato de señal de DO_{570} pura.

La Figura 30 muestra las curvas de inhibición de crecimiento y CE_{50}/CI_{50} para el Compuesto 134 (KX2-391) y Dasatinib en células HCT-116. Los datos se normalizaron para representar el porcentaje de respuesta máxima.

La Figura 31 muestra las curvas de inhibición de crecimiento y CE_{50}/CI_{50} para el Compuesto 134 (KX2-391) y Dasatinib en células HCT-116. Los datos se proporcionan en un formato de señal de DO_{570} pura.

La Figura 32 es un gráfico que indica el efecto de Dasatinib en células de leucemia resistentes a Dasatinib e Imatinib.

La Figura 33 es un gráfico que indica el efecto del compuesto 134 (KX2-391/KXO1) en células de leucemia resistentes a Dasatinib e Imatinib.

La Figura 34 muestra las curvas de inhibición de crecimiento e IC_{50} de la combinación de Gemzar y el Compuesto 134 (KXO1/KX2-391) en la línea celular L3.6p1 usando el ensayo BrdU.

La Figura 35 muestra las curvas de inhibición de crecimiento e IC_{50} de Gemzar y del Compuesto 134 (KXO1/KX2-391) en la línea celular L3.6p1 usando el ensayo BrdU.

La Figura 36 muestra las curvas de inhibición de crecimiento e IC_{50} del Compuesto 134 (KXO1/KX2-391) en comparación con Dasatinib (BMS354825) en células HT-29.

La Figura 37 muestra las curvas de inhibición de crecimiento e IC_{50} del Compuesto 134 (KXO1/KX2-391) en comparación con Dasatinib (BMS354825) en células SKOV-3.

La Figura 38 muestra las curvas de inhibición de crecimiento e IC_{50} del Compuesto 134 (KXO1/KX2-391) en comparación con Dasatinib (BMS354825) en células A549.

La Figura 39 muestra las curvas de inhibición de crecimiento e IC_{50} del Compuesto 134 (KXO1/KX2-391) en comparación con Dasatinib (BMS354825) en células K562.

La Figura 40 muestra las curvas de inhibición de crecimiento e IC_{50} del Compuesto 134 (KXO1/KX2-391) en comparación con Dasatinib (BMS354825) en células MDA-MB-231.

La Figura 41 muestra el peso de tumor en el modelo ortotópico de próstata para medir la metástasis *in vivo* a diversas concentraciones del Compuesto 134 (KXO1/KX2-391).

La Figura 42 es un diagrama de barras de los resultados del análisis sistemático para la eficacia y citotoxicidad celular de Anti-HBV.

Las Figuras 43A y 43B son una serie de gráficos que representa la inhibición de las quinasas aisladas Src (Figura 43A) y FAK (Figura 43B) mediante el compuesto KXO1. KXO1 inhibe débilmente la Src aislada ($CI_{50} = 46 \mu M$).

Las Figuras 44A, 44B, 44C, y 44D son una serie de gráficos que representa la inhibición de la actividad de quinasa Src en células completas.

La Figura 44A es un gráfico que representa el efecto de KXO1 en la autofosforilación de Src en células c-Src/NIH-3T3; la Figura 44B es un gráfico que indica el efecto de KXO1 en la autofosforilación de Src en células HT-29; la Figura 44C es un gráfico que representa el efecto de KXO1 en la transfosforilación de Src en células c-Src/NIH-3T3; y la Figura 44D es un gráfico que indica el efecto de KXO1 en la autofosforilación de Src en células HT-29.

La Figura 45 es una ilustración que representa la selectividad de KXO1 para proteínas tirosina quinasas (PTK) en células completas en comparación con Dasatinib, un inhibidor de Src competitivo con ATP actualmente en ensayos clínicos.

La Figura 46 es un gráfico que representa la potencia oral de KXO1 en xenoinjertos de ratón. KXO1 demostró una mayor potencia oral en ratón con HT29 (una línea celular de cáncer de colon humana) que Dasatinib.

La Figura 47 muestra la segunda semana del estudio de seguimiento de IVIS después de tratamiento con KXO1 a 2,5 mg/dosis dos veces al día, 5,0 mg/dosis dos veces al día, y Dasatinib 7,5 mg/dosis dos veces al día.

Descripción detallada de la invención

A continuación se exponen en la descripción acompañante los detalles de una o más realizaciones de la invención. Aunque se puede usar cualquier método y material similar o equivalente a los que se describen en el presente documento en la práctica o el ensayo de la presente invención, a continuación se describen los métodos y materiales preferentes. Otras características, objetos, y ventajas de la invención serán evidentes a partir de la descripción. En la memoria descriptiva, las formas en singular también incluyen el plural a menos que el contexto indique claramente otra cosa. A menos que se defina otra cosa, todos los términos técnicos y científicos que se usan en el presente documento tienen el mismo significado que entiende normalmente un experto habitual en la materia a la que la presente invención pertenece. En caso de conflicto, prevalecerá la presente memoria descriptiva.

Debido a que las quinasas están implicadas en la regulación de una gran diversidad de rutas celulares normales de transducción de señal (por ejemplo, crecimiento celular, diferenciación, supervivencia, adhesión, migración, etc.), se piensa que las quinasas desempeñan un papel en una diversidad de enfermedades y trastornos. Por lo tanto, la modulación de las cascadas de señalización de quinasas puede ser una vía importante para tratar o prevenir tales

enfermedades y trastornos. Tales enfermedades y trastornos incluyen, por ejemplo, cánceres, osteoporosis, trastornos cardiovasculares, disfunción del sistema inmune, diabetes de tipo II, obesidad, y rechazo a trasplante.

5 Los compuestos de la invención son útiles en la modulación de un componente de la cascada de señalización de quinasas. Algunos compuestos pueden ser útiles en la modulación de más de un componente de una cascada de señalización de quinasas. La expresión "modula uno o más componentes de una cascada de señalización de proteínas quinasas" significa que uno o más componentes de la cascada de señalización de quinasas se ven afectados de modo que el funcionamiento de la célula cambia. Componentes de una cascada de señalización de proteínas quinasas incluyen cualquier proteína implicada directa o indirectamente en la ruta de señalización de quinasas incluyendo segundos mensajeros y dianas corriente arriba y corriente abajo.

15 Se conocen numerosas proteínas quinasas y fosfatasa, y son dianas para el desarrollo de compuestos terapéuticos. Véase, por ejemplo, Hidaka y Kobayashi, *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, 1992, 32:377-397; Davies *et al.*, *Biochem. J.*, 2000, 351:95-105, cada uno de los cuales se incorpora por referencia en el presente documento.

20 Una familia de quinasas, las proteínas tirosina quinasas, se divide en dos grandes familias: tirosina quinasas receptoras, o RTK (por ejemplo, receptor de insulina quinasa (IRK), receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), receptor del factor de crecimiento fibroblástico básico (FGFR), receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR), receptor del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFR-2 o Flk1/KDR), y receptor del factor del crecimiento nervioso (NGFR)) y tirosina quinasas no receptoras, o NRTK (por ejemplo, la familia Src (Src, Fyn, Yes, Blk, Yrk, Fgr, Hck, Lck, y Lyn), Fak, Jak, Abl y Zap70). Véase, por ejemplo, Parang y Sun, *Expert Opin. Ther. Patents*, 2005, 15:1183-1207, que se incorpora por referencia en el presente documento.

25 Debido al papel de las quinasas Src en una diversidad de cánceres, estas quinasas son objeto de numerosos estudios relacionados con el desarrollo de inhibidores de Src como productos terapéuticos para el cáncer, incluyendo crecimiento celular cancerígeno altamente metastásico. Se buscan inhibidores de Src como productos terapéuticos para una diversidad de cánceres, incluyendo, por ejemplo, cáncer del colon, lesiones de colon precancerígenas, cáncer de ovario, cáncer de mama, cánceres epiteliales, cáncer de esófago, cáncer de pulmón no microcítico, cáncer pancreático y otros. Véase, por ejemplo, Frame, *Biochim. Biophys. Acta*, 2002, 1602:114-130 y Parang y Sun, *Expert Opin. Ther. Patents*, 2005, 15:1183-1207.

35 La inhibición de otras quinasas puede ser útil en el tratamiento y la modulación de otros tipos de enfermedades y trastornos. Por ejemplo, se pueden inhibir o prevenir diversas enfermedades oculares mediante la administración de inhibidores de tirosina quinasa receptora del VEGF. Los inhibidores de la tirosina fosfatasa PTP-1B y/o glucógeno fosforilasa pueden proporcionar tratamientos para diabetes de tipo II u obesidad. Los inhibidores de p56lck pueden ser útiles en el tratamiento de trastornos del sistema inmune. Otras dianas incluyen transcriptasa inversa del VIH, tromboxano sintasa, EGFR, p55 fyn, etc.

40 Los compuestos de la invención pueden ser inhibidores de la señalización de Src que se unen al sitio de sustrato peptídico de Src. Se ha estudiado la actividad de diversos compuestos de la invención en células NIH3T3 transformadas por c-Src (527F, constitutivamente activa y transformante) y en células de cáncer de colon humano (HT29). Por ejemplo, en estas líneas celulares, se mostró que KX2-391 reduce el nivel de fosforilación de los sustratos proteicos conocidos de Src de forma dependiente de la dosis y en buena correlación con los efectos inhibitorios del crecimiento. Por lo tanto, en algunas realizaciones, los compuestos de la invención pueden inhibir directamente Src, y pueden hacerlo por unión al sitio de unión peptídico (en contraposición a la unión a un sitio alostérico).

50 Se han realizado experimentos de modelado molecular que muestran que los compuestos de la invención encajan en el sitio de sustrato de Src del modelo (véanse, por ejemplo, los documentos de Patente de Estados Unidos con números 7.005.445 y 7.070.936). También se usa el modelado para reorganizar las estructuras principales del inhibidor de quinasa Src con el fin de dirigirse a otras quinasas, usando simplemente un conjunto diferente de las cadenas laterales presentes en las moléculas y/o modificando la propia estructura principal.

55 Sin el deseo de quedar unidos a teoría alguna, se cree que la conformación de algunas quinasas (por ejemplo, Src) en el exterior de las células con respecto a la conformación en el interior de las células es sensiblemente diferente, debido a que en el interior de las células, numerosas quinasas están embebidas en complejos de señalización multiproteicos. De ese modo, debido a que el sitio de unión de sustrato peptídico no está bien formado en una quinasa aislada (como se muestra en las estructuras de rayos X de la Src), se cree que la actividad frente a una quinasa aislada de un inhibidor de unión al sustrato peptídico podría ser débil. La unión a este sitio en un ensayo de quinasa aislada requiere que el inhibidor capture el porcentaje muy pequeño de proteína total que está en la misma conformación que existe en el interior de las células en un ensayo de enzima aislada. Esto requiere un gran exceso del inhibidor para consumir cantidades significativas de la enzima del ciclo catalítico en el ensayo con el fin de ser detectable.

65 Sin embargo, para ensayos basados en células, no es necesario un gran exceso de inhibidor debido a que se espera que se forme el sitio de unión peptídico. En ensayos de Src basados en células, las proteínas de unión de los

dominios SH2 y SH3 ya han cambiado la conformación de la Src de modo que está completamente formado el sitio de unión de sustrato peptídico. De ese modo, bajas concentraciones de inhibidor pueden retirar la enzima del ciclo catalítico dado que toda la enzima está en la conformación de unión fuerte.

5 La gran mayoría de los inhibidores de quinasa conocidos son competitivos con ATP y muestran una mala selectividad en un grupo de ensayos de quinasa aislada. Sin embargo, se piensa que numerosos compuestos de la invención son inhibidores de unión de sustrato peptídico. Por lo tanto, el análisis sistemático de compuestos de alto rendimiento frente a enzimas aisladas, tales como Src, no resultaría en el descubrimiento de compuestos de la invención.

10 Existe una cantidad considerable de bibliografía reciente que respalda el uso como diana de pp60c-src (Src) como enfoque útil en general para terapia de cáncer sin resultar en una toxicidad grave. Por ejemplo, los tumores que muestran un aumento de la señalización de PTK receptora de EGF, o sobreexpresan el receptor Her-2/neu relacionado, presentan Src constitutivamente activada y un aumento de la invasibilidad tumoral. La inhibición de Src en estas células induce la detención del crecimiento, desencadena la apoptosis, e invierte el fenotipo transformado (Karni *et al.* (1999) *Oncogene* 18(33): 4654-4662). Se conoce que la actividad de Src anormalmente elevada permite que las células transformadas crezcan de forma independiente al anclaje. Esto está causado aparentemente por el hecho de que la señalización de la matriz extracelular eleva la actividad de Src en la ruta FAK/Src, de forma coordinada con la señalización mitogénica, y de ese modo bloquea el mecanismo apoptótico que se habría activado normalmente. Por lo tanto, la inhibición de FAK/Src en células tumorales puede inducir la apoptosis debido a que se induciría el mecanismo apoptótico que se habría activado normalmente después de la liberación de la matriz extracelular (Hisano, *et al.*, *Proc. Annu. Meet. Am. Assoc. Cancer Res.* 38:A1925 (1997)). Además, se observó una reducción de la expresión de ARNm de VEGF después de la inhibición de Src y los tumores derivados de estas líneas celulares con inhibición de Src mostraron una reducción del desarrollo angiogénico (Ellis *et al.*, *Journal de Biological Chemistry* 273 (2):1052-1057 (1998)).

Por ejemplo, la inactivación del gen Src en ratones condujo a un único defecto, en concreto que los osteoclastos no pudieron formar límites arrugados y por lo tanto no tenían capacidad de resorción ósea. Sin embargo, la función de resorción ósea del osteoclasto se rescató en estos ratones insertando un gen de quinasa Src defectuoso (Schwartzberg *et al.*, (1997) *Genes & Development* 11: 2835-2844). Esto sugiere que se puede inhibir la actividad de quinasa Src *in vivo* sin desencadenar la única toxicidad conocida debido a que, por lo visto, la presencia de la proteína Src es suficiente para reclutar y activar otras PTK (que son esenciales para mantener la función del osteoclasto) en un complejo de señalización esencial de osteoclastos.

35 Se ha propuesto que Src sea una diana "universal" para terapia de cáncer dado que se ha descubierto que se sobreactiva en un número creciente de tumores humanos (Levitzi, *Current Opinion in Cell Biology*, 8, 239-244 (1996); Levitzi, *Anti-Cancer Drug Design*, 11, 175-182 (1996)). Los beneficios potenciales de la inhibición de Src para la terapia de cáncer parecen ser una inhibición cuatro veces mayor del crecimiento celular incontrolado causado por efectos de bucle de factores de crecimiento autocrinos, la inhibición de la metástasis debido al desencadenamiento de la apoptosis después de la liberación de la matriz celular, la inhibición de la angiogénesis tumoral a través de la reducción de los niveles de VEGF, y baja toxicidad.

40 Se ha informado que las células de cáncer de próstata tienen una sobreexpresión de paxilina y de p130cas y se hiperfosforilan (Tremblay *et al.*, *Int. J. Cancer*, 68, 164-171, 1996) y por lo tanto pueden ser una diana principal para los inhibidores de Src.

Por lo tanto, la invención se refiere a compuestos que tienen la Fórmula IA y a su uso para tratar trastornos de proliferación celular.

50 Los compuestos de la presente invención son útiles como agentes farmacéuticos, por ejemplo, como agentes terapéuticos para tratar seres humanos y animales. Los compuestos que tienen la Fórmula IA se pueden usar, sin limitación, por ejemplo, como agentes anticancerígenos, antiangiogénicos, antimetastásicos, antimicrobianos, antibacterianos, antifúngicos, antiparasitarios y/o antivirales. Los compuestos se pueden usar para otros trastornos relacionados con la proliferación celular tales como psoriasis.

55 Como se describe en el presente documento, se puede usar un compuesto de la invención para proteger frente a, o prevenir, pérdida de audición en un sujeto. Otro aspecto de la invención incluye el uso de un compuesto de la invención en la preparación de un medicamento para proteger frente a, o tratar, pérdida de audición. Con el fin de proteger frente a la pérdida de audición, el compuesto se puede administrar antes de la exposición a ruido o de la exposición a un fármaco que induce pérdida de audición. Tales fármacos pueden incluir fármacos quimioterapéuticos (por ejemplo, fármacos basados en platino que se dirigen a células ciliadas) y antibióticos aminoglucósidos. Un compuesto de la invención puede proporcionar un efecto sinérgico con ciertos fármacos para el cáncer. Por ejemplo, se han analizado sistemáticamente inhibidores prometedores en ensayos de tejidos de tumores humanos primarios, buscando particularmente la sinergia con otros fármacos anticancerígenos conocidos. Además, los inhibidores de proteína quinasa pueden reducir la toxicidad de ciertos fármacos para el cáncer (por ejemplo, fármacos basados en platino que son tóxicos para la cóclea y el riñón), permitiendo de este modo un aumento de dosificación.

Alternativamente, se puede usar un compuesto de la invención para tratar la pérdida de audición en un sujeto. En esta realización, el compuesto se administra al sujeto después del inicio de la pérdida de audición para reducir el nivel de pérdida de audición. Un compuesto de la invención puede estar implicado en la modulación de una cascada de quinasas, por ejemplo un inhibidor de quinasa, un inhibidor no competitivo con ATP, un inhibidor de tirosina quinasas, un inhibidor de Src o un modulador de quinasa de adhesión focal (FAK). Aunque no se desea quedar unidos a ninguna teoría, se cree que la administración de inhibidores de quinasa evita la apoptosis de las células ciliadas cocleares, evitando de ese modo la pérdida de audición. En una realización, la administración de un compuesto de la invención se administra a un sujeto que padece pérdida de audición con el fin de restaurar la audición perdida. En particular, después de la exposición al ruido, se rompen y se tensan las apretadas uniones celulares de las células ciliadas cocleares, así como la interacción célula-matriz extracelular. La tensión de estas uniones celulares apretadas inicia la apoptosis en las células mediante una ruta de señalización compleja en la que las tirosina quinasas actúan como interruptores moleculares, interactuando con la quinasa de adhesión focal para transducir señales de alteraciones célula-matriz al núcleo. Se cree que la administración de inhibidores de quinasa evita el inicio de la apoptosis en esta cascada.

La identificación de la apoptosis en la cóclea expuesta al ruido ha generado numerosas posibilidades nuevas para la prevención de la pérdida de audición inducida por ruido (NIHL) (Hu, *et al.*; 2000, *Acta. Otolaryngol.*, 120, 19-24). Por ejemplo, se puede proteger al oído de la NIHL por administración de fármacos antioxidantes a la ventana redonda del odio (Hight, *et al.*; 2003, *Hear. Res.*, 179, 21-32; Hu, *et al.*; *Hear. Res.* 113, 198-206). Específicamente, se ha reducido la NIHL mediante la administración de compuestos antioxidantes aprobados por la FDA (N-L-acetilcisteína (L-NAC) y salicilato) en la chinchilla (Kopke, *et al.*; 2000, *Hear. Res.*, 149, 138-146). Además, Harris *et al.* han descrito recientemente la prevención de NIHL con inhibidores de Src-PTK (Harris, *et al.*; 2005, *Hear. Res.*, 208, 14-25). Por lo tanto, se formula la hipótesis de que la administración de un compuesto de la presente invención que modula la actividad de las quinasas, es útil para tratar pérdida de audición.

Los cambios en la unión celular o el estrés celular pueden activar una diversidad de señales a través de la activación de integrinas y a través de la fosforilación de las PTK, incluyendo la familia Src de tirosina quinasas. Las interacciones de Src se han relacionado con rutas de señalización que modifican el citoesqueleto y activan una diversidad de cascadas de proteínas quinasas que regulan la supervivencia celular y la transcripción génica (revisado en Giancotti y Ruoslahti; 1999, *Science*, 285, 1028-1032). De hecho, resultados recientes han indicado que las células ciliadas externas (OHC), que se separaron de la base celular después de una exposición a ruido intenso, experimentaron muerte celular apoptótica. Específicamente, se piensa que la cascada de señalización de PTK Src está implicada en el inicio de la apoptosis inducida tanto metabólicamente como mecánicamente de las células sensoriales de la cóclea. En un estudio reciente, los inhibidores de Src proporcionaron protección frente a un ruido de banda de octava de 4 kHz de 106 dB durante 4 horas, indicando que se podrían activar las Src-PTK en las células ciliadas externas después de la exposición al ruido (Harris, *et al.*; 2005, *Hear. Res.*, 208, 14-25). Por lo tanto, los compuestos de la presente invención que modulan la actividad de Src, son útiles en el tratamiento de pérdida de audición.

La presente invención se refiere al uso de un compuesto de la invención en la preparación de un medicamento para proteger frente a, o tratar, osteoporosis. Con el fin de proteger frente a la osteoporosis, compuesto se puede administrar antes del desarrollo de la osteoporosis. Alternativamente, el compuesto se puede usar para tratar osteoporosis en un sujeto. En esta realización, el compuesto se administra al sujeto después del inicio de la osteoporosis para reducir el nivel de osteoporosis.

Un compuesto de la invención puede ser, por ejemplo, un inhibidor no competitivo con ATP. El compuesto de la invención puede modular una cascada de señalización de quinasas, dependiendo de modificaciones particulares seleccionadas en las cadenas laterales y en la estructura principal. El compuesto de la invención puede ser un inhibidor de quinasa. Por ejemplo, el compuesto puede ser un inhibidor de proteína tirosina quinasa (PTK). La tirosina quinasa rica en prolina (PYK2; también conocida como quinasa de adhesión celular β , relacionada con la tirosina quinasa de adhesión focal, o tirosina quinasa dependiente de calcio) y la quinasa de adhesión focal (FAK) son miembros de una familia distinta de proteínas tirosina quinasas no receptoras que se regulan mediante una diversidad de estímulos extracelulares (Avraham, *et al.*; 2000, *Cell Signal.*, 12, 123-133; Schlaepfer, *et al.*; 1999, *Prog. Biophys. Mol. Biol.*, 71, 435-478). El compuesto de la invención puede ser un inhibidor de Src. Se ha mostrado que la deficiencia de Src está asociada con osteoporosis en ratones, debido a la pérdida de la función de los osteoclastos (Soriano, *et al.*; 1991, *Cell*, 64, 693-702). Alternativamente, el compuesto de la invención puede modular la expresión de la quinasa M asociada con el receptor de interleuquina-1 (IRAK-M). Los ratones que carecen de IRAK-M desarrollan una osteoporosis grave, que está asociada con la aceleración de la diferenciación de los osteoclastos, un aumento en la semivida de los osteoclastos, y su activación (Hongmei, *et al.*; 2005, *J. Exp. Med.*, 20.1, 1169-1177).

Los osteoclastos multinucleados se originan a partir de la fusión de fagocitos mononucleares y desempeñan un papel principal en el desarrollo y la remodelación ósea a través de la resorción ósea. Los osteoclastos son células multinucleadas diferenciadas terminalmente que degradan la matriz mineralizada. En el tejido óseo normal, existe un equilibrio entre la formación ósea de los osteoblastos y la resorción ósea de los osteoclastos. Cuando se altera el equilibrio de este proceso dinámico y altamente regulado, la resorción ósea puede exceder a la formación ósea

resultando en una pérdida ósea cuantitativa. Debido a que los osteoclastos son esenciales para el desarrollo y la remodelación ósea, el aumento en su número y/o actividad conduce a enfermedades que se asocian con la pérdida ósea generalizada (por ejemplo, osteoporosis) y otras con pérdida ósea localizada (por ejemplo, artritis reumatoide, enfermedad periodontal).

5 Tanto los osteoclastos como los osteoblastos están al mando de una multitud de rutas de señalización celular que implican proteínas quinasas. La activación de los osteoclastos se inicia mediante la adhesión al hueso, reorganización del citoesqueleto, formación de la zona sellada, y formación de la membrana arrugada polarizada. Se cree que la proteína tirosina quinasa 2 (PYK2) participa en la transferencia de señales desde la superficie celular al citoesqueleto, ya que la tirosina se fosforila y activa mediante la señalización iniciada por adhesión en osteoclastos (Duong, *et al.*; 1998, J. Clin. Invest., 102, 881-892). Evidencias recientes han indicado que la reducción de los niveles de proteína PYK2 dan como resultado la inhibición de la formación de osteoclastos y de resorción ósea *in vitro* (Duong, *et al.*; 2001, J. Bio. Chem., 276, 7484-7492). Por lo tanto, la inhibición de PYK2 u otras proteínas tirosina quinasas podría reducir el nivel de osteoporosis al disminuir la formación de osteoclastos y la resorción ósea. Por lo tanto, sin el deseo de quedar unidos a ninguna teoría, se formula la hipótesis de que la administración de un compuesto de la presente invención modulará la actividad de quinasa (por ejemplo, PTK) y por lo tanto dará como resultado la inhibición de la formación de osteoclastos y/o de la resorción ósea, tratando de ese modo la osteoporosis.

20 La tirosina quinasa Src sobresale como diana terapéutica prometedora para enfermedades óseas según se valida mediante estudios de ratones con inactivación de Src y experimentos celulares *in vitro*, que sugieren un papel regulatorio de la Src tanto en osteoclastos (positivo) como en osteoblastos (negativo). En los osteoclastos, la Src desempeña papeles clave en la motilidad, polarización, supervivencia, activación (formación del límite arrugado) y adhesión, por mediación de diversas rutas de transducción de señal, especialmente en la señalización de citoquinas e integrinas (Parang y Sun; 2005, Expert Opin. Ther. Patents, 15, 1183-1207). Además, la alteración dirigida del gen *src* en ratones induce osteoporosis, un trastorno caracterizado por la disminución de resorción ósea, sin mostrar ninguna anomalía morfológica o funcional evidente en otros tejidos y células (Soriano, *et al.*; 1991, Cell, 64, 693-702). El fenotipo osteoporótico de los ratones *src^{-/-}* es celularmente autónomo y resultante de defectos en osteoclastos maduros, que normalmente expresan altos niveles de proteína Src (Horne, *et al.*; 1991, Cell, 119, 1003-1013). Al limitar la eficacia de la tirosina quinasa Src, que desencadena la actividad de los osteoclastos e inhibe los osteoblastos, se piensa que los inhibidores de Src disminuyen la destrucción ósea y fomentan la formación ósea. Debido a que los osteoclastos expresan normalmente altos niveles de Src, la inhibición de la actividad de quinasa Src podría ser útil en el tratamiento de osteoporosis (Missbach, *et al.*; 1999, Bone, 24, 437-449). Por lo tanto, los inhibidores de PTK de la presente invención que modulan la actividad de Src, son útiles en el tratamiento de osteoporosis.

Como se describe en el presente documento, un compuesto de la invención se puede usar para proteger frente a, o evitar, obesidad en un sujeto. Otro aspecto de la invención incluye el uso de un compuesto de la invención en la preparación de un medicamento para proteger frente a, o tratar, obesidad. Con el fin de proteger frente a la obesidad, el compuesto se puede administrar antes del desarrollo de la obesidad en un sujeto. Alternativamente, el compuesto se puede usar para tratar la obesidad del sujeto. Un compuesto de la presente invención puede estar implicado en la modulación de una cascada de señalización de quinasas, por ejemplo, un inhibidor de quinasa, un inhibidor no competitivo con ATP, un inhibidor de tirosina quinasa, un inhibidor de proteína tirosina fosfatasa, o un inhibidor de proteína tirosina fosfatasa 1B.

45 La obesidad está asociada con la diabetes y el aumento de resistencia a la insulina en los tejidos que responden a la insulina, tales como músculo esquelético, hígado, y tejido adiposo blanco (Klaman, *et al.*; 2000, Mol. Cell. Biol., 20, 5479-5489). La insulina desempeña un papel crítico en la regulación de la homeostasis de la glucosa, el metabolismo lipídico, y el balance de energía. La señalización de la insulina se inicia mediante la unión de la insulina al receptor de insulina (IR), una tirosina quinasa receptora. La unión de la insulina provoca una cascada de sucesos de fosforilación, comenzando por la autofosforilación del IR en múltiples residuos tirosilo. La autofosforilación aumenta la actividad de IR quinasa y desencadena sucesos de señalización corriente abajo. Los efectos estimulantes de las proteínas tirosina quinasas y los efectos inhibitorios de las proteína tirosina fosfatasas definen en gran medida la acción de la insulina. La señalización adecuada de la insulina minimiza las grandes fluctuaciones de la concentración de glucosa en sangre y asegura el adecuado suministro de glucosa a las células. Dado que la estimulación de la insulina conduce a múltiples sucesos de fosforilación de tirosilo, el aumento de la actividad de una o más proteína tirosina fosfatasas (PTP) podría conducir a resistencia a la insulina, que puede conducir a la obesidad. De hecho, se ha informado del aumento de la actividad de PTP en varias patologías resistentes a la insulina, incluyendo la obesidad (Ahmad, *et al.*; 1997, Metabolism, 46, 1140-1145). Por lo tanto, sin el deseo de quedar unidos a ninguna teoría, la administración de un compuesto de la presente invención modula la actividad de quinasa (por ejemplo, PTP), tratando de ese modo la obesidad en un sujeto.

60 La señalización de la insulina comienza con la activación del IR a través de la fosforilación de tirosina y culmina con la captación de glucosa en las células mediante el transportador de glucosa, GLUT4 (Saltiel y Kahn; 2001, Nature, 414, 799-806). El IR activado se debe desactivar a continuación y devolverse al estado basal, un proceso que se cree que implica proteína tirosina fosfatasa 1B (PTP-1B) (Ahmad, *et al.*; 1997, J. Biol. Chem., 270, 20503-20508). La

alteración del gen que codifica la PTP-1B en ratones da como resultado sensibilidad a la insulina y aumento de la resistencia a la obesidad inducida por la dieta (Elchebly, *et al.*; 1999, Science, 283, 1544-1548; Klaman, *et al.*; 2000, Mol. Cell. Biol., 20, 5479-5489). El descenso de la adiposidad en ratones con deficiencia de PTP-1B se debió a una marcada reducción en la masa grasa celular sin disminución en el número de adipocitos (Klaman, *et al.*; 2000, Mol. Cell. Biol., 20, 5479-5489). Además, el estado magro en los ratones con deficiencia de PTP-1B fue acompañado por un aumento de la tasa metabólica basal y del gasto total de energía, sin ninguna alteración marcada de la expresión de ARNm de la proteína sin acoplar. La alteración del gen de PTP-1B demostró que la alteración de la actividad de PTP-1B puede modular la señalización de la insulina y la obesidad inducida por la dieta *in vivo*. Por lo tanto, sin el deseo de quedar unidos a ninguna teoría, la administración de un compuesto de la presente invención que modula la señalización de la insulina (por ejemplo, la actividad de PTP-1B), es útil en el tratamiento de la obesidad en un sujeto.

Como se describe en el presente documento, se puede usar un compuesto de la invención para proteger frente a, o evitar, diabetes en un sujeto. Otro aspecto de la invención incluye el uso de un compuesto de la invención en la preparación de un medicamento para proteger frente a, o evitar, diabetes. Con el fin de proteger frente a diabetes, el compuesto se puede administrar antes del desarrollo de la diabetes en un sujeto. Alternativamente, el compuesto se puede usar para tratar la diabetes en un sujeto. El compuesto de la presente invención puede estar implicado en la modulación de una cascada de señalización de quinasas, por ejemplo, un inhibidor de quinasa, un inhibidor no competitivo con ATP, un inhibidor de tirosina quinasa, un inhibidor de fosfatasa y homólogo de tensina delecionado en el cromosoma 10 (PTEN), o un inhibidor de homología de secuencia 2 que contiene inositol 5'-fosfatasa 2 (SHIP2).

La diabetes mellitus de tipo 2 (T2DM) es un trastorno de metabolismo de energía desregulado. El metabolismo de la energía está controlado en gran medida por la hormona insulina, un potente agente anabólico que estimula la síntesis y el almacenamiento de proteínas, carbohidratos y lípidos, e inhibe su descomposición y liberación de vuelta a la circulación. La acción de la insulina se inicia por unión a su receptor de tirosina quinasa, que da como resultado la autofosforilación y el aumento de la actividad catalítica de la quinasa (Patti, *et al.*; 1998, J. Basic Clin. Physiol. Pharmacol. 9, 89-109). La fosforilación de la tirosina hace que las proteínas de sustrato receptor de insulina (IRS) interactúen con la subunidad reguladora p85 de la fosfatidilinositol 3-quinasa (PI3K), que conduce a la activación de la enzima y su dirección a una localización subcelular específica, dependiendo del tipo de célula. La enzima genera el producto lipídico fosfatidilinositol-3,4,5-trifosfato (PtdIns(3,4,5)P₃), que regula la localización y actividad de numerosas proteínas (Kido, *et al.*; 2001, J. Clin. Endocrinol. Metab., 86,972-979). PI3K tiene un papel esencial en la captación y el almacenamiento de glucosa estimulado por insulina, la inhibición de la lipólisis y la regulación de la expresión génica hepática (Saltiel, *et al.*; 2001, Nature, 414, 799-806). La sobreexpresión de formas interferentes dominantes de PI3K puede bloquear la captación de glucosa y la translocación del transportador de glutamato 4, GLUT4, a la membrana plasmática (Quon, *et al.*; 1995, Mol. Cell. Biol., 15, 5403-5411). Por lo tanto, la administración de un compuesto de la presente invención que modula la actividad de quinasa (por ejemplo, PI3K), y que resulta por lo tanto en el aumento de la captación de glucosa, es útil en el tratamiento de diabetes.

PTEN es un regulador principal de la señalización de PI3K en numerosos tipos de células, y funciona como supresor tumoral debido al antagonismo de las actividades antiapoptótica, proliferativa e hipertrófica de las rutas de PI3K (Goberdhan, *et al.*; 2003, Hum. Mol. Genet., 12, R239-R248; Leslie, *et al.*; 2004, J. Biochem., 382, 1-11). Aunque sin el deseo de quedar unidos a ninguna teoría, se cree que PTEN atenúa la ruta de PI3K por desfosforilación de las moléculas de PtdIns(3,4,5)P₃, degradando este importante segundo mensajero lipídico a PtdIns(4,5)P₂. En un estudio reciente, la reducción de proteína PTEN endógena en un 50% usando ARN de interferencia pequeño (ARNip) potenció los aumentos dependientes de insulina de los niveles de PtdIns(3,4,5)P₃, y la captación de glucosa (Tang, *et al.*; 2005, J. Biol. Chem., 280, 22523-22529). Por lo tanto, sin el deseo de quedar unidos a ninguna teoría, se propone la hipótesis de que la administración de un compuesto de la presente invención que modula la actividad de PTEN, y que resulta por lo tanto en el aumento de captación de glucosa, es útil para el tratamiento de diabetes.

Los niveles de PtdIns(3,4,5)P₃ también se controlan por la familia de proteínas de homología de SRC 2 (SH2) que contienen inositol 5'-fosfatasa (SHIP), SHIP1 y SHIP2 (Lazar y Saltiel; 2006, Nature Reviews, 5, 333-342). SHIP2, expresada en el músculo esquelético, entre otros tejidos sensibles a la insulina, cataliza la conversión de PtdIns(3,4,5)P₃ en PtdIns(3,4)P₂ (Pesesse, *et al.*; 1997, Biochem Biophys. Res. Commun., 239, 697-700; Backers, *et al.*; 2003, Adv. Enzyme Regul., 43, 15-28; Chi, *et al.*; 2004, J. Biol. Chem., 279,44987-44995; Sleeman, *et al.*; 2005, Nature Med., 11, 199-205). La sobreexpresión de SHIP2 redujo notablemente los niveles de PtdIns(3,4,5)P₃ estimulados por insulina, que es consistente con la capacidad propuesta de SHIP2 para atenuar la activación de efectores de PI3K corriente abajo (Ishihara, *et al.*; 1999, Biochem. Biophys. Res. Commun., 260, 265-272). Por lo tanto, sin el deseo de quedar unidos a ninguna teoría, se propone la hipótesis de que la administración de un compuesto de la presente invención que modula la actividad de SHIP2, y que por lo tanto resulta en el aumento de captación de glucosa, es útil para el tratamiento de diabetes.

Como se describe en el presente documento, se puede usar un compuesto de la invención para proteger frente a, o evitar, una enfermedad ocular en un sujeto. Otro aspecto de la invención incluye el uso de un compuesto de la invención en la preparación de un medicamento para proteger frente a, o evitar, una enfermedad ocular. Con el fin de proteger frente a una enfermedad ocular, el compuesto se puede administrar antes del desarrollo de la

enfermedad ocular en un sujeto. Alternativamente, el compuesto se puede usar para tratar la enfermedad ocular en un sujeto, por ejemplo, degeneración macular, retinopatía, y edema macular. El compuesto de la presente invención puede estar implicado en la modulación de una cascada de quinasas, por ejemplo, un inhibidor de quinasa, un inhibidor no competitivo con ATP, un inhibidor de tirosina quinasa, por ejemplo, un inhibidor de tirosina quinasa receptora del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF).

Se puede producir una neovascularización que amenaza la visión de la córnea fisiológicamente avascular. Las retinopatías proliferativas, principalmente retinopatía diabética y degeneración macular relacionada con la edad, se caracterizan por el aumento de permeabilidad vascular, que conduce a edema retinal y acumulación de fluidos subretinal, y a la proliferación de nuevos vasos que son propensos a la hemorragia. La angiogénesis, la formación de nuevos vasos sanguíneos a partir de capilares preexistentes, es una parte integral tanto del desarrollo normal como de numerosos procesos patológicos. VEGF, un mediador principal de la compleja cascada de la angiogénesis y un potente factor de permeabilidad, es una diana atractiva para nuevos compuestos terapéuticos. VEGF es el ligando de dos receptores de tirosina quinasa unidos a membrana, VEGFR-1 y VEGFR-2. La unión del ligando desencadena la dimerización y la transfosforilación de VEGFR con posterior activación de un dominio de tirosina quinasa intracelular. El consiguiente eje de señalización intracelular resulta en la proliferación, migración, y supervivencia de células endoteliales vasculares. Por lo tanto, sin el deseo de quedar unidos a ninguna teoría, se propone la hipótesis de que la administración de un compuesto de la presente invención que modula la actividad de quinasas, por ejemplo la actividad de tirosina quinasa, y que resulta en la inhibición de la angiogénesis y/o neovascularización, es útil para el tratamiento de una enfermedad ocular, por ejemplo degeneración macular, retinopatía y/o edema macular.

La degeneración macular se caracteriza por filtración retinal mediada por VEGF (un aumento en la permeabilidad vascular) y por el crecimiento anormal de pequeños vasos sanguíneos en la parte posterior del ojo (angiogénesis). Se ha identificado VEGF en membranas neovasculares tanto en retinopatía diabética como en degeneración macular relacionada con la edad, y los niveles intraoculares del factor correlacionan con la gravedad de la neovascularización en la retinopatía diabética (Kvanta, *et al.*; 1996, Invest. Oftal. Vis. Sci., 37, 1929-1934.; Aiello, *et al.*; 1994, N. Engl. J. Med., 331, 1480-1487). El antagonismo terapéutico de VEGF en estos modelos resulta en una inhibición significativa de la neovascularización tanto retinal como coroidal, así como en una reducción de la permeabilidad vascular (Aiello, *et al.*; 1995, Proc. Natl. Acad. Sci. USA., 92, 10457-10461; Krzystolik, *et al.*; 2002, Arch. Oftal., 120, 338-346; Qaum, *et al.*; 2001, Invest. Oftal. Vis. Sci., 42, 2408-2413). Por lo tanto, sin el deseo de quedar unidos a ninguna teoría, se propone la hipótesis de que la administración de un compuesto de la presente invención que modula la actividad de VEGF, y que resulta en la inhibición de la angiogénesis y/o neovascularización, es útil para el tratamiento de una enfermedad ocular, por ejemplo degeneración macular, retinopatía y/o edema macular.

Los compuestos de la invención son útiles en métodos de tratamiento, prevención, o mejora de una apoplejía en un sujeto que tiene riesgo de padecer una apoplejía, que padece una apoplejía o que ha padecido una apoplejía. Los compuestos de la invención son útiles en métodos de tratamiento de pacientes que se someten a rehabilitación postapoplejía. Otro aspecto de la invención incluye el uso de un compuesto de la invención en la preparación de un medicamento para tratar, prevenir, o mejorar una apoplejía.

Una apoplejía, también conocida como accidente cerebrovascular (CVA), es una lesión neurológica aguda mediante la que la sangre que se suministra a una parte del cerebro se interrumpe debido al bloqueo de una arteria o la ruptura de un vaso sanguíneo. La parte del cerebro en la que se interrumpe el suministro deja de recibir oxígeno y/o los nutrientes que porta la sangre. Las células cerebrales quedan dañadas o necróticas, afectando a la función cerebral o de una parte del cerebro. El tejido cerebral deja de funcionar si se priva de oxígeno durante más de 60 a 90 segundos y después de unos pocos minutos sufrirá una lesión irreversible que conduce posiblemente a la muerte del tejido, es decir, al infarto.

Las apoplejías se clasifican en dos tipos principales: isquémica, es decir, bloqueo de un vaso sanguíneo que suministra al cerebro, y hemorrágica, es decir, sangrado en o alrededor del cerebro. La mayoría de las apoplejías son apoplejía isquémicas. La apoplejía isquémica se divide normalmente en apoplejía trombótica, apoplejía embólica, hipoperfusión sistémica (apoplejía de Watershed), o trombosis venosa. En la apoplejía trombótica, se desarrolla un proceso que forma un trombo en la arteria afectada; el trombo, es decir, un coágulo sanguíneo, estrecha gradualmente la luz de la arteria, impidiendo de ese modo que la sangre fluya al tejido distal. Estos coágulos se forman habitualmente alrededor de placas ateroscleróticas. Existen dos tipos de apoplejía trombótica, que se categorizan basándose en el tipo de vaso en el que se forma el trombo. La apoplejía trombótica de vasos grandes implica las carótidas común e interna, vertebral, y el polígono de Willis. La apoplejía trombótica de vasos pequeños implica las arterias intracerebrales, las ramas del polígono de Willis, el tronco de la arteria cerebral media, y arterias que surgen de la arteria vertebral distal y basilar.

Un trombo, incluso si no es oclusivo, puede conducir a una apoplejía embólica si el trombo se desprende, momento en el que se convierte en un émbolo. Un émbolo se refiere a una partícula o desperdicio viajero en el torrente sanguíneo arterial que se origina en otro lugar. Apoplejía embólica se refiere al bloqueo de acceso arterial a una parte del cerebro mediante un émbolo. Un émbolo es frecuentemente un coágulo sanguíneo, pero también puede

ser una placa que se ha desprendido de un vaso sanguíneo aterosclerótico o numerosas otras sustancias incluyendo grasa, aire, e incluso células cancerígenas. Debido a que un émbolo se origina en otro lugar, la terapia local solo soluciona el problema temporalmente. Por lo tanto, se debe identificar la fuente del émbolo. Existen cuatro categorías de apoplejía embólica: las que tienen una fuente cardíaca conocida; las que tienen una fuente cardíaca o aórtica potencial (de un ecocardiograma transtorácico o transesofágico); las que tienen una fuente arterial; y las que tienen una fuente desconocida.

Hipoperfusión sistémica es la reducción del flujo sanguíneo a todas las partes del cuerpo. Se debe con mayor frecuencia al fallo del bombeo cardíaco debido a la detención cardíaca o a arritmias, o a una reducción del rendimiento cardíaco como resultado de infarto de miocardio, embolia pulmonar, derrame pericárdico, o hemorragia. La hipoxemia (es decir, bajo contenido de oxígeno en sangre) puede precipitar la hipoperfusión. Debido a que la reducción del flujo sanguíneo es global, todas las partes del cerebro se pueden ver afectadas, especialmente las áreas "divisorias" que son las regiones de las zonas limítrofes suministradas por las arterias cerebrales principales. El flujo sanguíneo a estas áreas no se detiene necesariamente, sino que en su lugar se puede reducir hasta un punto en el que se produzca una lesión cerebral.

En la función cerebral, las venas drenan la sangre de vuelta al cuerpo. Cuando se ocluyen las venas debido a una trombosis, se bloquea el drenaje de la sangre y la sangre se acumula, causando un edema cerebral. Este edema cerebral puede resultar en apoplejías tanto isquémicas como hemorrágicas. Esto ocurre habitualmente en la rara enfermedad trombosis del seno venoso.

La apoplejía se diagnostica en un sujeto o paciente usando una o más de una diversidad de técnicas conocidas en la técnica, tales como, por ejemplo, examen neurológico, pruebas sanguíneas, exploraciones CT (sin aumentos de contraste), exploraciones MRI, ultrasonidos Doppler, y arteriografía (es decir, roentgenografía de arterias después de inyección de material radioopaco en el torrente sanguíneo). Si una apoplejía se confirma por formación de imagen, se realizan diversos estudios distintos para determinar si existe una fuente de émbolos periférica. Estos estudios incluyen, por ejemplo, un estudio de ultrasonidos/Doppler de las arterias carótidas (para detectar estenosis de la carótida); un electrocardiograma (ECG) y ecocardiograma (para identificar arritmias y coágulos resultantes en el corazón que se pueden extender a los vasos cerebrales a través del torrente sanguíneo); un estudio de monitorización Holter para identificar arritmias intermitentes y un angiograma de la vasculatura cerebral (si se piensa que se ha originado una hemorragia a partir de un aneurisma o malformación arteriovenosa).

Los compuestos útiles en estos métodos de tratamiento, prevención o mejora de apoplejía o de un síntoma asociado con apoplejía son compuestos que modulan la cascada de señalización de quinasa antes, durante o después de una apoplejía. En algunas realizaciones, el compuesto es un inhibidor de quinasa. Por ejemplo, el compuesto es un inhibidor de tirosina quinasa. En una realización, el inhibidor de tirosina quinasa es un inhibidor de Src. Preferentemente, el compuesto usado en los métodos de tratamiento, prevención o mejora de apoplejía o de un síntoma asociado con apoplejía descrito en el presente documento es un inhibidor alostérico de la cascada de señalización de quinasa antes, durante o después de una apoplejía. Preferentemente, el compuesto usado en los métodos de tratamiento, prevención o mejora de apoplejía o de un síntoma asociado con apoplejía descrito en el presente documento es un inhibidor no competitivo con ATP de la cascada de señalización de quinasa antes, durante o después de una apoplejía.

Se ha demostrado que la inhibición de la actividad de Src proporciona protección cerebral durante una apoplejía (véase Paul *et al.*, Nature Medicine, vol. 7(2):222-227 (2001), que se incorpora por la presente por referencia en su totalidad). Se ha mostrado que el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), que se produce en respuesta a la lesión isquémica, estimula la permeabilidad vascular. Los estudios han mostrado que la quinasa Src regula la VP mediada por VEGF en el cerebro después de una apoplejía, y la administración de un inhibidor de Src antes y después de la apoplejía redujo el edema, mejoró la perfusión cerebral y disminuyó el volumen de infarto después de producirse la lesión (Paul *et al.*, 2001). Por lo tanto, la inhibición de Src puede ser útil en la prevención, tratamiento o mejora de una lesión secundaria después de una apoplejía.

Los compuestos de la invención previenen, tratan o mejoran una apoplejía o un síntoma asociado con apoplejía. Otro aspecto de la invención incluye el uso de un compuesto de la invención en la preparación de un medicamento para prevenir, tratar, o mejorar una apoplejía o un síntoma asociado con apoplejía. Los síntomas de una apoplejía incluyen adormecimiento o debilidad repentina, especialmente en un lado del cuerpo; confusión repentina o dificultad para hablar o entender; dificultad de visión repentina en uno o ambos ojos; dificultad repentina para caminar, mareo, o pérdida del equilibrio o la coordinación; o dolor de cabeza intenso repentino sin ninguna causa conocida.

Generalmente, existen tres etapas de tratamiento para la apoplejía: prevención, terapia inmediatamente posterior a la apoplejía, y rehabilitación postapoplejía. Las terapias para prevenir una apoplejía primaria o recurrente se basan en el tratamiento de los factores de riesgo subyacentes a la apoplejía tales como, por ejemplo, hipertensión, nivel alto de colesterol, fibrilación atrial, y diabetes. Las terapias de apoplejía aguda tratan de detener una apoplejía mientras se produce disolviendo rápidamente el coágulo sanguíneo que causa una apoplejía isquémica o deteniendo la hemorragia de una apoplejía hemorrágica. La rehabilitación postapoplejía ayuda a los individuos a superar las discapacidades que resultan de la lesión por apoplejía. La medicación o la terapia farmacológica es el tratamiento

más común para la apoplejía. Las clases de fármacos más populares usados para prevenir o tratar apoplejía son antitrombóticos (por ejemplo, agentes antiplaquetarios y anticoagulantes) y trombolíticos. Los compuestos se administran a un paciente que se encuentra en riesgo de padecer una apoplejía, que padece una apoplejía o que ha padecido una apoplejía en un momento antes, durante, después, o cualquier combinación de los mismos, de que se produzca una apoplejía. Los compuestos de la invención se administran solos, en composiciones farmacéuticas, o en combinación con cualquiera de una diversidad de tratamientos conocidos, tales como, por ejemplo, medicación antiplaquetaria (por ejemplo, aspirina, clopidogrel, dipiridamol), un anticoagulante (por ejemplo, warfarina), o medicación trombolítica (por ejemplo, activador de plasminógeno tisular (t-PA), reteplasa, Uroquinasa, estreptoquinasa, tenecteplasa, lanoteplasa, o anistreplasa).

Los compuestos de la invención se usan en el tratamiento, prevención, o mejora de aterosclerosis o de un síntoma de la misma en un sujeto que se encuentra en riesgo de padecer o que padece aterosclerosis. Otro aspecto de la invención incluye el uso de un compuesto de la invención en la preparación de un medicamento para tratar, prevenir, o mejorar aterosclerosis.

La aterosclerosis es una enfermedad que afecta a los vasos sanguíneos arteriales y se denomina habitualmente "endurecimiento" de las arterias. Esta causada por la formación de múltiples placas dentro de las arterias. Las placas ateroscleróticas, aunque compensadas por un alargamiento arterial, conducen finalmente a rupturas de placas y estenosis (es decir, estrechamiento) de la arteria que, a su vez, conduce a un suministro sanguíneo insuficiente al órgano que alimenta. Alternativamente, si el proceso de alargamiento arterial compensatorio es excesivo, resulta en un aneurisma neto. Estas complicaciones son crónicas, de avance lento y acumulativo. De forma más frecuente, la placa blanda se rompe repentinamente, causando la formación de un coágulo sanguíneo (es decir, un trombo) que ralentiza o detiene rápidamente el flujo sanguíneo que, a su vez, conduce a la muerte de los tejidos alimentados por la arteria. Este suceso catastrófico se denomina infarto. Por ejemplo, la trombosis coronaria de una arteria coronaria causa un infarto de miocardio, conocido habitualmente como ataque al corazón. Un infarto de miocardio se produce cuando una placa aterosclerótica se desarrolla lentamente en el revestimiento interior de una arteria coronaria y a continuación se rompe repentinamente, ocluyendo completamente la arteria y evitando que la sangre fluya corriente abajo.

La aterosclerosis y el infarto de miocardio agudo se diagnostican en un paciente usando cualquiera de una diversidad de ensayos clínicos y/o de laboratorio tales como, examen físico, examen radiológico o por ultrasonidos y análisis de sangre. Por ejemplo, un médico o clínico pueden auscultar las arterias de un sujeto para detectar un sonido susurrante anormal, denominado soplo. Un soplo se puede escuchar con un estetoscopio cuando se coloca sobre la arteria afectada. Además, o alternativamente, el clínico o el médico puede comprobar el pulso, por ejemplo, en la pierna o el pie, buscando anomalías tales como debilidad o ausencia. El médico o el clínico puede realizar un análisis de sangre para comprobar los niveles de colesterol o comprobar los niveles de enzimas cardíacas, tales como creatina quinasa, troponina y lactato deshidrogenasa, para detectar anomalías. Por ejemplo, las subunidades I o T de la troponina, que son muy específicas del miocardio, aumentan después del desarrollo de una lesión permanente. Una troponina positiva en un escenario de dolor de pecho puede predecir con exactitud una alta probabilidad de un infarto de miocardio en un futuro cercano. Otros ensayos para diagnosticar aterosclerosis y/o infarto de miocardio incluyen, por ejemplo, ECG (electrocardiograma) para medir el ritmo y la regularidad de los latidos de un sujeto; rayos X de pecho, midiendo el índice tobillo/braquial, que compara la presión sanguínea en el tobillo con la presión sanguínea en el brazo; análisis de ultrasonidos de las arterias; exploración CT de áreas de interés; angiografía; una prueba de esfuerzo con ejercicio, exploración nuclear de corazón; y exploración del corazón mediante formación de imagen por resonancia magnética (MRI) y tomografía de emisión de positrones (PET).

Los compuestos útiles en estos métodos de tratamiento, prevención o mejora de aterosclerosis o de un síntoma de la misma son compuestos que modulan la cascada de señalización de quinasas en un paciente con riesgo de padecer o que padece aterosclerosis. En algunas realizaciones, el compuesto es un inhibidor de quinasas. Por ejemplo, el compuesto es un inhibidor de tirosina quinasa. En una realización, el inhibidor de tirosina quinasa es un inhibidor de Src. Preferentemente, el compuesto usado en los métodos de tratamiento, prevención o mejora de aterosclerosis o de un síntoma de la misma descrito en el presente documento es un inhibidor alostérico de la cascada de señalización de quinasas implicada en aterosclerosis. Preferentemente, el compuesto usado en los métodos de tratamiento, prevención o mejora de aterosclerosis o de un síntoma asociado con aterosclerosis descrito en el presente documento es un inhibidor no competitivo con ATP de la cascada de señalización de quinasas implicada en aterosclerosis.

Se cree que la transducción de señal celular mediante Src desempeña un papel clave en el aumento de permeabilidad de los vasos, conocido como permeabilidad vascular (VP). Se ha mostrado que el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), que se produce en respuesta a la lesión isquémica, incluyendo, por ejemplo, infarto del miocardio, estimula la permeabilidad vascular. Los estudios han mostrado que la inhibición de la quinasa Src disminuye la VP mediada por VEGF (véase Parang y Sun, Expert Opin. Ther. Patents, vol. 15(9): 1183-1206 (2005), que se incorpora por la presente por referencia en su totalidad). Los ratones tratados con un inhibidor de Src demostraron una reducción de lesión tisular asociada con un traumatismo o lesión en los vasos sanguíneos después de infarto de miocardio, en comparación con los ratones sin tratar (véanse, por ejemplo, los documentos de Publicación de Patente de Estados Unidos con números 20040214836 y 20030130209 de Cheresch *et al.*, los

contenidos de los cuales se incorporan por la presente por referencia en su totalidad). Por lo tanto, la inhibición de Src puede ser útil en la prevención, tratamiento o mejora de una lesión secundaria después de una lesión debida a aterosclerosis, tal como, por ejemplo, infarto del miocardio.

5 Los compuestos de la invención previenen, tratan o mejoran apoplejía o un síntoma asociado con aterosclerosis. Otro aspecto de la invención incluye el uso de un compuesto de la invención en la preparación de un medicamento para prevenir, tratar, o mejorar apoplejía o un síntoma asociado con aterosclerosis. La aterosclerosis generalmente no produce síntomas hasta que estrecha seriamente una arteria y restringe el flujo sanguíneo, o hasta que causa una obstrucción repentina. Los síntomas dependen del lugar donde se desarrollan las placas y el estrechamiento, por ejemplo, en el corazón, cerebro, otros órganos vitales y piernas o casi en cualquier lugar del cuerpo. Los síntomas iniciales de aterosclerosis pueden ser dolor o calambres cuando el cuerpo requiere más oxígeno, por ejemplo, durante el ejercicio, cuando una persona puede sentir dolor de pecho (angina) debido a la falta de oxígeno en el corazón o calambres en las piernas debido a la falta de oxígeno en las piernas. El estrechamiento de las arterias que suministran sangre al cerebro puede causar mareo o ataques isquémicos transitorios (TIA) en los que los síntomas y signos de apoplejía duran menos de 24 horas. Habitualmente, estos síntomas se desarrollan gradualmente.

20 Los síntomas de infarto del miocardio se caracterizan por grados variables de dolor de pecho, malestar, sudoración, debilidad, náuseas, vómitos, y arritmias, causando a veces pérdida de consciencia. El dolor de pecho es el síntoma más común del infarto agudo del miocardio y a menudo se describe como una sensación de opresión, presión, o compresión. El dolor puede extenderse a la mandíbula, cuello, brazos, espalda, y epigastrio, con mayor frecuencia al brazo izquierdo o al cuello. El dolor de pecho está causado con mayor probabilidad por infarto de miocardio cuando dura más de 30 minutos. Los pacientes que padecen un infarto de miocardio pueden exhibir dificultad para respirar (disnea) especialmente si la disminución de la capacidad de contracción del miocardio debido al infarto es suficiente para causar insuficiencia ventricular izquierda con congestión pulmonar o incluso edema pulmonar.

30 Los compuestos de la invención se administran solos, en composiciones farmacéuticas, o en combinación con cualquiera de una diversidad de tratamientos conocidos para la aterosclerosis, tales como, por ejemplo, fármacos para la disminución del colesterol (por ejemplo, estatinas), medicaciones antiplaquetarias, o anticoagulantes.

35 Los compuestos de la invención se usan en métodos de tratamiento, prevención, o mejora de dolor neuropático, tal como dolor neuropático crónico, o un síntoma del mismo en un sujeto que se encuentra en riesgo de padecer, que padece, o que ha padecido dolor neuropático. Otro aspecto de la invención incluye el uso de un compuesto de la invención en la preparación de un medicamento para tratar, prevenir o mejorar dolor neuropático.

40 El dolor neuropático, también conocido como neuralgia, es cualitativamente diferente del dolor nociceptivo ordinario. El dolor neuropático se presenta habitualmente como sensaciones de quemazón constante y/o "alfileres y agujas" y/o "shock eléctrico". La diferencia entre el dolor nociceptivo y el dolor neuropático se debe al hecho de que el dolor nociceptivo "ordinario" estimula solamente nervios asociados con el dolor, mientras que una neuropatía a menudo da como resultado la estimulación de nervios sensoriales asociados con el dolor y no asociados con el dolor (por ejemplo, nervios que responden al tacto, calor, frío) en la misma área, produciendo de ese modo señales que la médula espinal y el cerebro normalmente no esperan recibir.

45 El dolor neuropático es una patología del dolor compleja y crónica que habitualmente va acompañada de lesión tisular. En el dolor neuropático, las propias fibras nerviosas pueden estar dañadas, lesionadas o ser disfuncionales. Estas fibras nerviosas dañadas envían señales incorrectas a otros centros del dolor. El impacto de la lesión de la fibra nerviosa incluye un cambio en la función nerviosa tanto en el lugar de la lesión como en las áreas que rodean a la lesión.

50 El dolor neuropático se diagnostica en un sujeto o paciente usando una o más de una diversidad de técnicas de laboratorio y/o clínicas conocidas en la técnica, tal como, por ejemplo, examen físico.

55 Los compuestos útiles en estos métodos de tratamiento, prevención o mejora de dolor neuropático, tal como dolor neuropático crónico, o de un síntoma asociado con dolor neuropático son compuestos que modulan la cascada de señalización de quinasas implicada en el dolor neuropático. En algunas realizaciones, el compuesto es un inhibidor de quinasas. Por ejemplo, el compuesto es un inhibidor de tirosina quinasas. En una realización, el inhibidor de tirosina quinasas es un inhibidor de Src. Preferentemente, el compuesto usado en los métodos de tratamiento, prevención o mejora de dolor neuropático o de un síntoma del mismo es un inhibidor alostérico de la cascada de señalización de quinasas implicada en el dolor neuropático. Preferentemente, el compuesto usado en los métodos de tratamiento, prevención o mejora de dolor neuropático o de un síntoma del mismo es un inhibidor no competitivo con ATP de la cascada de señalización de quinasas implicada en el dolor neuropático.

65 Se ha mostrado que c-Src regula la actividad de los receptores de N-metil-D-aspartato (NMDA) (véase Yu *et al.*, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, vol. 96:7697-7704 (1999), que se incorpora por la presente por referencia en su totalidad). Los estudios han mostrado que PP2, un inhibidor de quinasas Src de bajo peso molecular, disminuye la fosforilación de la subunidad NM2 del receptor NMDA (véase Guo *et al.*, J. Neuro., vol. 22:6208-6217 (2002), que se

incorpora por la presente por referencia en su totalidad). Por lo tanto, la inhibición de Src que, a su vez, inhibe la actividad de los receptores de NMDA, puede ser útil en la prevención, tratamiento o mejora de dolor neuropático, tal como dolor neuropático crónico.

5 Los compuestos de la invención previenen, tratan o mejoran dolor neuropático, tal como dolor neuropático crónico, o un síntoma asociado con dolor neuropático. Los síntomas del dolor neuropático incluyen dolor punzante y ardiente, hormigueo y entumecimiento.

10 Los compuestos de la invención se administran solos, en composiciones farmacéuticas, o en combinación con cualquiera de una diversidad de tratamientos conocidos, tales como, por ejemplo, analgésicos, opioides, antidepresivos tricíclicos, anticonvulsivos e inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina.

15 Los compuestos de la invención que tienen Fórmula IA se usan en el tratamiento, prevención, o mejora de hepatitis B o de un síntoma de la misma en un sujeto que se encuentra en riesgo de padecer o que padece hepatitis B. Otro aspecto de la invención incluye el uso de un compuesto de la invención en la preparación de un medicamento para tratar, prevenir, o mejorar hepatitis B.

20 El virus de la hepatitis B, un miembro de la familia Hepadnavirus, consiste en una partícula central (*core*) proteinácea que contiene el genoma viral en forma de ADN bicatenario con regiones monocatenarias y una cubierta externa basada en lípidos con proteínas embebidas. Las proteínas de la cubierta están implicadas en la unión y la liberación viral en las células susceptibles. La cápside interior traslada el ADN genómico a los núcleos celulares donde se transcriben los ARNm virales. Se producen tres transcritos subgenómicos que codifican las proteínas de la cubierta, junto con un transcrito que codifica la proteína X. Se transcribe un cuarto ARN pregenómico, que se exporta al citosol y traduce la polimerasa viral y las proteínas centrales. La polimerasa y el ARN pregenómico se encapsidan en el ensamblaje de las partículas centrales, donde se produce la transcripción inversa de ARN pregenómico a ADN genómico mediante la proteína polimerasa. La partícula central madura sale a continuación de la célula a través de las rutas secretoras normales, adquiriendo una cubierta en el trayecto.

30 La hepatitis B es uno de los pocos que no retrovirales conocidos que emplean la transcripción inversa como parte del proceso de replicación. Otros virus que usan la transcripción inversa incluyen, por ejemplo, HTLV o VIH.

35 Durante la infección del VHB, la respuesta inmune del huésped es responsable tanto de daño hepatocelular como de la eliminación viral. Aunque la respuesta inmune innata no desempeña un papel significativo en estos procesos, la respuesta inmune adaptativa, particularmente los linfocitos T citotóxicos específicos de virus (CTL), contribuyen a casi la totalidad de la lesión hepática asociada con la infección por VHB. Al destruir las células infectadas y producir citoquinas antivirales capaces de depurar el VHB de los hepatocitos viables, los CTL también eliminan el virus. Aunque el daño hepático está iniciado y mediado por los CTL, las células inflamatorias no específicas de antígeno pueden empeorar la inmunopatología inducida por CTL y las plaquetas pueden facilitar la acumulación de los CTL en el hígado.

40 La hepatitis B se diagnostica en un paciente usando cualquiera de una diversidad de ensayos clínicos y/o de laboratorio tales como, examen físico, y análisis de sangre o suero. Por ejemplo, se somete a ensayo en sangre o suero la presencia de antígenos y/o anticuerpos virales producidos por el huésped. En un ensayo habitual para la hepatitis B, la detección del antígeno de superficie de la hepatitis B (HBsAg) se usa como cribado para la presencia de infección. Este es el primer antígeno viral detectable que aparece durante la infección del virus; sin embargo, en una etapa temprana de la infección, este antígeno puede estar presente y puede ser indetectable en una etapa posterior de la infección ya que se elimina por el huésped. Durante esta "ventana" en la que el paciente permanece infectado pero elimina el virus con éxito, los anticuerpos IgM frente al antígeno central (*core*) de la hepatitis B (anti-HBc IgM) pueden ser la única evidencia serológica de la enfermedad.

50 Poco después de la aparición del HBsAg, aparecerá otro antígeno denominado antígeno e de la hepatitis B (HBeAg). Tradicionalmente, la presencia del HBeAg en el suero del huésped se asocia a tasas mucho mayores de replicación viral; sin embargo, algunas variantes del virus del hepatitis B no producen el antígeno "e" en absoluto. Durante el transcurso natural de una infección, se puede eliminar el HBeAg, y se presentarán inmediatamente después los anticuerpos frente al antígeno "e" (anti-HBe). Esta conversión se asocia habitualmente con un declive drástico en la replicación viral. Si el huésped es capaz de eliminar la infección, el HBsAg se hará posteriormente indetectable e irá seguido de los anticuerpos frente al antígeno de superficie de la hepatitis B (anti-HBs). Una persona negativa para HBsAg pero positiva para anti-HBs ha eliminado la infección o bien ha sido vacunado previamente. Muchas personas que son positivas para HBsAg pueden presentar muy poca multiplicación viral, y por lo tanto pueden tener un pequeño riesgo de complicaciones a largo plazo o de transmitir la infección a otras personas.

60 Los compuestos útiles en estos métodos de tratamiento, prevención o mejora de hepatitis B o de un síntoma de la misma son compuestos que modulan la cáscara de señalización de quinasas en un paciente con riesgo de padecer o que padece hepatitis B. En algunas realizaciones, el compuesto es un inhibidor de quinasas. Por ejemplo, el compuesto es un inhibidor de tirosina quinasas. En una realización, el inhibidor de tirosina quinasas es un inhibidor de Src. Preferentemente, el compuesto usado en los métodos de tratamiento, prevención o mejora de hepatitis B o de

un síntoma de la misma descrito en el presente documento es un inhibidor alostérico de la cascada de señalización de quinasas implicada en la hepatitis B. Preferentemente, el compuesto usado en los métodos de tratamiento, prevención o mejora de hepatitis B o de un síntoma asociado con hepatitis B descrito en el presente documento es un inhibidor no competitivo con ATP de la cascada de señalización de quinasas implicada en la hepatitis B.

5 La Src desempeña un papel en la replicación del virus de la hepatitis B. El factor de transcripción codificado viralmente HBx activa la Src en una etapa que se requiere para la propagación del virus VHB (véase, por ejemplo, Klein *et al.*, EMBO J., vol. 18:5019-5027 (1999); Klein *et al.*, Mol. Cell. Biol., vol. 17:6427-6436 (1997), cada uno de los cuales se incorpora por la presente por referencia en su totalidad). Por lo tanto, la inhibición de Src, que a su vez
10 inhibe la propagación mediada por Src del virus VHB, puede ser útil en la prevención, tratamiento o mejora de la hepatitis B o de un síntoma de la misma.

Los compuestos de la invención previenen, tratan o mejoran hepatitis B o un síntoma asociado con hepatitis B. los síntomas de la hepatitis B se desarrollan habitualmente en el transcurso de 30-180 días de la exposición al virus. Sin embargo, hasta la mitad de todas las personas infectadas con el virus de la hepatitis B no presenta ningún síntoma. Los síntomas de la hepatitis B se comparan a menudo con los de la gripe, e incluyen, por ejemplo, pérdida de
15 apetito; fatiga; náuseas y vómitos, picor en todo el cuerpo; dolor en el hígado (por ejemplo, en el lado derecho del abdomen, debajo de la parte inferior de la caja torácica), ictericia, y cambios en las funciones excretoras.

20 Los compuestos de la invención se administran solos, en composiciones farmacéuticas, o en combinación con cualquiera de una diversidad de tratamientos conocidos para la hepatitis B, tales como, por ejemplo, interferón alfa, lamivudina (Epivir-HBV) y baraclude (entecavir).

Como se describe en el presente documento, los compuestos de la invención se pueden usar para regular la actividad del sistema inmune en un sujeto, protegiendo de ese modo frente a, o previniendo de, una enfermedad autoinmune, por ejemplo, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, sepsis y lupus así como rechazo a trasplante y enfermedades alérgicas. Otro aspecto de la invención incluye el uso de un compuesto de invención en la preparación de un medicamento para regular el sistema inmune. Alternativamente, el compuesto se puede usar para
25 tratar una enfermedad autoinmune en un sujeto. Por ejemplo, el compuesto puede resultar en la reducción de la gravedad de síntomas o la detención impidiendo el desarrollo de la enfermedad autoinmune en un sujeto. El compuesto de la invención puede estar implicado en la modulación de una cascada de señalización de quinasas, por ejemplo, un inhibidor de quinasas, un inhibidor no competitivo con ATP, un inhibidor de tirosina quinasas, por ejemplo, un inhibidor de Src, un inhibidor de p59fyn (Fyn) o un inhibidor de p56lck (Lck).

35 Las enfermedades autoinmunes son enfermedades causadas por un fallo de autotolerancia de modo que el sistema inmune adaptativo responde a antígenos propios y media en el daño celular y tisular. Las enfermedades autoinmunes pueden ser específicas de órganos (por ejemplo, tiroiditis o diabetes) o sistémicas (por ejemplo, lupus eritematoso sistémico). Los linfocitos T modulan la respuesta inmune mediada por células en el sistema inmune adaptativo. En condiciones normales, los linfocitos T expresan receptores antigénicos (receptores de linfocitos T) que reconocen fragmentos peptídicos de proteínas extrañas unidos a moléculas propias del complejo principal de histocompatibilidad. Entre los sucesos reconocibles más tempranos después de la estimulación del receptor de linfocitos T (TCR) se encuentran la activación de Lck y Fyn, resultando en la fosforilación del TCR en los restos de tirosina dentro de los motivos de activación de inmunoreceptor basados en tirosina (Zamoyska, *et al.*; 2003, Immunol. Rev., 191, 107-118). Las tirosina quinasas, tales como Lck (que es un miembro de la familia Src de
40 proteínas tirosina quinasas) desempeñan un papel esencial en la regulación de la señalización celular y la proliferación celular mediante la fosforilación de restos de tirosina de péptidos y proteínas (Levitzi; 2001, Top. Curr. Chem., 211, 1-15; Longati, *et al.*; 2001, Curr. Drug Targets, 2, 41-55; Qian, y Weiss; 1997, Curr. Opin. Cell Biol., 9, 205-211). Por lo tanto, aunque sin el deseo de quedar unidos a ninguna teoría, se propone la hipótesis de que la administración de un compuesto de la presente invención que modula la actividad de tirosina quinasas (por ejemplo, Src) es útil en el tratamiento de una enfermedad autoinmune.

Las tirosina quinasas lck y fyn se activan ambas en la ruta de TCR; por lo tanto, los inhibidores de lck y/o fyn tienen utilidad potencial como agentes autoinmunes (Palacios y Weiss; 2004, Oncogene, 23, 7990-8000). Lck y Fyn se expresan principalmente por los linfocitos T a lo largo de la mayoría de su vida útil. Se han demostrado los papeles
55 de Lck y Fyn en el desarrollo, homeostasis y activación de linfocitos T mediante estudios en animales y líneas celulares (Parang y Sun; 2005, Expert Opin. The. Patents, 15, 1183-1207). La activación de Lck está implicada en enfermedades autoinmunes y rechazo a trasplante (Kamens, *et al.*; 2001, Curr. Opin. Investig. Drugs, 2, 1213-1219). Los resultados han mostrado que las líneas celulares Jurkat lck (-) son incapaces de proliferar, producir citoquinas, y generar aumentos de calcio intracelular, fosfato de inositol, y fosforilación de tirosina en respuesta a la estimulación del receptor de linfocitos T (Straus y Weiss; 1992, Cell., 70, 585-593; Yamasaki, *et al.*; 1996, Mol. Cell. Biol., 16, 7151-7160). Por lo tanto, un agente que inhiba lck podría bloquear eficazmente la función de los linfocitos T, actuando como un agente inmunosupresor, y tiene una utilidad potencial en enfermedades autoinmunes, tales como artritis reumatoide, esclerosis múltiple, y lupus, así como en el área de rechazo a trasplante y enfermedades alérgicas (Hanke y Pollok; 1995, Inflammation Res., 44, 357-371). Por lo tanto, aunque sin el deseo de quedar
65 unidos a ninguna teoría, se propone la hipótesis de que la administración de un compuesto de la presente invención que modula uno o más miembros de la familia Src de proteínas tirosina quinasas (por ejemplo, lck y/o fyn) es útil en

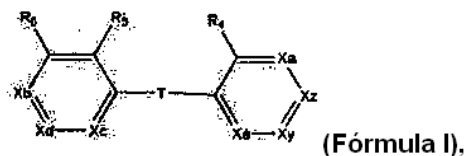
el tratamiento de una enfermedad autoinmune.

Los compuestos de la invención incluyen compuestos con grupos de solubilización en agua agregados en el compuesto (Wermuth, C.G., The Practice of Medicinal Chemistry 2003, p. 617). Por ejemplo, SO₃H, OSO₃H, PO₃H₂, OPO₃H₂, aminas,



tetrazol, etc.

Los compuestos de la invención incluyen compuestos de Fórmula I, y sales de los mismos y al menos un excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable para su uso en el tratamiento o modulación de un trastorno mediado por quinasas seleccionado entre osteoporosis, pérdida de audición, edema macular, un trastorno cardiovascular (preferentemente apoplejía o artrosclerosis), diabetes de tipo II, obesidad, disfunción del sistema inmune, dolor neuropático crónico, y rechazo a transplante, en la que



donde:

T está ausente (es decir, los anillos están conectados por un enlace);

X_y es CY, N, o N-O;

X_z es CZ;

Y se selecciona entre hidrógeno, hidroxilo, halógeno, alquilo (C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆) inferior, alcoxi C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆, O-alquil (C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆) inferior-arilo, y O-bencilo;

X_a es CR_a o N, o N-O;

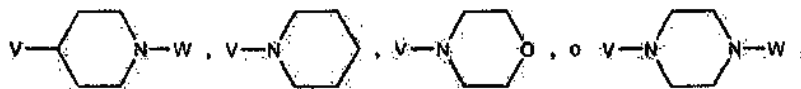
X_b es CR_b, N, o N-O;

X_c es CR_c o N, o N-O;

X_d es CR_d o N, o N-O;

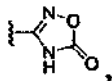
X_e es CR_e, N, o N-O;

R_a, R_b, R_c, R_d, R_e, R₄, R₅, y R₆ son, independientemente, hidrógeno, hidroxilo, halógeno, P, alquilo C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆, alcoxi C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆, O-alquil (C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆) inferior-arilo, O-bencilo, alquil C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆-OH, COOH, COO-alquilo (C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆) inferior, SO₂H, SO₂-alquilo (C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆) inferior,



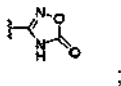
donde W es H, o alquilo C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆, alquil C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆-arilo;

P es SO₃H, OSO₃H, PO₃H₂, OPO₃H₂, NH₂, NHR₁₉, NR₂₀R₂₁,

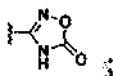


tetrazol, O-alquil (C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆) inferior-K, O-C(O)-alquil (C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆) inferior-L, NH-alquil (C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆) inferior-M, u O-aril-Q, en los que además alquilo (C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆) inferior es alquilo lineal o ramificado;

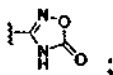
- 5 K es C(O)NH₂, COOH, SO₃H, OSO₃H, PO₃H₂, OPO₃H₂, NH₂, NHR₁₉, NR₁₉R₂₀, SO₂R₂₁, glicósido, alcoxi C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆ inferior, arilo, heteroarilo, o



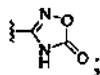
- 10 L es arilo, heteroarilo, OH, C(O)NH₂, COOH, SO₃H, OSO₃H, PO₃H₂, OPO₃H₂, NH₂, NHR₁₉, NR₁₉R₂₀, SO₂R₂₁, glicósido, alcoxi C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆ inferior, o



- 15 M es arilo, OH, C(O)NH₂, COOH, SO₃H, OSO₃H, PO₃H₂; OPO₃H₂, NH₂, NHR₁₉, NR₁₉R₂₀, SO₂R₂₁, glicósido, alcoxi C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆ inferior, o



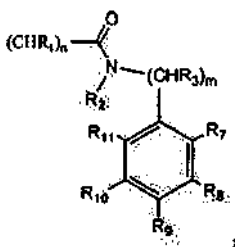
- 20 Q es arilo, heteroarilo, OH, C(O)NH₂, COOH, SO₃H, OSO₃H, PO₃H₂, OPO₃H₂, NH₂, NHR₁₉, NR₁₉R₂₀, SO₂R₂₁, glicósido, alcoxi C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆ inferior, o



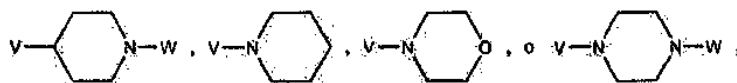
- 25 R₁₉, R₂₀ y R₂ son independientemente alquilo C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆ o R₁₉ y R₂₀ tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo de cinco miembros;

V es un enlace, -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂-, -O-CH₂-, -OCH₂CH₂- u -OCH₂CH₂CH₂-;

- 30 Z es



- 35 donde R₁, es H o alquilo C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆; R₂ y R₃ son cada uno H; n y m son cada uno 1; R₇, R₈, R₉, R₁₀, y R₁₁ son, independientemente, hidrógeno, hidroxilo, halógeno, alquilo C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆, alcoxi C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆, O-alquilo (C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆) inferior-arilo, O-bencilo, alquil C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆-OH, alquil C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ o C₆-O-alquilo C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ o C₆,



- 40 donde W es H, o alquilo C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆, alquil C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆-arilo;

5 Ciertos compuestos de la invención se seleccionan entre los Compuestos 1-136 y 137. Por ejemplo, el compuesto de la invención es el Compuesto 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, o 137.

10 Los compuestos de la invención incluyen los Compuestos 33, 38, 40, 76, 133, 134, 136 y 137.

10 Ciertos compuestos de la invención se seleccionan entre los Compuestos 138-246 y 247. Por ejemplo, el compuesto de la invención es el Compuesto 138, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 148, 149, 150, 151, 152, 153, 171, 173, 175, 177, 178, 179, 180, 181, 182, 183, 184, 185, 186, 187, 188, 189, 190, 191, 192, 193, 194, 195, 196, 197, 198, 199, 200 o 201.

15 Los compuestos de la invención incluyen los Compuestos 146 y 147.

20 Ciertos compuestos de la invención se seleccionan entre los Compuestos 248-273 y 274. Por ejemplo, el compuesto de la invención es el Compuesto 248, 249, 250, 251, 252, 253, 254, 255, 256, 257, 258, 259, 260, 261, 262, 263, 264, 265, 266, 267, 268, 269, 270, 271, 272, 273, o 274.

En ciertos Compuestos de Fórmula I, al menos uno de X_a , X_b , X_c , X_d , X_e , X_y y X_z es N.

25 Por ejemplo, en el compuesto de Fórmula I, X_a es N y cada uno de X_b es CR_b , X_c es CR_c , X_d es CR_d y X_e es CR_e .

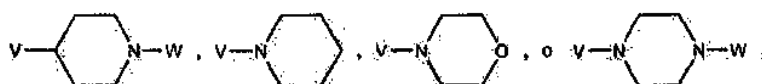
En ciertos compuestos de Fórmula I, X_y es CY, y X_z es CZ.

Por ejemplo, en ciertos compuestos de Fórmula I, Y es hidrógeno.

30 Los compuestos de la invención pueden tolerar una gran diversidad de grupos funcionales, de modo que se pueden usar diversos materiales de partida sustituidos para sintetizarlos. Las síntesis que se describen en el presente documento proporcionan generalmente el compuesto de biarilo final deseado al final o cerca del final del proceso global, aunque en ciertos ejemplos puede ser deseable convertir además el compuesto en una sal farmacéuticamente aceptable, éster, o profármaco del mismo.

35 En ciertos compuestos de Fórmula I, R_b es alcoxi C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 , o C_6 . Por ejemplo, R_b es metoxi o etoxi. En ciertos compuestos de Fórmula I, R_b es hidrógeno. En otros compuestos de Fórmula I, R_b se selecciona entre F, Cl, Br, y I. Por ejemplo, R_b es F.

40 En otros compuestos de Fórmula I, R_b es



45 donde W es H, o alquilo C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 , o C_6 , alquil C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 , o C_6 -arilo; y V es un enlace, $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2-$, $-O-CH_2-$, $-OCH_2CH_2-$ u $-OCH_2CH_2CH_2-$. Por ejemplo, V es un enlace. En ciertos compuestos de Fórmula I, V es $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$ o $-CH_2CH_2CH_2-$. En otros compuestos, V es $-O-CH_2-$, $-OCH_2CH_2-$ u $-OCH_2CH_2CH_2-$.

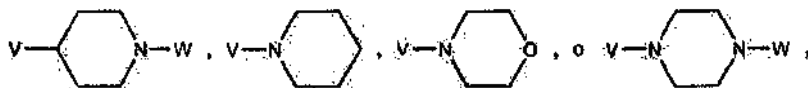
50 En ciertos compuestos de Fórmula I, W es hidrógeno. En otros compuestos, W es alquilo C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 , o C_6 . En algunos compuestos, W es metilo.

En ciertos compuestos de Fórmula I, R_c es halógeno, por ejemplo, R_c es F, Cl, Br, o I. En algunos compuestos, R_c es F. En otros compuestos, R_c es Cl.

55 En algunos compuestos, R_c es alcoxi C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 , o C_6 . En algunos compuestos, R_c es metoxi o etoxi. En algunas realizaciones, R_c es etoxi.

En otros compuestos de Fórmula I, R_c es hidrógeno.

60 En otros compuestos de Fórmula I, R_c es

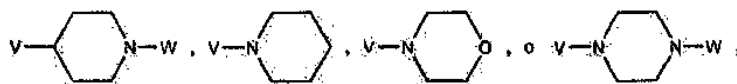


5 donde W es H, o alquilo C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆, alquil C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆-arilo; V es un enlace, -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂-, -O-CH₂-, -OCH₂CH₂- u -OCH₂CH₂CH₂-. En algunos compuestos, V es un enlace. En otros compuestos, V es -CH₂-, -CH₂CH₂- o -CH₂CH₂CH₂-. En otros compuestos, V es -O-CH₂-, -OCH₂CH₂- u -OCH₂CH₂CH₂-.

10 En algunos compuestos de Fórmula I, W es hidrógeno. En otros compuestos, W es alquilo C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆. En ciertos compuestos, W es metilo.

En ciertos compuestos de Fórmula I, R_b es alcoxi C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆. Por ejemplo, R_b es metoxi o etoxi. En ciertos compuestos de Fórmula I, R_b es hidrógeno. En otros compuestos de Fórmula I, R_b se selecciona entre F, Cl, Br, y I. Por ejemplo, R_b es F.

15 En otros compuestos de Fórmula I, R_b es



20 donde W es H, o alquilo C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆, alquil C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆-arilo; y V es un enlace, -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂-, -O-CH₂-, -OCH₂CH₂- u -OCH₂CH₂CH₂-. Por ejemplo, V es un enlace. En ciertos compuestos de Fórmula I, V es -CH₂-, -CH₂CH₂- o -CH₂CH₂CH₂-. En otros compuestos, V es -O-CH₂-, -OCH₂CH₂- u -OCH₂CH₂CH₂-.

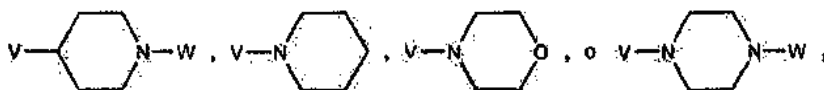
25 En ciertos compuestos de Fórmula I, W es hidrógeno. En otros compuestos, W es alquilo C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆. En algunos compuestos, W es metilo.

En ciertos compuestos de Fórmula I, R_d es halógeno, por ejemplo, R_d es F, Cl, Br, o I. En algunos compuestos, R_d es F. En otros compuestos, R_d es Cl.

30 En algunos compuestos, R_d es alcoxi C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆. En algunos compuestos, R_d es metoxi o etoxi. En algunas realizaciones, R_d es etoxi.

En otros compuestos de Fórmula I, R_d es hidrógeno.

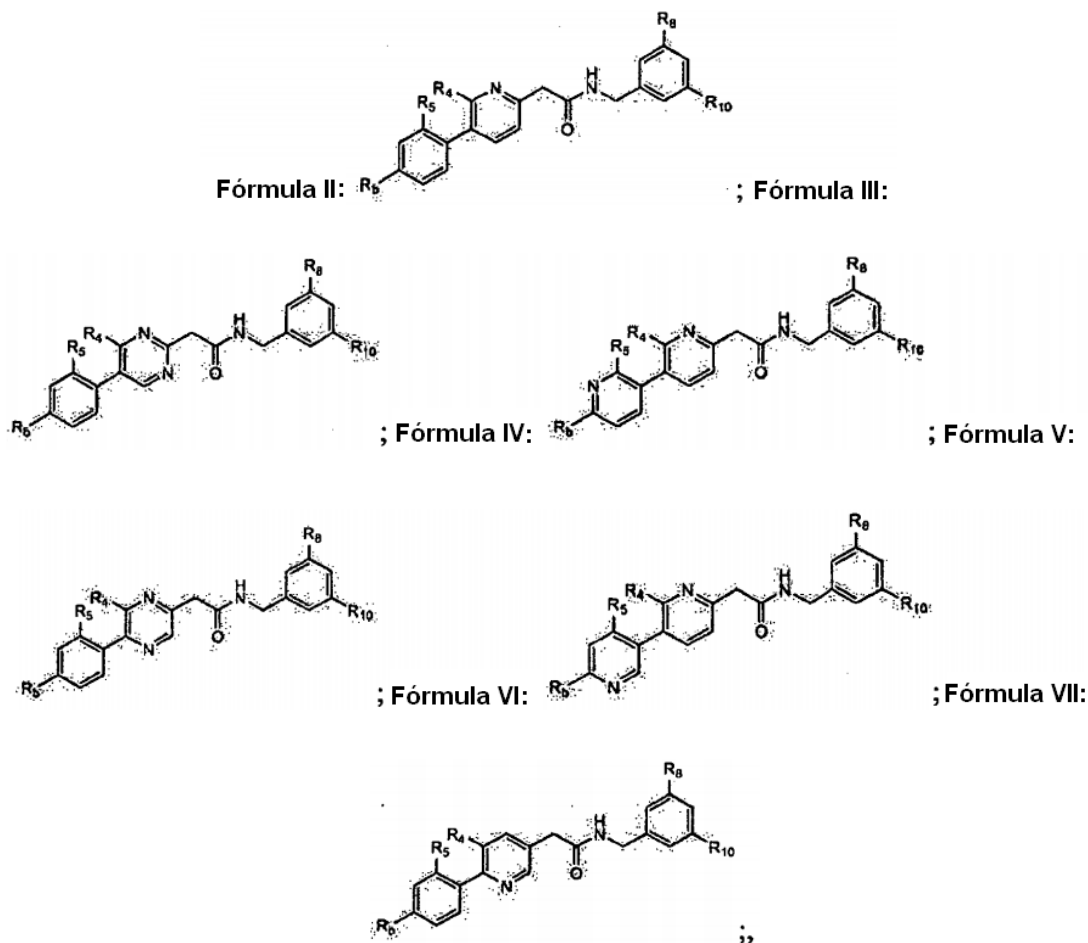
35 En otros compuestos de Fórmula I, R_d es



40 donde W es H, o alquilo C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆, alquil C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆-arilo; V es un enlace, -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂-, -O-CH₂-, -OCH₂CH₂- u -OCH₂CH₂CH₂-. En algunos compuestos, V es un enlace. En otros compuestos, V es -CH₂-, -CH₂CH₂- o -CH₂CH₂CH₂-. En otros compuestos, V es -O-CH₂-, -OCH₂CH₂- u -OCH₂CH₂CH₂-.

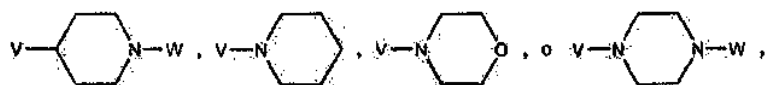
45 En algunos compuestos de Fórmula I, W es hidrógeno. En otros compuestos, W es alquilo C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆. En ciertos compuestos, W es metilo.

La invención se refiere a un compuesto de Fórmula I, que tiene una estructura de acuerdo con una de las Fórmulas II, III, IV, V, VI y VII:



o una sal, solvato o hidrato del mismo, donde:

R_b, R₄, R₅, R₈, y R₁₀ son, independientemente, hidrógeno, hidroxilo, halógeno, alquilo C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆, alcoxi C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆, α-alquil (C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆) inferior-arilo, O-bencilo, alquil C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆-OH, alquil C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆-O-alquilo (C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆) inferior, COOH, COO-alquilo (C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆) inferior, SO₂H, SO₂-alquilo (C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆) inferior,

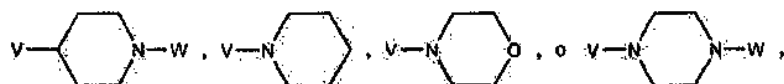


donde W es H, o alquilo C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆, alquil C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆-arilo, y V es un enlace, -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂-, -O-CH₂-, -OCH₂CH₂- u -OCH₂CH₂CH₂-.

Por ejemplo, en el compuesto de Fórmula II, III, IV, V, VI y VII, R₈ es hidrógeno, F, Cl, Br, o I. Por ejemplo, R₈ es F. En ciertos compuestos, R₈ es H.

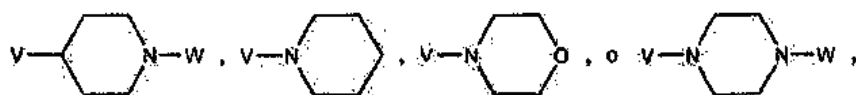
En ciertos compuestos de Fórmula II, III, IV, V, VI y VII, R_b es alcoxi C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆. Por ejemplo, R_b es metoxi o etoxi. En ciertos compuestos, R_b es etoxi. En ciertos compuestos, R_b es hidrógeno.

En ciertos compuestos de Fórmula II, III, IV, V, VI y VII, R_b es Cl, Br, o I. Por ejemplo, R_b es F o Cl. En otros compuestos, en el compuesto de Fórmula II, III, IV, V, VI y VII, R_b es



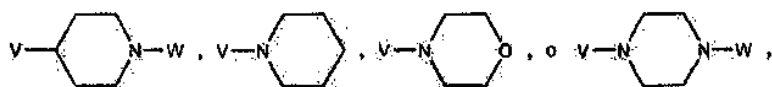
donde W es H, o alquilo C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆, alquil C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆-arilo, y V es un enlace, -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂-, -O-CH₂-, -OCH₂CH₂- u -OCH₂CH₂CH₂-. En algunos compuestos, V es -O-CH₂-, -OCH₂CH₂- u -OCH₂CH₂CH₂-. En ciertos compuestos W es H. En otros compuestos, W es alquilo C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆. Por ejemplo, W es metilo.

5 En ciertos compuestos de Fórmula II, III, IV, V, VI y VII, R₄ es hidrógeno, alcoxi C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆, F, Cl, Br, o I. En algunos compuestos, R₄ es alcoxi C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆. Por ejemplo, R₄ es metoxi o etoxi. En ciertos compuestos, R₄ es etoxi. En otros compuestos, en el compuesto de Fórmula II, III, IV, V, VI y VII, R₄ es



15 donde W es H, o alquilo C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆, alquil C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆-arilo; y V es un enlace, -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂-, -O-CH₂-, -OCH₂CH₂- u -OCH₂CH₂CH₂-. En ciertos compuestos, V es un enlace. En otros compuestos, V es -CH₂-, -CH₂CH₂- o -CH₂CH₂CH₂-. En otros compuestos, V es -O-CH₂-, -OCH₂CH₂- u -OCH₂CH₂CH₂-.

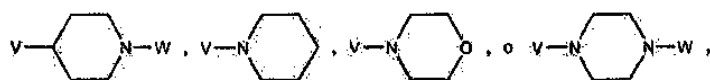
20 En ciertos compuestos de Fórmula II, III, IV, V, VI y VII, R₅ es hidrógeno, alcoxi C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆, F, Cl, Br, o I. Por ejemplo, R₅ es hidrógeno. En algunos compuestos, R₅ es etoxi. En ciertos compuestos R₅ es F. En otros compuestos, en el compuesto de Fórmula II, III, IV, V, VI y VII, R₅ es



30 donde W es H, o alquilo C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆, alquil C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆-arilo; y V es un enlace, -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂-, -O-CH₂-, -OCH₂CH₂- u -OCH₂CH₂CH₂-. En ciertos compuestos, V es un enlace. En otros compuestos, V es -CH₂-, -CH₂CH₂- o -CH₂CH₂CH₂-. En otros compuestos, V es -O-CH₂-, -OCH₂CH₂- u -OCH₂CH₂CH₂-.

35 En ciertos compuestos de Fórmula II, III, IV, V, VI y VII, R₁₀ es hidrógeno, alcoxi C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆, F, Cl, Br, o I. En algunos compuestos R₁₀ es alcoxi C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆. Por ejemplo, R₁₀ es metoxi o etoxi. En algunos compuestos, R₁₀ es isobutoxi. En algunos compuestos, R₁₀ es hidrógeno. En ciertos compuestos, R₁₀ es halógeno. Por ejemplo, R₁₀ es F o Cl.

En otros compuestos de Fórmula II, III, IV, V, VI y VII, R₁₀ es



45 donde W es H, o alquilo C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆, alquil C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆-arilo; y V es un enlace, -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂-, -O-CH₂-, -OCH₂CH₂- u -OCH₂CH₂CH₂-. En ciertos compuestos, V es un enlace. En otros compuestos, V es -CH₂-, -CH₂CH₂- o -CH₂CH₂CH₂-. En otros compuestos, V es -O-CH₂-, -OCH₂CH₂- u -OCH₂CH₂CH₂-.

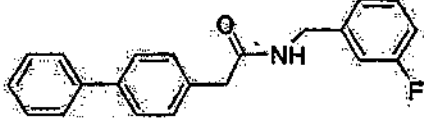
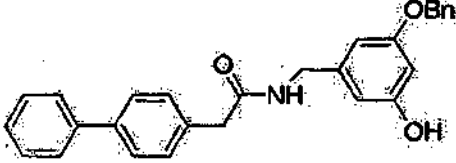
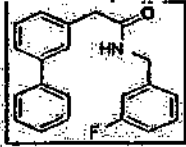
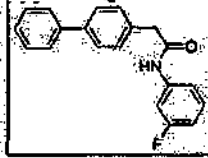
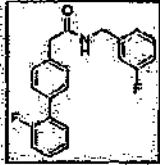
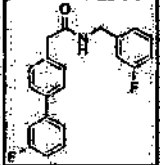
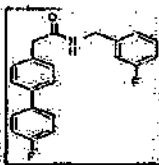
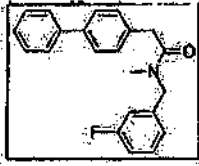
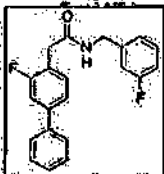
Por ejemplo, en el compuesto de Fórmula II, III, IV, V, VI y VII, W es hidrógeno, o alquilo C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆. En algunos compuestos, W es metilo.

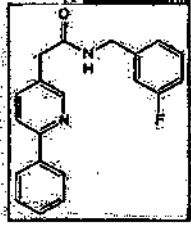
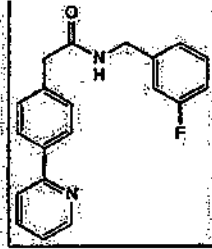
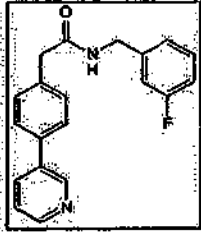
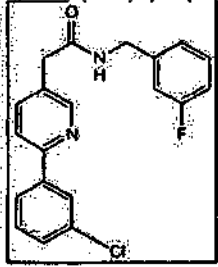
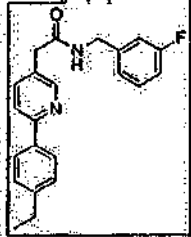
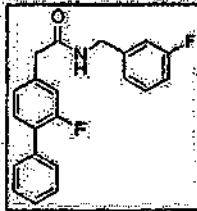
Ciertos compuestos de la invención incluyen compuestos de acuerdo con la Fórmula II.

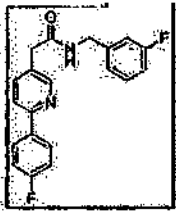
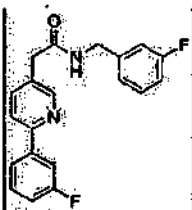
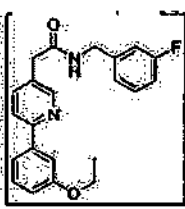
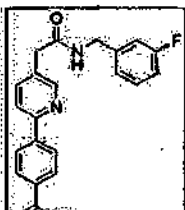
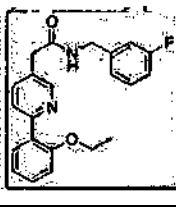
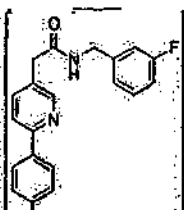
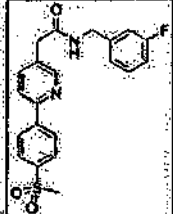
Los compuestos de la invención incluyen los que se muestran en la Tabla 1:

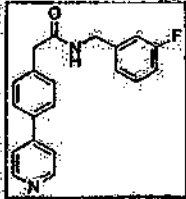
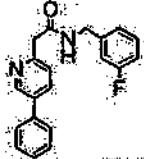
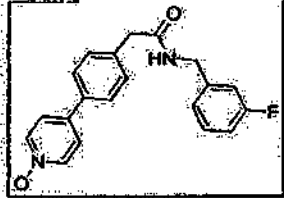
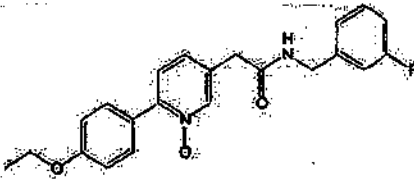
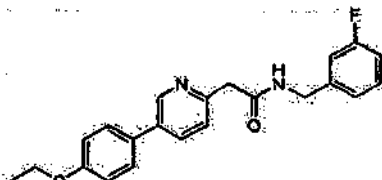
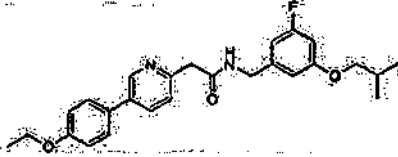
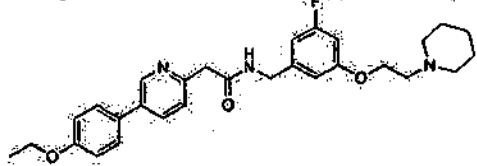
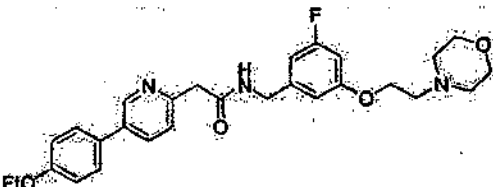
Tabla 1

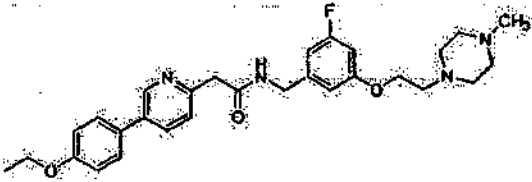
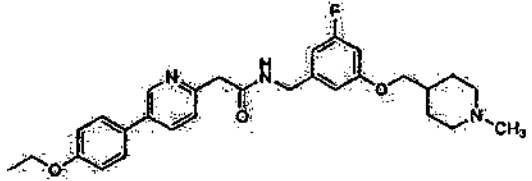
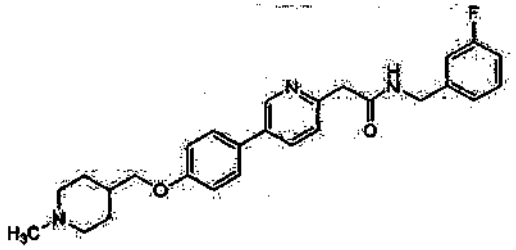
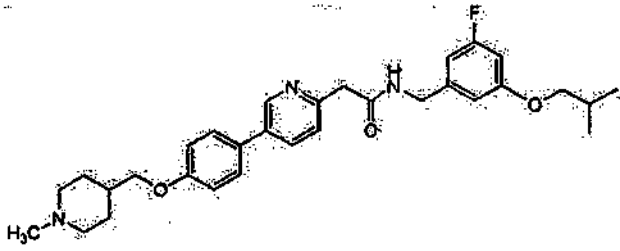
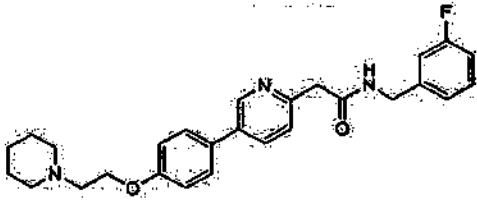
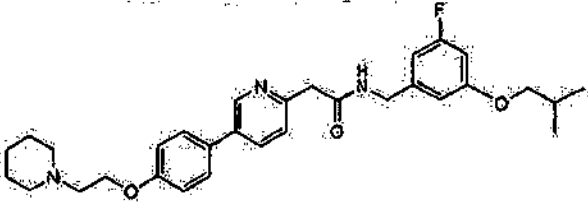
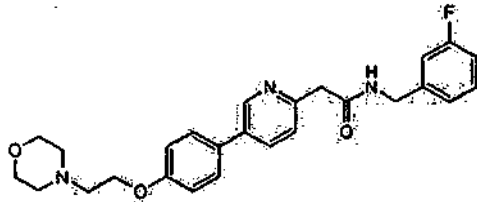
Compuesto Nº	KX Nº	Compuesto
1	1-136	

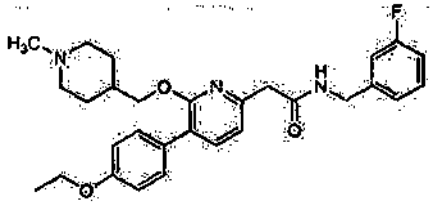
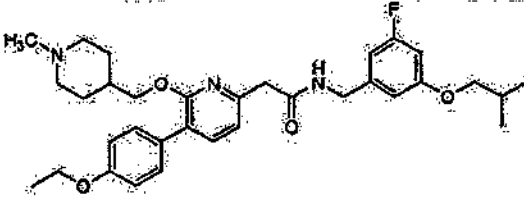
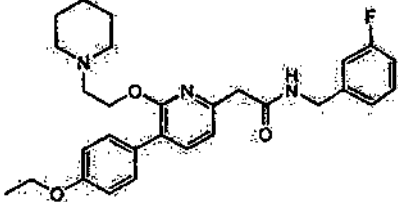
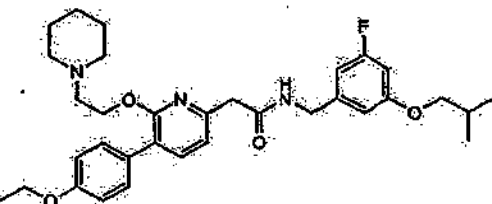
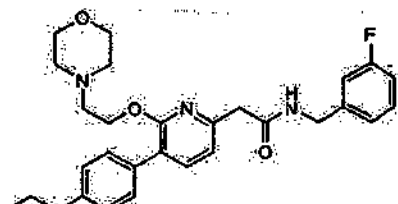
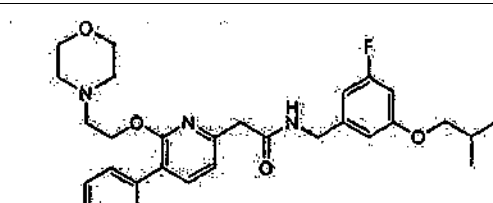
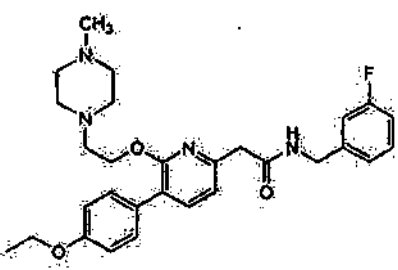
Compuesto N°	KX N°	Compuesto
2	1-305	
3	1-306	
4	1-307	
5	1-308	
6	1-309	
7	1-310	
8	1-311	
9	1-312	
10	1-313	

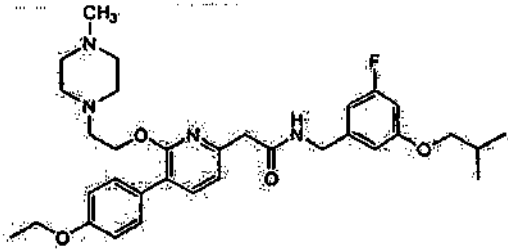
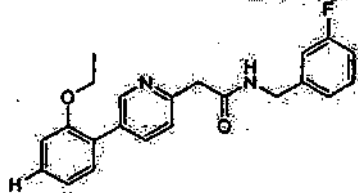
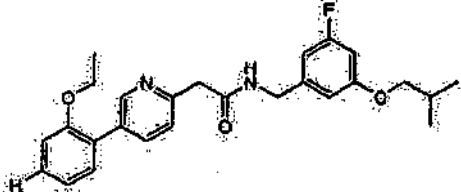
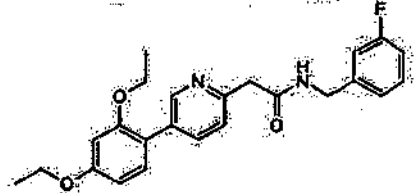
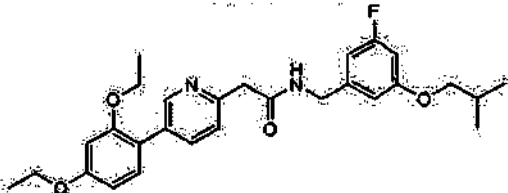
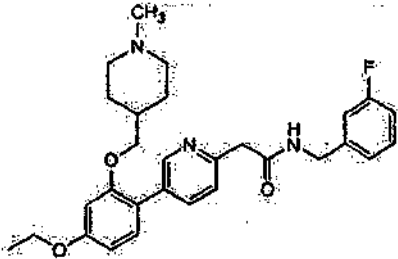
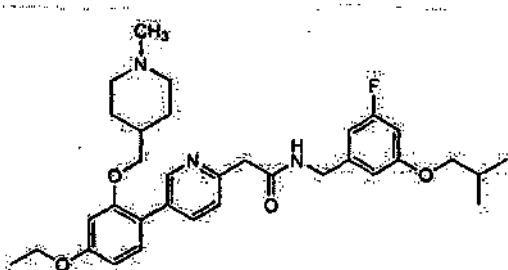
Compuesto Nº	KX Nº	Compuesto
11	1-314	
12	1-315	
13	1-316	
14	1-317	
15	1-318	
16	1-319	

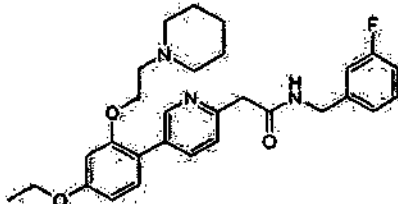
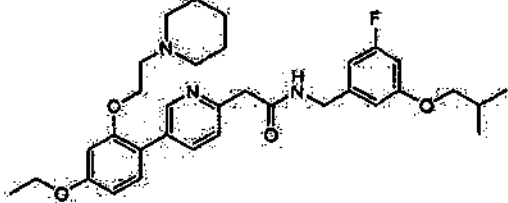
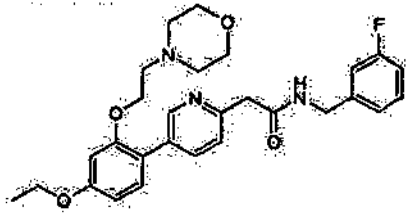
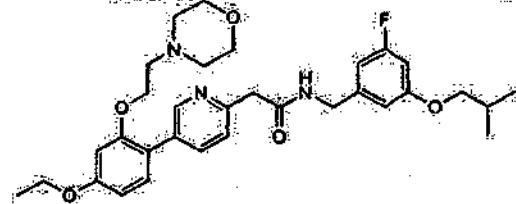
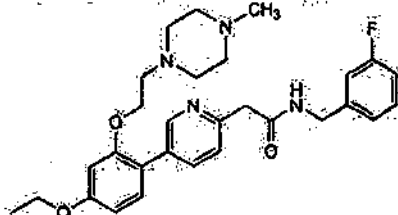
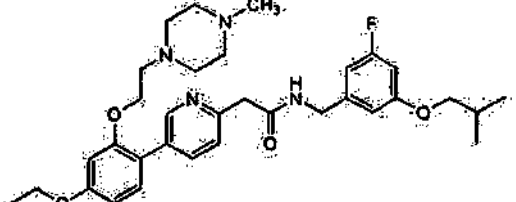
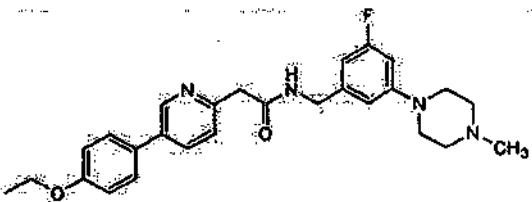
Compuesto Nº	KX Nº	Compuesto
17	1-320	
18	1-321	
19	1-322	
20	1-323	
21	1-324	
22	1-325	
23	1-326	

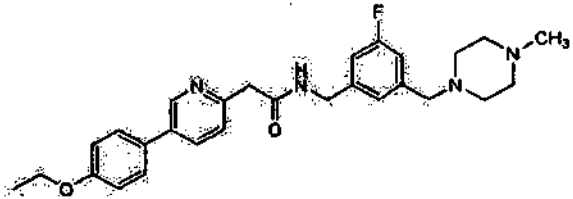
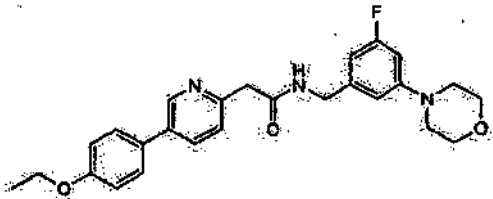
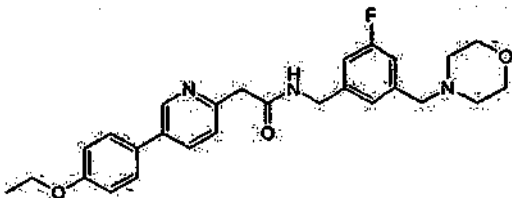
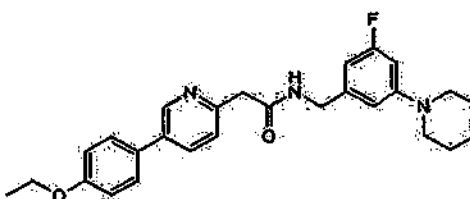
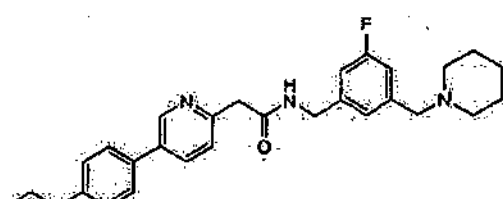
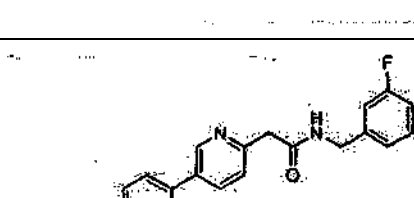
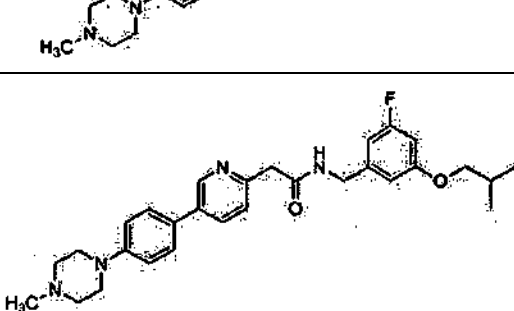
Compuesto N°	KX N°	Compuesto
24	1-327	
25	1-329	
26	1-357	
27	1-358	
28	2-359	
29	2-368	
30	2-380	
31	2-378	

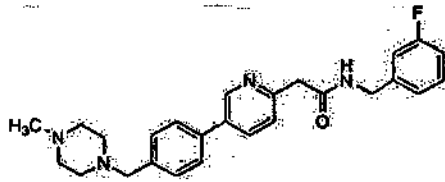
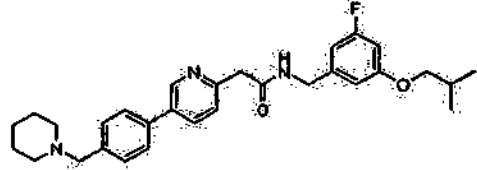
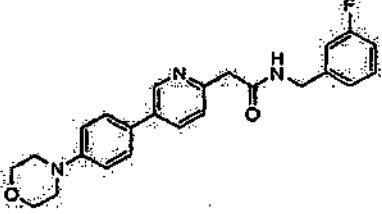
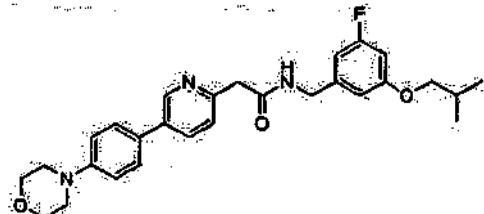
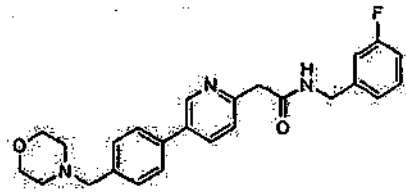
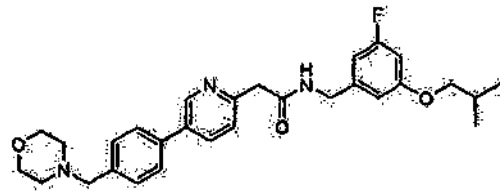
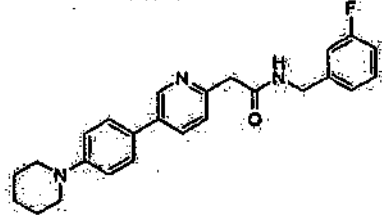
Compuesto N°	KX N°	Compuesto
32		
33	2-381	
34		
35		
36	2-375	
37	2-386	
38	2-377	

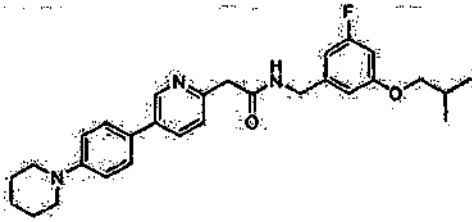
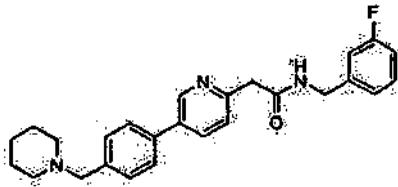
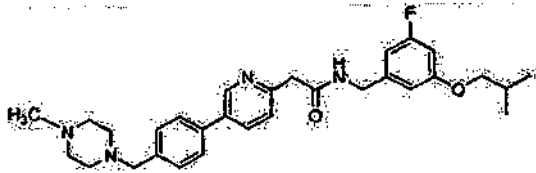
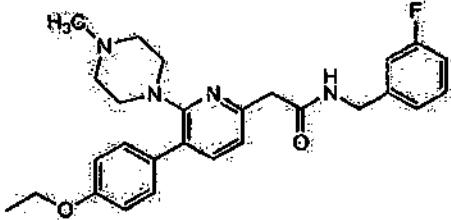
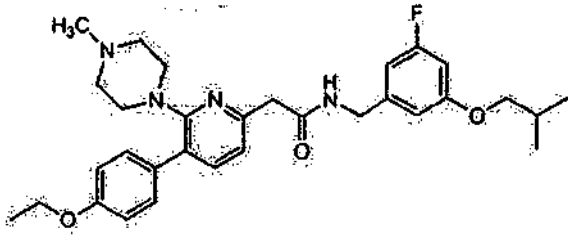
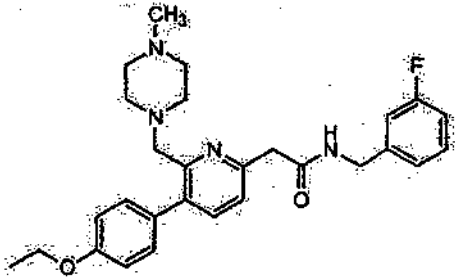
Compuesto N°	KX N°	Compuesto
46		
47		
48		
49		
50		
51		
52		

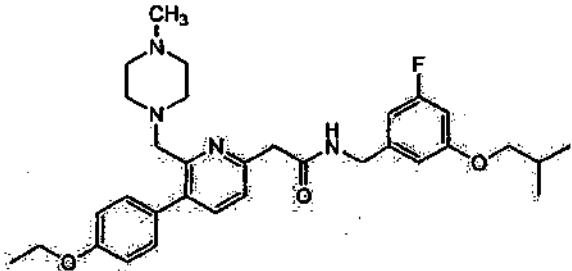
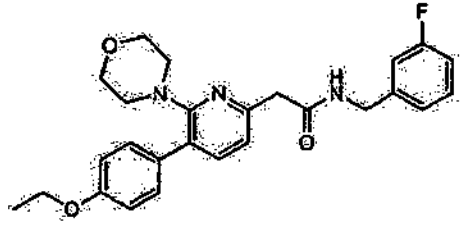
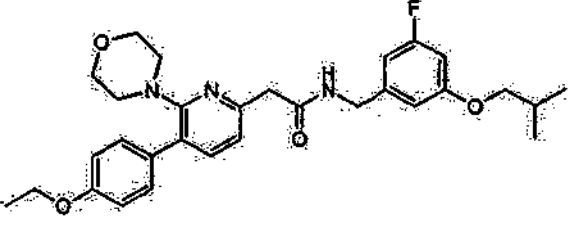
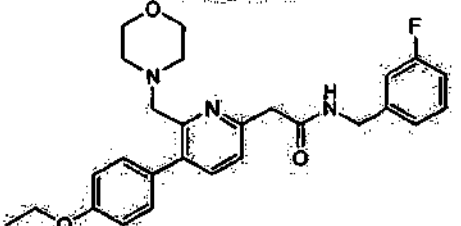
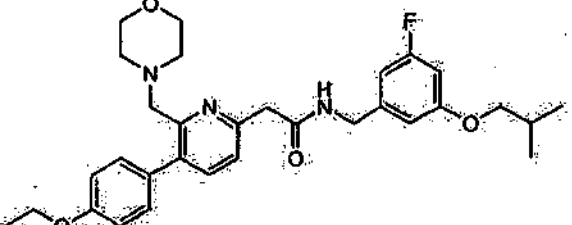
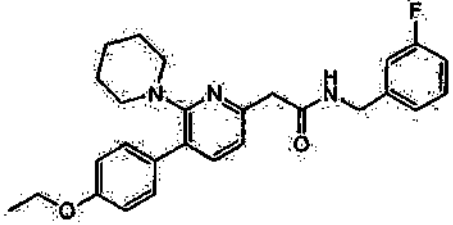
Compuesto N°	KX N°	Compuesto
53		
54	2-360	
55	2-369	
56		
57		
58		
59		

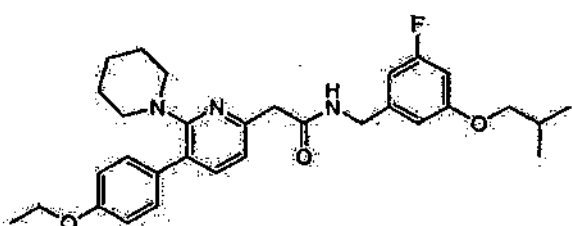
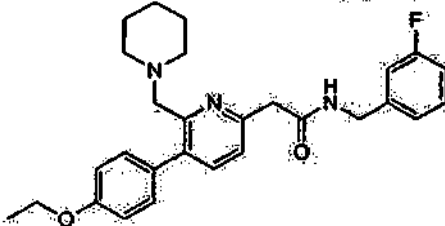
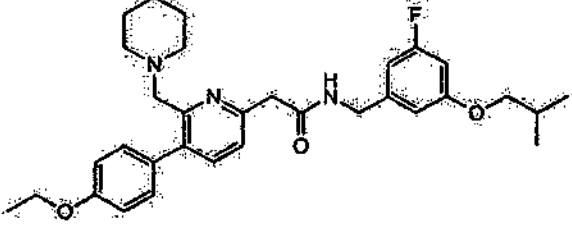
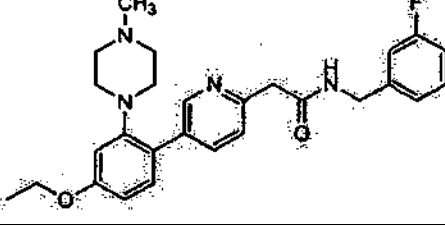
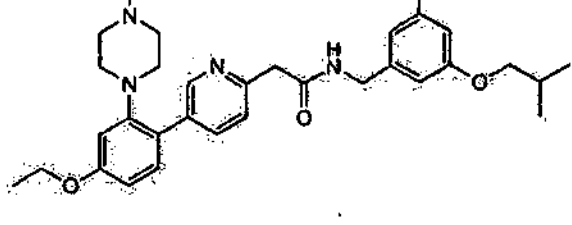
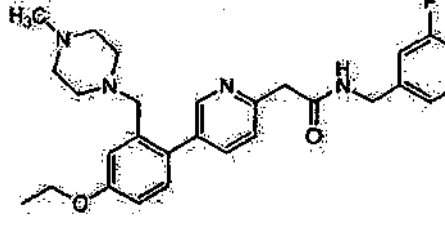
Compuesto N°	KX N°	Compuesto
60	2-389	
61		
62		
63		
64	2-384	
65		
66	2-388	

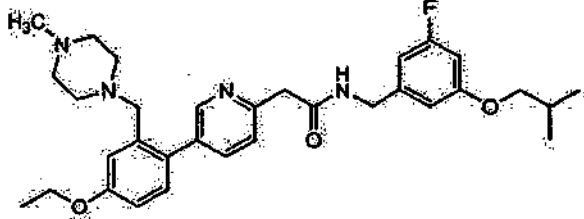
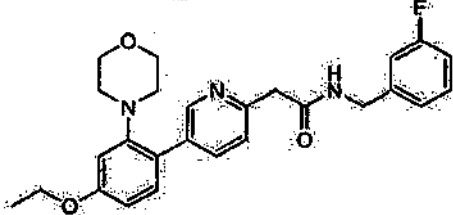
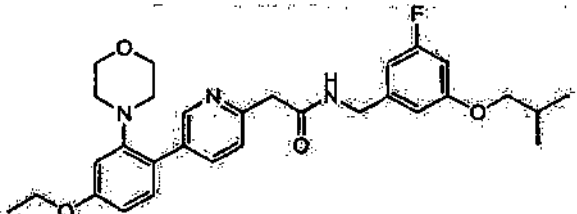
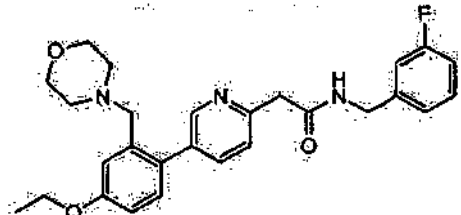
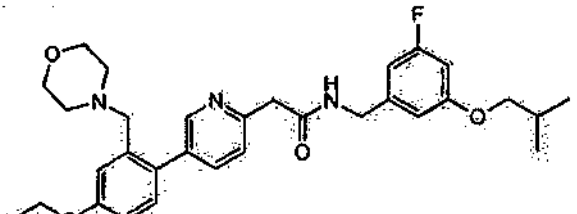
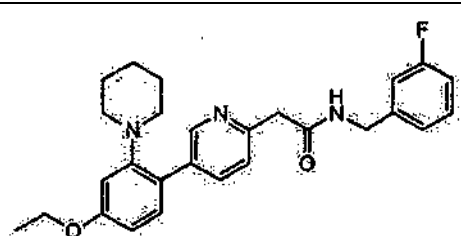
Compuesto Nº	KX Nº	Compuesto
67		
68	2-382	
69		
70	2-379	
71		
72	2-373	
73		

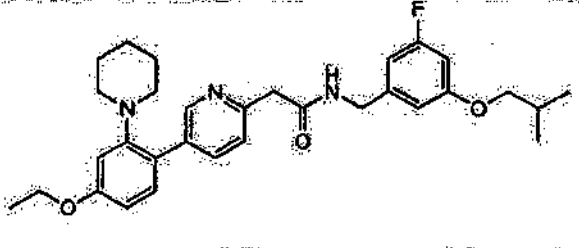
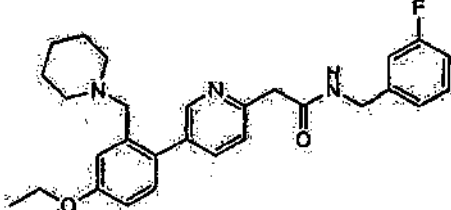
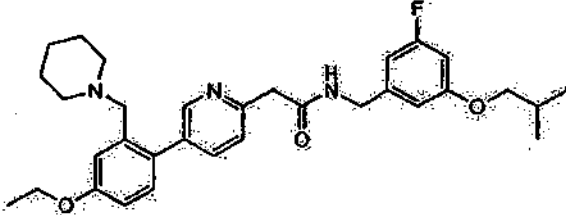
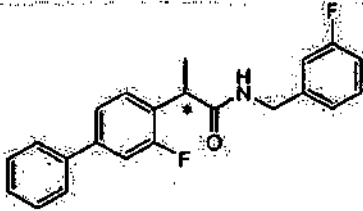
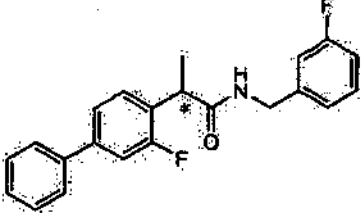
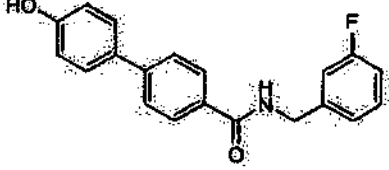
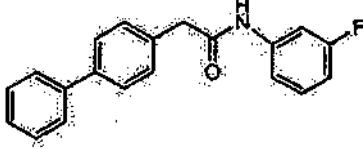
Compuesto N°	KX N°	Compuesto
74	2-376	
75	2-366	
76	2-361	
77	2-370	
78	2-362	
79	2-363	
80	2-372	

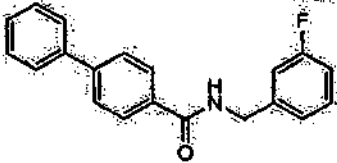
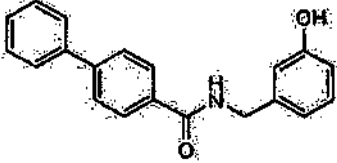
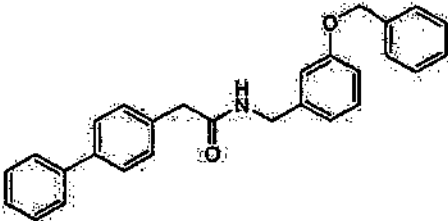
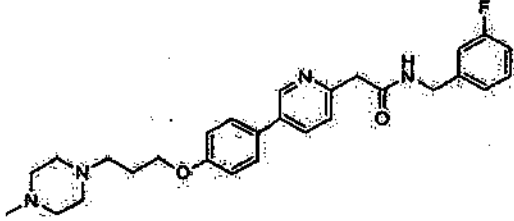
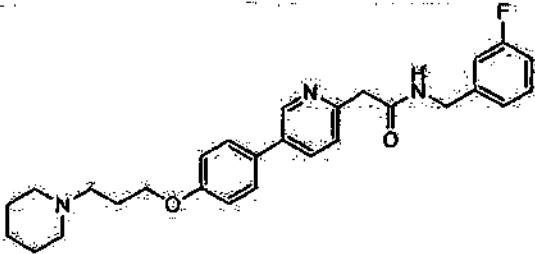
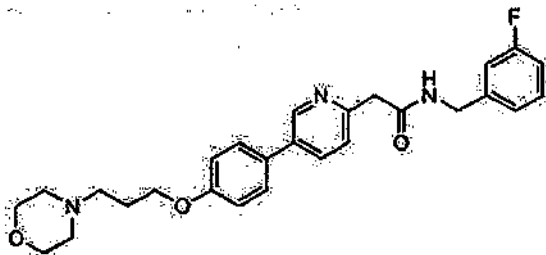
Compuesto N°	KX N°	Compuesto
81	2-371	
82	2-364	
83	2-385	
84		
85		
86		

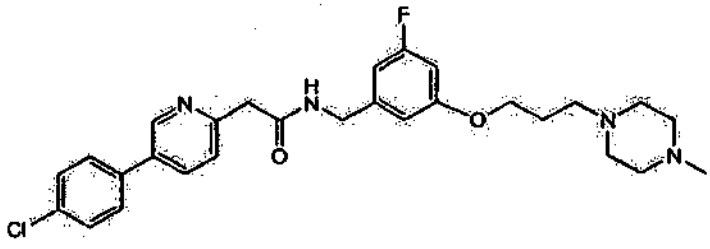
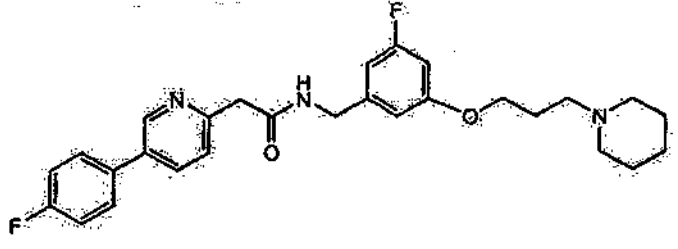
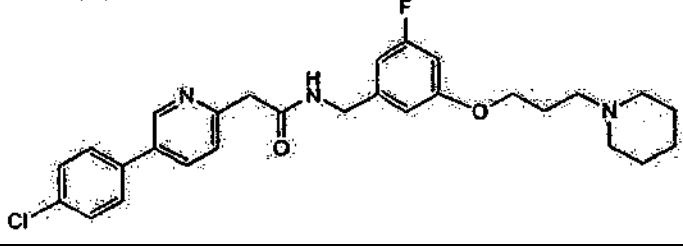
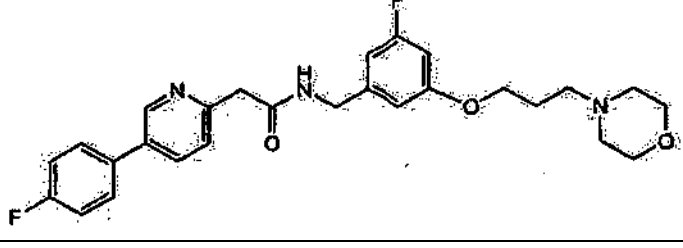
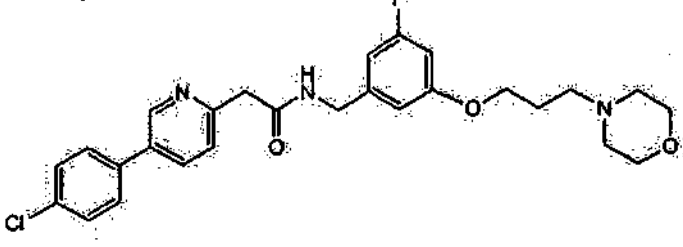
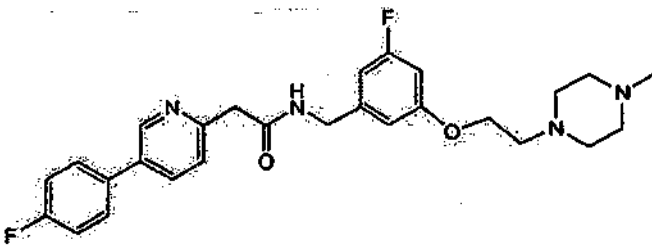
Compuesto N°	KX N°	Compuesto
87		
88		
89		
90		
91		
92		

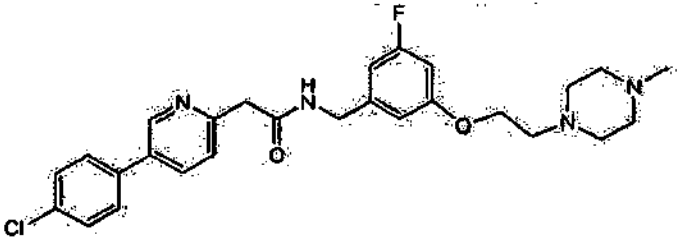
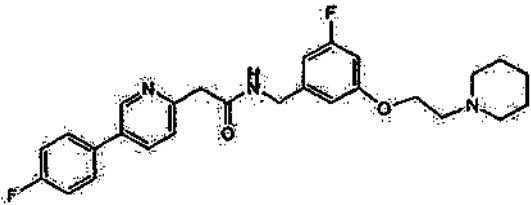
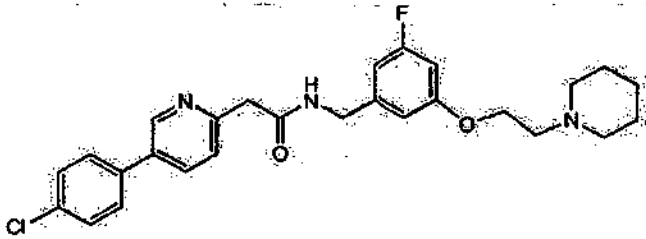
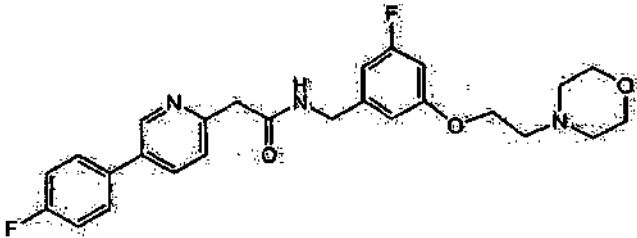
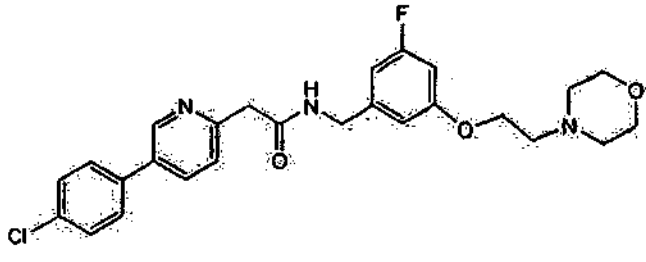
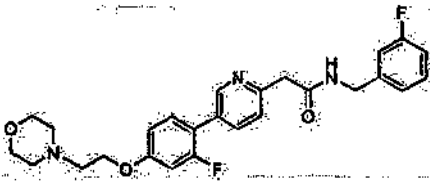
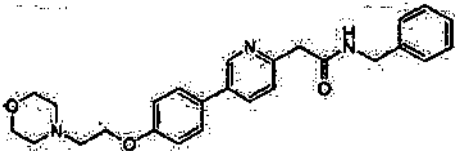
Compuesto N°	KX N°	Compuesto
93		
94		
95		
96		
97		
98		

Compuesto N°	KX N°	Compuesto
99		 <chem>CC1CCN(C)CC1Cc2cc(Cc3ccc(OCC)cc3)nc2CC(=O)NCCc4cc(F)c(OCC(C)C)cc4</chem>
100		 <chem>CCOC1=CC=C(Cc2cc(C3CCOCC3)nc2)C=C3C=CC=C3C(=O)NCCc4cc(F)ccc4</chem>
101		 <chem>CC1CCN(C)CC1Cc2cc(Cc3ccc(OCC)cc3)nc2CC(=O)NCCc4cc(F)c(OCC(C)C)cc4</chem>
102		 <chem>CCOC1=CC=C(Cc2cc(C3CCOCC3)nc2)C=C3C=CC=C3C(=O)NCCc4cc(F)ccc4</chem>
103		 <chem>CC1CCN(C)CC1Cc2cc(Cc3ccc(OCC)cc3)nc2CC(=O)NCCc4cc(F)c(OCC(C)C)cc4</chem>
104		 <chem>CCOC1=CC=C(Cc2cc(C3CCNCC3)nc2)C=C3C=CC=C3C(=O)NCCc4cc(F)ccc4</chem>

Compuesto Nº	KX Nº	Compuesto
105		
106		
107		
108A	1-072 (Centro quiral)	
108B	1-121 (Enantiómero opuesto de 108A)	
109	1-75	
110	1-62	

Compuesto N°	KX N°	Compuesto
111	1-64	
112	1-117	
113		
114	2-390	
115	2-374	
116	2-383	

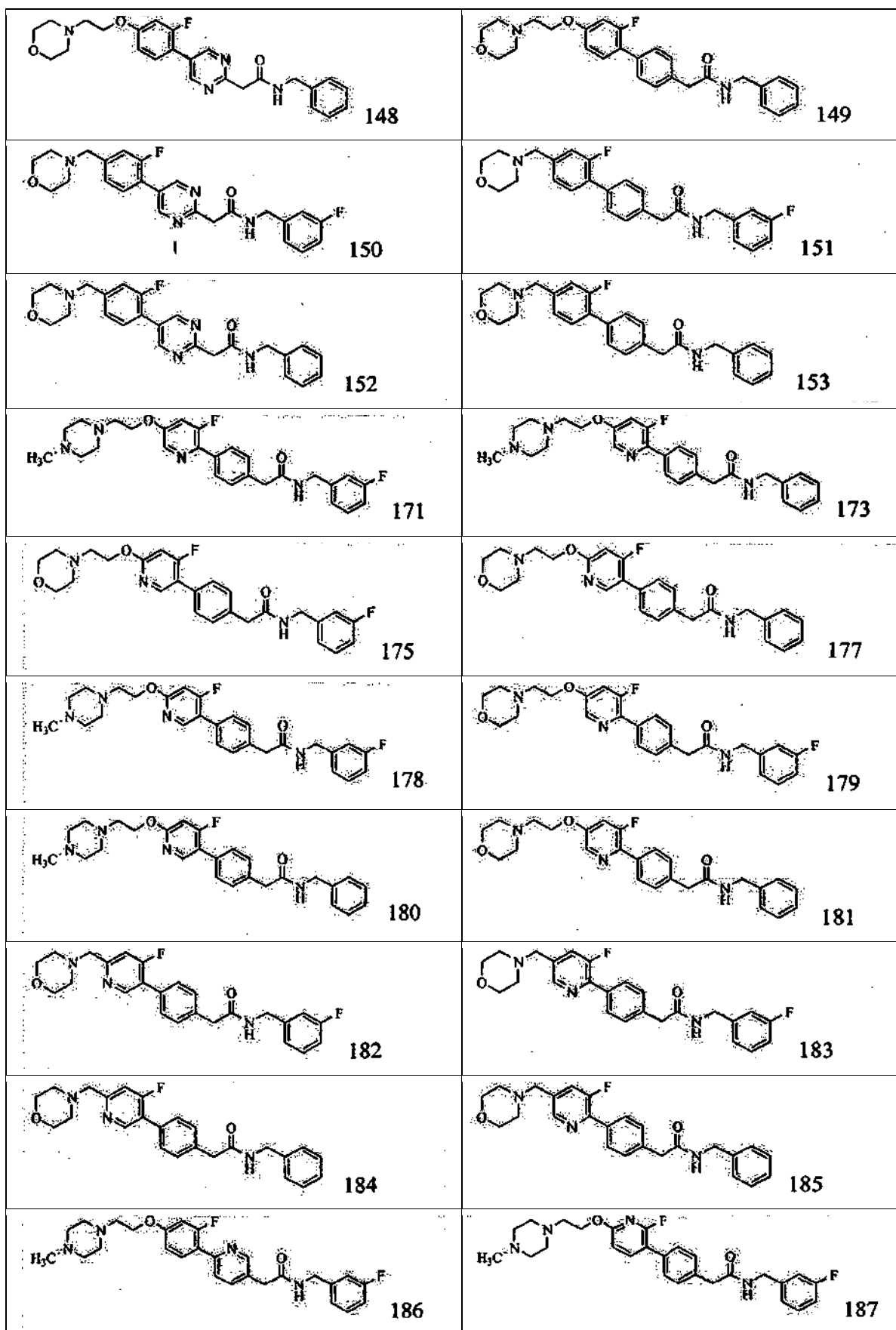
Compuesto Nº	KX Nº	Compuesto
122		 <chem>CCN1CCN(C1)CCOC2=CC=C(C=C2)C(=O)NCC3=CC=CC=C3N=C4C=CC=C4C5=CC=C(C=C5)Cl</chem>
123		 <chem>C1CCN(C1)CCOC2=CC=C(C=C2)C(=O)NCC3=CC=C(C=C3)F=N4C=CC=C4C5=CC=C(C=C5)F</chem>
124		 <chem>C1CCN(C1)CCOC2=CC=C(C=C2)C(=O)NCC3=CC=C(C=C3)F=N4C=CC=C4C5=CC=C(C=C5)Cl</chem>
125		 <chem>C1CCOC1CCOC2=CC=C(C=C2)C(=O)NCC3=CC=C(C=C3)F=N4C=CC=C4C5=CC=C(C=C5)F</chem>
126		 <chem>C1CCOC1CCOC2=CC=C(C=C2)C(=O)NCC3=CC=C(C=C3)F=N4C=CC=C4C5=CC=C(C=C5)Cl</chem>
127		 <chem>CCN1CCN(C1)CCOC2=CC=C(C=C2)C(=O)NCC3=CC=C(C=C3)F=N4C=CC=C4C5=CC=C(C=C5)F</chem>

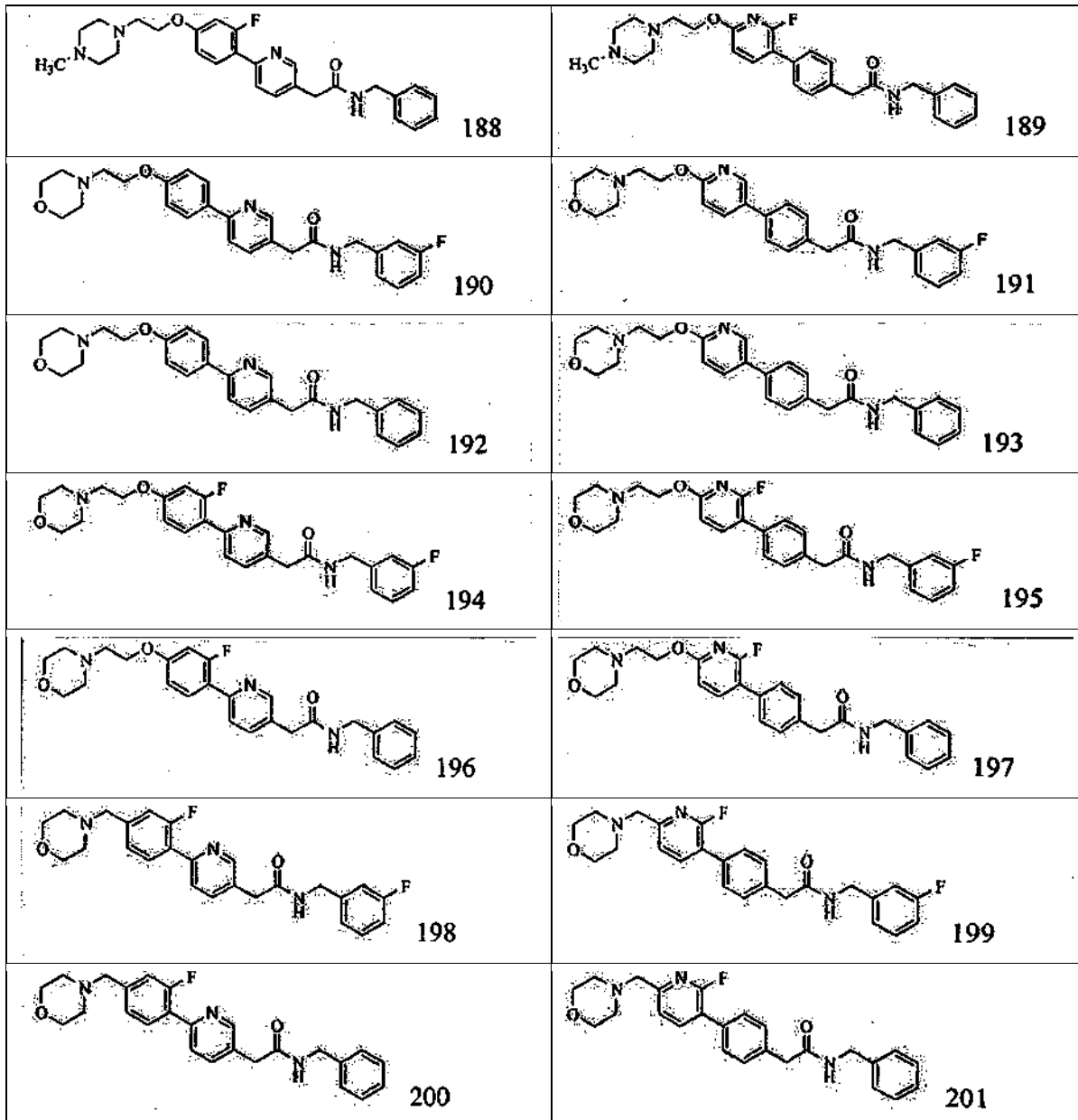
Compuesto Nº	KX Nº	Compuesto
128		
129		
130		
131		
132		
133	2-392	
134	2-391	

Compuesto Nº	KX Nº	Compuesto
135	329-N óxido	
136	2-393	
137	2-394	

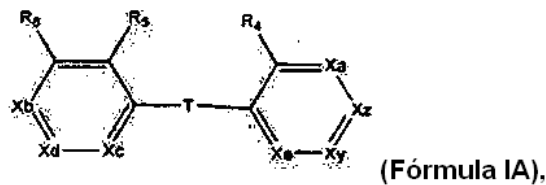
Otros Compuestos se muestran en la Tabla 2.

Tabla 2





Los compuestos de la invención incluyen compuestos de Fórmula IA, y sales, solvatos o hidratos de los mismos:



- 5 en la que: T está ausente (es decir, los anillos están conectados por un enlace);
 X_y es CY, N, o N-O;
- 10 X_z es CZ;
- Y se selecciona entre hidrógeno, hidroxilo, halógeno, alquilo (C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆) inferior, alcoxi C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆, O-alquil (C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆) inferior-arilo, y O-bencilo;

X_a es CR_a o N, o N-O;

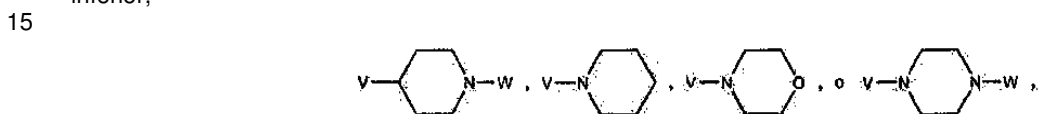
X_b es CR_b, N, o N-O;

5 X_c es CR_c o N, o N-O;

X_d es CR_d o N, o N-O;

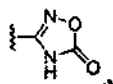
X_e es CR_e, N, o N-O;

10 R₈, R_b, R_c, R_d, R_e, R₄, R₅, y R₆ son, independientemente, hidrógeno, hidroxilo, halógeno, P, alquilo C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆, alcoxi C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆, O-alquil (C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆) inferior-arilo, O-bencilo, alquil C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆-OH, COOH, COO-alquilo (C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆) inferior, SO₂H, SO₂-alquilo (C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆) inferior,



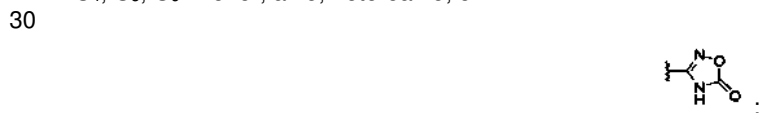
en la que W es H, o alquilo C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆, alquil C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆-arilo;

20 P es SO₃H, OSO₃H, PO₃H₂, OPO₃H₂, NH₂, NHR₁₉, NR₂₀R₂₁,

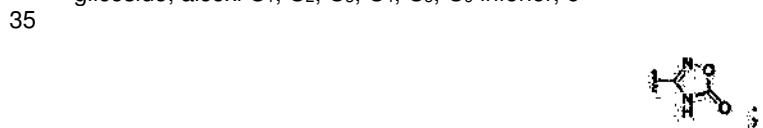


25 tetrazol, O-alquil (C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆) inferior-K, O-C(O)-alquil (C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆) inferior-L, NH-alquil (C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆) inferior-M, u O-aril-Q, en los que además alquilo (C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆) inferior es alquilo lineal o ramificado;

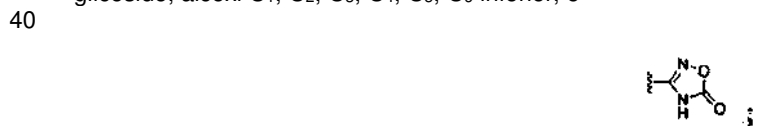
K es C(O)NH₂, COOH, SO₃H, OSO₃H, PO₃H₂, OPO₃H₂, NH₂, NHR₁₉, NR₁₉R₂₀, SO₂R₂₁, glicósido, alcoxi C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆ inferior, arilo, heteroarilo, o



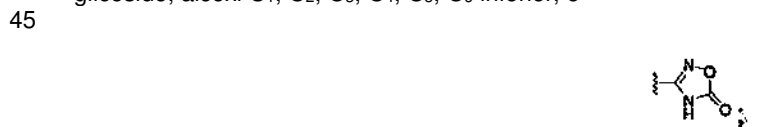
L es arilo, heteroarilo, OH, C(O)NH₂, COOH, SO₃H, OSO₃H, PO₃H₂, OPO₃H₂, NH₂, NHR₁₉, NR₁₉R₂₀, SO₂R₂₁, glicósido, alcoxi C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆ inferior, o



M es arilo, heteroarilo, OH, C(O)NH₂, COOH, SO₃H, OSO₃H, PO₃H₂, OPO₃H₂, NH₂, NHR₁₉, NR₁₉R₂₀, SO₂R₂₁, glicósido, alcoxi C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆ inferior, o



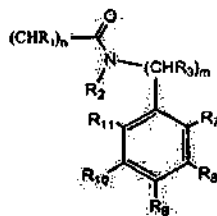
Q es arilo, heteroarilo, OH, C(O)NH₂, COOH, SO₃H, OSO₃H, PO₃H₂, OPO₃H₂, NH₂, NHR₁₉, NR₁₉R₂₀, SO₂R₂₁, glicósido, alcoxi C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆ inferior, o



R₁₉, R₂₀ y R₂₁ son independientemente alquilo C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆ o R₁₉ y R₂₀ tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo de cinco miembros;

V es un enlace, -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂-, -O-CH₂-, -OCH₂CH₂- u -OCH₂CH₂CH₂-; y

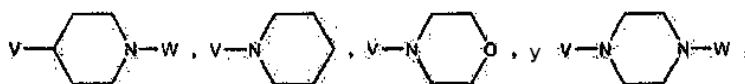
Z es



5

y R₇, R₈, R₉, R₁₀, y R₁₁ se seleccionan entre hidrógeno, hidroxilo, halógeno, alquilo C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆, alcoxi C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆, O-alquil (C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆) inferior-arilo, O-bencilo, alquil C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆-OH, alquil C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆-O-alquilo C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆,

10



donde W es H, o alquilo C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆, alquil C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆-arilo; y R₁ es H o alquilo C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ o C₆, R₂ y R₃ son cada uno H y n y m son cada uno 1;

15

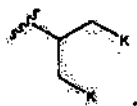
con la condición de que al menos uno de R_a, R_b, R_c, R_d, R_e, R₄, R₅, y R₆ es P.

En una realización de la invención, al menos uno de X_a, X_b, X_c, X_d, X_e, X_y y X_z es N. En otra realización, al menos dos de X_a, X_b, X_c, X_d, X_e, X_y y X_z son N. En otra realización, al menos uno de X_a y X_y es N. Por ejemplo, ambos X_a y X_y son N. En otra realización, X_a, X_b, X_c, X_d, y X_e no son ninguno N o N-O. En otra realización, X_c, X_d, y X_e no son ninguno N o N-O.

20

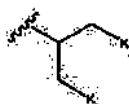
En una realización, X_b es CR_b. En otra realización, R_b es P. Por ejemplo, en una realización, P es O-alquil (C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆) inferior-K. En una realización, alquilo (C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆) inferior es CH₂CH₂CH₂. En una realización, alquilo (C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆) inferior es alquilo ramificado. Por ejemplo, alquilo ramificado es

25



30

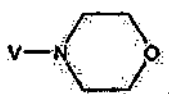
En otra realización, K, L, M, o Q, si está presente, es alcoxi C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ o C₆ inferior. Por ejemplo, K es metoxi. En una realización, alquilo ramificado es



35

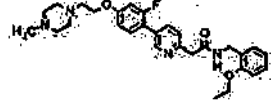
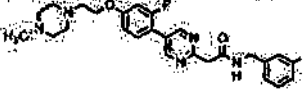
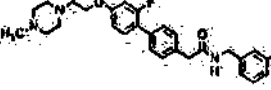



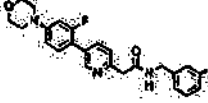
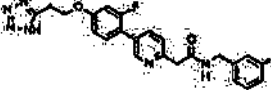
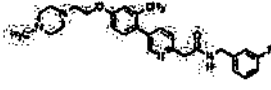
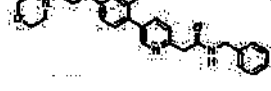
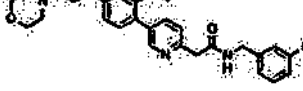
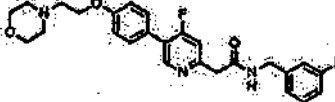
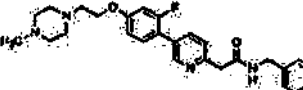
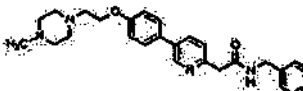
y K es metoxi. En otra realización, K, L, M, o Q, si está presente, es COOH. Por ejemplo, en una realización, K es COOH. En otra realización, K, L, M, o Q, si está presente, es arilo o heteroarilo. Por ejemplo, heteroarilo es tetrazol.

En una realización, R_b es



40

En otra realización, R_b es

Compuesto N°	Estructura
255	
256	
257	
258	
259	
260	
261	
262	
263	
264	
265	
266	
267	
268	

Compuesto N°	Estructura
269	
270	
271	
272	
273	
274	

La invención se refiere a un solvato de un compuesto de acuerdo con una de las Fórmulas I, IA, II, III, IV, V, VI o VII. La invención también se refiere a un hidrato de un compuesto de acuerdo con una de las Fórmulas I, IA, II, III, IV, V, VI o VII.

5 La invención también se refiere a una sal de adición de ácido de un compuesto de acuerdo con una de las Fórmulas I, IA, II, III, IV, V, VI o VII. Por ejemplo, una sal clorhidrato por ejemplo, una sal de diclorhidrato.

10 La invención también se refiere a una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de una de las Fórmulas I, IA, II, III, IV, V, VI o VII.

La invención incluye composiciones que comprenden un compuesto de acuerdo con una de las Fórmulas I, IA, II, III, IV, V, VI o VII y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

15 Algunos compuestos de la invención son inhibidores de quinasa no competitivos con ATP.

20 La invención también desvela la prevención o el tratamiento un trastorno de proliferación celular por administración de una composición farmacéutica que incluye un compuesto de acuerdo con las Fórmulas IA, o una sal, solvato o hidrato del mismo, y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable a un sujeto con necesidad de la misma. La invención también incluye el uso de un compuesto de Fórmula IA en la preparación de un medicamento para prevenir o tratar un trastorno de proliferación celular.

25 Por ejemplo, el trastorno de proliferación celular es precáncer o cáncer. El trastorno de proliferación celular tratado o prevenido por los compuestos de la invención de Fórmula IA puede ser un cáncer, tal como, por ejemplo, cáncer de colon o cáncer de pulmón.

El trastorno de proliferación celular tratado o prevenido por los compuestos de Fórmula IA puede ser un trastorno hiperproliferativo.

El trastorno de proliferación celular tratado o prevenido por los compuestos de Fórmula IA puede ser psoriasis.

Por ejemplo, el tratamiento o la prevención del trastorno proliferativo se puede producir a través de la inhibición de una tirosina quinasa. Por ejemplo, la tirosina quinasa puede ser una quinasa Src o una quinasa de adhesión focal (FAK).

La invención desvela el tratamiento o la prevención de una enfermedad o trastorno que se modula mediante la inhibición de quinasa, por administración de una composición farmacéutica que incluye un compuesto de acuerdo con la Fórmula I o IA o una de las Fórmulas II, III, IV, V, VI o VII, o una sal, solvato o hidrato del mismo, y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable. Por ejemplo, la enfermedad o trastorno que se modula mediante la inhibición del tirosina quinasa es cáncer, precáncer, un trastorno hiperproliferativo, o una infección microbiana, y el compuesto es un compuesto de acuerdo con la Fórmula IA.

La composición farmacéutica de la invención puede modular una ruta de quinasas. Por ejemplo, la ruta de quinasas es una ruta de quinasas Src, o una ruta de quinasas de adhesión focal.

La composición farmacéutica de la invención puede modular una quinasa directamente. Por ejemplo, la quinasa es quinasa Src, o quinasa de adhesión focal.

Ciertas composiciones farmacéuticas de la invención son inhibidores de quinasa no competitivos con ATP.

Por ejemplo, los compuestos de Fórmula IA son útiles para tratar o prevenir una infección microbiana, tal como una infección bacteriana, fúngica, parasitaria o viral. La invención también incluye el uso de un compuesto de Fórmula IA en la preparación de un medicamento para prevenir o tratar una infección microbiana.

Ciertas composiciones farmacéuticas de la invención incluyen un compuesto seleccionado entre el Compuesto 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, y 137. Por ejemplo, la composición farmacéutica incluye el Compuesto 33, 38, 40, 76, 133, 134, 136 o 137.

Ciertas composiciones farmacéuticas de la invención incluyen un compuesto seleccionado entre el Compuesto 138, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 148, 149, 150, 151, 152, 153, 171, 173, 175, 177, 178, 179, 180, 181, 182, 183, 184, 185, 186, 187, 188, 189, 190, 191, 192, 193, 194, 195, 196, 197, 198, 199, 200 o 201. Por ejemplo, la composición farmacéutica incluye el Compuesto 146 o 147.

Ciertas composiciones farmacéuticas de la invención incluyen un compuesto seleccionado entre los Compuestos 248-274. Por ejemplo, el compuesto de la invención es el Compuesto 248, 249, 250, 251, 252, 253, 254, 255, 256, 257, 258, 259, 260, 261, 262, 263, 264, 265, 266, 267, 268, 269, 270, 271, 272, 273, o 274.

Un compuesto de la invención se puede usar como agente farmacéutico. Por ejemplo, un compuesto de Fórmula IA se usa como agente antiproliferativo, para el tratamiento de seres humanos y/o animales, tal como para el tratamiento de seres humanos y/o otros mamíferos. Los compuestos se pueden usar, sin limitación, por ejemplo, como agentes anticancerígenos, antiangiogénicos, antimicrobianos, antibacterianos, antifúngicos, antiparasitarios y/o antivirales. Además, los compuestos se pueden usar para otros trastornos relacionados con proliferación celular tales como retinopatía diabética, degeneración muscular y psoriasis. Los agentes anticancerígenos incluyen agentes antimetastásicos.

El compuesto de la invención que se usa como agente farmacéutico se puede seleccionar entre los Compuestos 1-136 y 137. Por ejemplo, el compuesto de la invención que se usa como agente farmacéutico es el Compuesto 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, o 137. Por ejemplo, el compuesto de la invención que se usa como agente farmacéutico se selecciona entre los Compuestos 33, 38, 40, 76, 133, 134, 136 y 137.

Ciertos agentes farmacéuticos incluyen un compuesto seleccionado entre el compuesto 138, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 148, 149, 150, 151, 152, 153, 171, 173, 175, 177, 178, 179, 180, 181, 182, 183, 184, 185, 186, 187, 188, 189, 190, 191, 192, 193, 194, 195, 196, 197, 198, 199, 200 o 201. Por ejemplo, el compuesto de la invención que se usa como agente farmacéutico se selecciona entre los Compuestos 146 y 147.

Ciertos agentes farmacéuticos incluyen un compuesto seleccionado entre los Compuestos 248, 249, 250, 251, 252, 253, 254, 255, 256, 257, 258, 259, 260, 261, 262, 263, 264, 265, 266, 267, 268, 269, 270, 271, 272, 273, o 274.

- 5 En un aspecto de la invención, un compuesto de la invención, por ejemplo, un compuesto de Fórmula IA, se usa para tratar o prevenir un trastorno de proliferación celular en un sujeto. En un aspecto de la realización, el trastorno de proliferación celular es precáncer o cáncer. En otro aspecto de la realización, el trastorno de proliferación celular es un trastorno hiperproliferativo. En otra realización, la prevención o el tratamiento del trastorno de proliferación celular, cáncer o trastorno hiperproliferativo se produce a través de la inhibición de una quinasa. En otra realización, la prevención o el tratamiento del trastorno de proliferación celular, cáncer o trastorno hiperproliferativo se produce a través de la inhibición de una tirosina quinasa. En otra realización, la prevención o el tratamiento del trastorno de proliferación celular, cáncer o trastorno hiperproliferativo se produce a través de la inhibición de quinasa Src o quinasa de adhesión focal (FAK). En otra realización, el sujeto es un mamífero. En una realización, el sujeto es un ser humano.
- 10
- 15 La invención desvela un método de protección frente a, o de tratamiento de, pérdida de audición en un sujeto que comprende administrar un compuesto que tiene las Fórmulas I, IA, II, III, IV, V, VI o VII. La invención también incluye el uso de un compuesto de la invención en la preparación de un medicamento para proteger frente a, o tratar, pérdida de audición.
- 20 En una realización, el compuesto inhibe uno o más componentes de una cascada de señalización de quinastas. En una realización, el compuesto es un inhibidor alostérico. En una realización, el compuesto es un inhibidor de sustrato peptídico. En una realización, el compuesto no inhibe la unión de ATP a la proteína quinasa. En una realización, el compuesto inhibe una proteína quinasa de la familia Src. En una realización, la proteína quinasa de la familia Src es la tirosina quinasa pp60^{c-src}.
- 25 En una realización, la administración del compuesto se lleva a cabo por vía oral, parenteral, subcutánea, intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, por instilación intranasal, por instilación intracavitaria o intravesical, por vía tópica, por ejemplo, por administración de gotas en el oído, por vía intraarterial, intralesional, mediante una bomba de dosificación, o por aplicación a las membranas mucosas. En otra realización, el compuesto se administra con un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 30 En una realización, el compuesto se administra antes del inicio de la pérdida de audición. En otra realización, el compuesto se administra después del inicio de la pérdida de audición.
- 35 En una realización, el compuesto se administra en combinación con un fármaco que causa pérdida de audición, por ejemplo, cis platino o un antibiótico aminoglucósido. En otra realización, el compuesto se administra en combinación con un fármaco que se dirige a células ciliadas.
- 40 En una realización, al menos uno de X_a, X_b, X_c, X_d, X_e, X_y y X_z es N. En otra realización, al menos uno de R₇, R₈, R₉, R₁₀ y R₁₁ es halógeno, alquilo C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆, u O-bencilo. En una realización, el compuesto es el Compuesto 25 (KX1-329).
- 45 Otro aspecto desvelado por la invención incluye la protección frente a, o el tratamiento de, osteoporosis en un sujeto que comprende administrar un compuesto que tiene una de las Fórmulas I, IA, II, III, IV, V, VI y VII. La invención también incluye el uso de un compuesto de la invención en la preparación de un medicamento para prevenir o tratar osteoporosis.
- 50 En una realización, el compuesto inhibe uno o más componentes de una cascada de señalización de quinastas. En otra realización, el compuesto es un inhibidor alostérico. En una realización, el compuesto es un inhibidor de sustrato peptídico. En una realización, el compuesto inhibe una proteína quinasa de la familia Src. Por ejemplo, la proteína quinasa de la familia Src es la tirosina quinasa pp60^{c-src}.
- 55 En una realización, al menos uno de X_a, X_b, X_c, X_d, X_e, X_y y X_z es N. En una realización, al menos uno de R₇, R₈, R₉, R₁₀ y R₁₁ es halógeno, alquilo C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆, u O-bencilo. En una realización, el compuesto es el Compuesto 25 (KX1-329), el Compuesto 38 (KX2-377), el Compuesto 76 (KX2-361), el Compuesto 133 (KX2-392), el Compuesto 134 (KX2-391), o el Compuesto 137 (KX2-394).
- 60 En una realización, la administración del compuesto se lleva a cabo por vía oral, parenteral, subcutánea, intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, por instilación intranasal, por instilación intracavitaria o intravesical, por vía tópica, intraarterial, intralesional, mediante una bomba de dosificación, o por aplicación a las membranas mucosas. En una realización, el compuesto se administra con un vehículo farmacéuticamente aceptable. En una realización, el compuesto se administra antes del inicio de la osteoporosis. En otra realización, el compuesto se administra después del inicio de la osteoporosis.
- 65 Otro aspecto desvelado por la invención incluye un método de protección frente a, o de tratamiento de, enfermedades oftálmicas, por ejemplo, degeneración macular, retinopatía, edema macular, etc. en un sujeto que

comprende administrar un compuesto que tiene una de las Fórmulas I, IA, II, III, IV, V, VI y VII. La invención también incluye el uso de un compuesto de la invención en la preparación de un medicamento para prevenir o tratar enfermedades oftálmicas.

5 En una realización, el compuesto inhibe uno o más componentes de una cascada de señalización de quinasas. En otra realización, el compuesto es un inhibidor alostérico. En una realización, el compuesto es un inhibidor de sustrato peptídico. En una realización, el compuesto inhibe una proteína quinasa de la familia Src. Por ejemplo, la proteína quinasa de la familia Src es la tirosina quinasa pp60^{c-src}. En otra realización, el compuesto inhibe uno o más componentes de la ruta de VEGF.

10 En una realización, la administración del compuesto se lleva a cabo por vía oral, parenteral, subcutánea, intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, por instilación intranasal, por instilación intracavitaria o intravesical, por vía tópica (por ejemplo, por administración de gotas en el oído), por vía intraarterial, intralesional, mediante una bomba de dosificación, o por aplicación a las membranas mucosas. En una realización, el compuesto se administra con un vehículo farmacéuticamente aceptable. En una realización, el compuesto se administra antes del inicio de la enfermedad oftálmica. En otra realización, el compuesto se administra después del inicio de la enfermedad oftálmica.

15 Otro aspecto desvelado por la invención incluye un método de protección frente a, o de tratamiento de, diabetes en un sujeto que comprende administrar un compuesto que tiene una de las Fórmulas I, IA, II, III, IV, V, VI y VII. La invención también incluye el uso de un compuesto de la invención en la preparación de un medicamento para proteger frente a, o tratar, diabetes.

20 En una realización, el compuesto inhibe uno o más componentes de una cascada de señalización de quinasas. En otra realización, el compuesto es un inhibidor alostérico. En una realización, el compuesto es un inhibidor de sustrato peptídico. En una realización, el compuesto inhibe una proteína quinasa de la familia Src. Por ejemplo, la proteína quinasa de la familia Src es la tirosina quinasa pp60^{c-src}.

25 En una realización, la administración del compuesto se lleva a cabo por vía oral, parenteral, subcutánea, intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, por instilación intranasal, por instilación intracavitaria o intravesical, por vía tópica, intraarterial, intralesional, mediante una bomba de dosificación, o por aplicación a las membranas mucosas. En una realización, el compuesto se administra con un vehículo farmacéuticamente aceptable. En una realización, el compuesto se administra antes del inicio de la diabetes. En otra realización, el compuesto se administra después del inicio de la enfermedad.

30 Otro aspecto desvelado por la invención incluye un método de protección frente a, o de tratamiento de, obesidad en un sujeto que comprende administrar un compuesto que tiene una de las Fórmulas I, IA, II, III, IV, V, VI y VII. La invención también incluye el uso de un compuesto de la invención en la preparación de un medicamento para proteger frente a, o tratar, obesidad.

35 En una realización, el compuesto inhibe uno o más componentes de una cascada de señalización de quinasas. En otra realización, el compuesto es un inhibidor alostérico. En una realización, el compuesto es un inhibidor de sustrato peptídico. En una realización, el compuesto inhibe una proteína quinasa de la familia Src. Por ejemplo, la proteína quinasa de la familia Src es la tirosina quinasa pp60^{c-src}.

40 En una realización, la administración del compuesto se lleva a cabo por vía oral, parenteral, subcutánea, intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, por instilación intranasal, por instilación intracavitaria o intravesical, por vía tópica, intraarterial, intralesional, mediante una bomba de dosificación, o por aplicación a las membranas mucosas. En una realización, el compuesto se administra con un vehículo farmacéuticamente aceptable. En una realización, el compuesto se administra antes de que el sujeto sea obeso. En otra realización, el compuesto se administra después de que el sujeto sea obeso.

45 Otro aspecto desvelado por la invención incluye un método de protección frente a, o de tratamiento de, apoplejía en un sujeto que comprende administrar un compuesto que tiene una de las Fórmulas I, IA, II, III, IV, V, VI y VII. La invención también incluye el uso de un compuesto de la invención en la preparación de un medicamento para proteger frente a, o tratar, apoplejía.

50 En una realización, el compuesto inhibe uno o más componentes de una cascada de señalización de quinasas. En otra realización, el compuesto es un inhibidor alostérico. En una realización, el compuesto es un inhibidor de sustrato peptídico. En una realización, el compuesto inhibe una proteína quinasa de la familia Src. Por ejemplo, la proteína quinasa de la familia Src es la tirosina quinasa pp60^{c-src}.

55 En una realización, la administración del compuesto se lleva a cabo por vía oral, parenteral, subcutánea, intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, por instilación intranasal, por instilación intracavitaria o intravesical, por vía tópica, intraarterial, intralesional, mediante una bomba de dosificación, o por aplicación a las membranas mucosas. En una realización, el compuesto se administra con un vehículo farmacéuticamente aceptable. En una

realización, el compuesto se administra antes de que se produzca la apoplejía. En otra realización, el compuesto se administra después de que se produzca la apoplejía.

5 Otro aspecto desvelado por la invención incluye un método de protección frente a, o de tratamiento de, artrosclerosis en un sujeto que comprende administrar un compuesto que tiene una de las Fórmulas I, IA, II, III, IV, V, VI y VII. La invención también incluye el uso de un compuesto de la invención en la preparación de un medicamento para proteger frente a, o tratar, artrosclerosis.

10 En una realización, el compuesto inhibe uno o más componentes de una cascada de señalización de quinasas. En otra realización, el compuesto es un inhibidor alostérico. En una realización, el compuesto es un inhibidor de sustrato peptídico. En una realización, el compuesto inhibe una proteína quinasa de la familia Src. Por ejemplo, la proteína quinasa de la familia Src es la tirosina quinasa pp60^{c-src}.

15 En una realización, la administración del compuesto se lleva a cabo por vía oral, parenteral, subcutánea, intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, por instilación intranasal, por instilación intracavitaria o intravesical, por vía tópica, intraarterial, intralesional, mediante una bomba de dosificación, o por aplicación a las membranas mucosas. En una realización, el compuesto se administra con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

20 Otro aspecto desvelado por la invención incluye un método de regulación de la actividad del sistema inmune en un sujeto que comprende administrar un compuesto que tiene una de las Fórmulas I, IA, II, III, IV, V, VI y VII. La invención también incluye el uso de un compuesto de la invención en la preparación de un medicamento para regular la actividad del sistema inmune.

25 En una realización, el compuesto inhibe uno o más componentes de una cascada de señalización de quinasas. En otra realización, el compuesto es un inhibidor alostérico. En una realización, el compuesto es un inhibidor de sustrato peptídico. En una realización, el compuesto inhibe una proteína quinasa de la familia Src. Por ejemplo, la proteína quinasa de la familia Src es la tirosina quinasa pp60^{c-src}.

30 En una realización, la administración del compuesto se lleva a cabo por vía oral, parenteral, subcutánea, intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, por instilación intranasal, por instilación intracavitaria o intravesical, por vía tópica, intraarterial, intralesional, mediante una bomba de dosificación, o por aplicación a las membranas mucosas. En una realización, el compuesto se administra con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

35 Otro aspecto desvelado por la invención incluye la protección frente a, o el tratamiento de, hepatitis B en un sujeto que comprende administrar un compuesto que tiene una de las Fórmulas IA. La invención también incluye el uso de un compuesto de la invención en la preparación de un medicamento para proteger frente a, o tratar, hepatitis B.

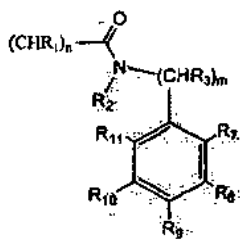
40 En una realización, el compuesto inhibe uno o más componentes de una cascada de señalización de quinasas. En otra realización, el compuesto es un inhibidor alostérico. En una realización, el compuesto es un inhibidor de sustrato peptídico. En una realización, el compuesto inhibe una proteína quinasa de la familia Src. Por ejemplo, la proteína quinasa de la familia Src es la tirosina quinasa pp60^{c-src}.

45 En una realización, la administración del compuesto se lleva a cabo por vía oral, parenteral, subcutánea, intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, por instilación intranasal, por instilación intracavitaria o intravesical, por vía tópica, intraarterial, intralesional, mediante una bomba de dosificación, o por aplicación a las membranas mucosas. En una realización, el compuesto se administra con un vehículo farmacéuticamente aceptable. En una realización, el compuesto se administra antes de que el sujeto haya contraído en la hepatitis B. En otra realización, el compuesto se administra después de que el sujeto haya contraído la hepatitis B.

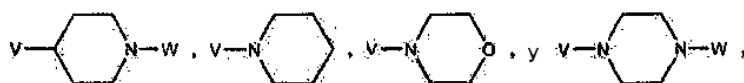
50 Otro aspecto desvelado por la invención es un método de prevención o tratamiento de un trastorno de proliferación celular que comprende administrar a un sujeto con necesidad del mismo un compuesto que tiene la Fórmula IA. En una realización, el compuesto inhibe uno o más componentes de una cascada de señalización de proteínas quinasas. En otra realización, el compuesto es un inhibidor alostérico. En otra realización, el compuesto es un inhibidor de sustrato peptídico. En otra realización, el compuesto no inhibe la unión de ATP a una proteína quinasa.

55 En una realización, el compuesto inhibe una proteína quinasa de la familia Src. En otra realización, la proteína quinasa de la familia Src es la tirosina quinasa pp60^{c-src}.

60 En una realización, al menos uno de X_a, X_b, X_c, X_d, X_e, X_y y X_z es N. En otra realización, X_z es CZ, en el que además Z es



5 y R₇, R₈, R₉, R₁₀, y R₁₁ se seleccionan entre hidrógeno, hidroxilo, halógeno, alquilo C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆, alcoxi C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆, O-alquil (C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆) inferior-arilo, O-bencilo, alquil C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆-OH, alquil C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆-O-alquilo C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆,



10 donde W es H, o alquilo C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆, alquil C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆-arilo. En una realización, al menos uno de R₇, R₈, R₉, R₁₀, y R₁₁ es halógeno, alcoxi C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆, u O-bencilo. En otra realización, m y n son cada uno 1 y R₂ y R₃ son cada uno H. En una realización, R₄ y R₆ son cada uno H. En una realización de la invención, un compuesto se selecciona entre 248, 249, 250, 251, 252, 253, 254, 255, 256, 257, 258, 259, 260, 261, 262, 263, 264, 265, 266, 267, 268, 269, 270, 271, 272, 273, o 274.

15 La invención también se refiere al tratamiento o la prevención de cáncer o un trastorno proliferativo en un sujeto, que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula IA. Por ejemplo, el compuesto de la invención puede ser un inhibidor de quinasa. El compuesto de la invención puede ser un inhibidor de quinasa no competitivo con ATP. El compuesto de la invención puede inhibir una quinasa directamente, o puede afectar la ruta de quinasa.

20 En ciertas realizaciones, el trastorno de proliferación celular incluye cualquier tipo de cáncer incluyendo tumores sólidos y tumores no sólidos. En realizaciones específicas, los tumores sólidos se seleccionan entre tumores del SNC (sistema nervioso central), cáncer de hígado, carcinoma colorrectal, cáncer de mama, cáncer gástrico, cáncer pancreático, carcinoma de vejiga, carcinoma de cuello del útero, tumores de cabeza y cuello, cáncer vulvar y neoplasias dermatológicas que incluyen melanoma, carcinoma de células escamosas y carcinomas de células basales. En otra realización, los tumores no sólidos incluyen trastornos linfoproliferativos que incluyen leucemias y linfomas. En otras realizaciones el trastorno es una enfermedad metastásica.

30 Los compuestos de la presente invención presentan una amplia actividad frente a tumores sólidos, como se indica a continuación en la Tabla 4.

Tabla 4.

Línea celular tumoral humana	KXO1 IC₅₀ (nM)	Dasatinib IC₅₀ (nM)
HT29 (Colon)	25	20
SKOV-3 (Ovario)	9,8	3,2
PC3-MM2 (Próstata)	8,9	8,9
L3.6pl (Páncreas)	25 (n = 3)	3,9
MDA231 (Mama)	20	6,9
A549 (Pulmón)	9,4	13

35 El compuesto de la presente invención también se puede usar en el tratamiento de un cáncer o trastorno de proliferación celular en terapia de combinación con uno o más tratamientos anticancerígenos tales como terapia de radiación, y/o uno o más agentes anticancerígenos seleccionados entre el grupo que consiste en agentes antiproliferativos, agentes citotóxicos, agentes citostáticos, y agentes quimioterapéuticos, y sales y derivados del mismo. De acuerdo con ciertas realizaciones, el compuesto de la presente invención se puede usar en el tratamiento de un cáncer o trastorno de proliferación celular en terapia de combinación con cualquiera de los fármacos seleccionados entre un grupo que consiste en un alcaloide, un agente alquilante, un antibiótico antitumoral, un antimetabolito, un inhibidor de tirosina quinasa Bcr-Abl, un análogo de nucleósido, un agente para la inversión de la resistencia a múltiples fármacos, un agente de unión a ADN, un fármaco de unión a microtúbulos, una toxina y un

antagonista de ADN. Los expertos en la materia reconocerán los agentes quimioterapéuticos clasificados en una o más clases de los agentes quimioterapéuticos particulares que se han descrito anteriormente.

5 De acuerdo con realizaciones preferentes, el compuesto de la presente invención se puede usar en el tratamiento de un cáncer o trastorno de proliferación celular en terapia de combinación con uno o más agentes seleccionados entre el grupo que consiste en antimetabolitos (por ejemplo, gemcitabina), inhibidores de la topoisomerasa I y II, agentes alquilantes e inhibidores de microtúbulos (por ejemplo, taxol), así como inhibidores de tirosina quinasa (por ejemplo, surafenib), inhibidores de EGF quinasa (por ejemplo, tarceva o erlotinib), complejos de platino (por ejemplo, oxaliplatino); e inhibidores de ABL quinasa (por ejemplo, Gleevec o Imatinib).

10 Los alcaloides incluyen, pero no se limitan a, docetaxel, etopósido, irinotecán, paclitaxel (Taxol), tenipósido, topotecán, vinblastina, vincristina, vindesina.

15 Los agentes alquilantes incluyen, pero no se limitan a, busulfán, improsulfán, piposulfán, benzodepa, carbocuoona, meturedepa, uredepa, altretamina, trietilenmelamina, trietilenfosforamida, trietilentiofosforamida, clorambucilo, clornafazina, ciclofosfamida, estramustina, ifosfamida, mecloretamina, clorhidrato de óxido de mecloretamina, melfalán novembicina, perfosfamida fenesterina, prednimustina, trofosfamida, mostaza de uracilo, carmustina, clorozotocina, fotemustina, lomustina, nimustina, semustina ranimustina, dacarbazina, manomustina, mitobronitol, mitolactol, pipobromano, temozolomida.

20 Los antibióticos y los análogos de los mismos incluyen, pero no se limitan a, aclacmomicinas, actinomycinas, antramycinas, azaserina, bleomicinas, cactmomicina, carrubicina, carcinofilina, cromomicinas, dactinomycinas, daunorrubicina, 6-diazo-5-oxo-1-norleucina, doxorubicina, epirubicina, idarrubicina, menogarilo, mitomicinas, ácido micofenólico, nogalamicina, olivomicinas, peplomicina, pirarrubicina, plicamicina, porfiromicina, puromicina, estreptonigrina, estreptoizocina, tubercidina, zinostatina, zorrubicina.

25 Los antimetabolitos incluyen, pero no se limitan a, denopterina, edatrexato, mercaptopurina (6-MP), metotrexato, piritrexim, pteropterina, pentostatina (2'-DCF), tomudex, trimetrexato, cladridina, fludarabina, tiamiprina, ancitabina, azacitidina, 6-azaundina, carmofur, citarabina, doxilfluridina, emitefur, floxuridina, fluorouracilo, gemcitabina, tegafur, hidroxiurea y uretano.

30 Los complejos de platino incluyen, pero no se limitan a, carboplatino, cisplatino, miboplatino, oxaliplatino.

35 Los agentes antimetabólicos o agentes de unión a microtúbulos incluyen, pero no se limitan a, vincristina, y vinblastina, y taxol.

40 Cuando se usan en combinación con agentes antiproliferativos adicionales, los compuestos de la presente invención pueden potenciar (por ejemplo, sinergizar) la actividad de estos agentes. Además, dicha sinergia permitiría la administración de los compuestos de la presente invención, los agentes antiproliferativos adicionales, o ambos, en dosis inferiores, y/o puede potenciar considerablemente las propiedades antiproliferativas de los compuestos en cualquier dosis dada. La Tabla 5 proporciona los resultados de tratamientos de combinación que usan los compuestos de la presente invención y agentes antiproliferativos adicionales.

Tabla 5.

Línea celular	Fármaco 1-IC ₅₀ (nM)	KXO1-IC ₅₀ (nM)	Relación de IC ₅₀ fármaco 1:KXO1	IC ₅₀ del combinado fármaco 1 + KXO1 (nM)	Resultado
HT29 (Colon)	1.480 (n = 2) oxaliplatino	25 (n = 5)	59	180 + 1,8 (usado 100x)	Sinergia, aprox. 10x
SKOV-3 (Ovario)	3,9 (n = 2) taxol	9,8 (n = 1)	0,40	3,9 + 11	Ninguna interferencia
A549 (Pulmón)	1.735 (n = 2) Tarceva	13 (n = 3)	134	2,500 + 11 (usado 233x)	Ninguna interferencia
L3.6p1 (Páncreas)	2,0 (n = 2) Gemcitabina	32 (n = 4)	1/13	0,09 + 1,15	Sinergia, aprox. 25x

45 De acuerdo con otra realización, se proporciona el tratamiento de leucemia en un huésped que comprende administrar a un paciente un compuesto que tiene una de las Fórmulas I, IA, II, III, IV, V, VI y VII.

50 En otra realización, se proporciona el tratamiento de leucemia en un huésped que comprende administrar a un paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con las Fórmulas I, IA, II, III, IV, V, VI y VII, como se ha definido anteriormente, y al menos un agente terapéutico adicional seleccionado entre el grupo que

consiste en agentes antiproliferativos, agentes citotóxicos, agentes citostáticos, y agentes quimioterapéuticos, y sales y derivados del mismo. De acuerdo con ciertas realizaciones, el compuesto de la presente invención se puede usar en el tratamiento de una leucemia en terapia de combinación con uno o más de los fármacos seleccionados entre un grupo que consiste en un alcaloide, un agente alquilante, un antibiótico antitumoral, un antimetabolito, un inhibidor de tirosina quinasa Bcr-Abl, un análogo de nucleósido, un agente para la inversión de la resistencia a múltiples fármacos, un agente de unión a ADN, un agente de unión a microtúbulos, una toxina y un antagonista de ADN. Los expertos en la materia reconocerán los agentes quimioterapéuticos clasificados en una o más clases de los fármacos particulares que se han descrito anteriormente.

La leucemia es un cáncer maligno de la médula ósea y la sangre y se caracteriza por el crecimiento incontrolado de las células sanguíneas. Los tipos comunes de leucemia se dividen en cuatro categorías: aguda o mielógena crónica, que involucra los elementos mieloides de la médula ósea (glóbulos blancos, glóbulos rojos, megacariocitos) y aguda o linfocítica crónica, que involucra las células del linaje linfocítico. Por lo general, el tratamiento de la leucemia depende del tipo de leucemia. El tratamiento convencional para la leucemia implica habitualmente quimioterapia y/o trasplante de médula ósea y/o terapia de radiación. Véase, por ejemplo, el documento de Patente de Estados Unidos N° 6.645.972.

La quimioterapia en la leucemia puede implicar una combinación de dos o más fármacos anticancerígenos. En la actualidad, se están usando aproximadamente 40 fármacos diferentes en el tratamiento de la leucemia, solos o en combinación. Otros tratamientos para la leucemia también incluyen la inversión de la resistencia a múltiples fármacos, lo que implica el uso de agentes que disminuyen los mecanismos que permiten que las células malignas eviten los efectos nocivos de los agentes quimioterapéuticos (y conduce a la capacidad de resistencia o recidivas); y terapia biológica, que implica el uso de anticuerpos monoclonales, en los que se unen toxinas a los anticuerpos que reaccionan con el antígeno complementario portado por las células malignas; y citoquinas (por ejemplo, interferones, interleuquinas, factores de estimulación de colonias CSF) que son agentes químicos de origen natural que estimulan la producción de células sanguíneas y ayudan a restaurar los recuentos de células sanguíneas con mayor rapidez después del tratamiento. Ejemplos de estos fármacos incluyen el agente PSC 833 de inversión de la resistencia a múltiples fármacos, el anticuerpo monoclonal Rituxan y las siguientes citoquinas: Eritropoyetina y Epoetina, que estimulan la producción de glóbulos rojos; G-CSF, GM-CSF, filgrastim, y Sargramostim que estimulan la producción de glóbulos blancos; y trombopoyetina, que estimula la producción de plaquetas.

Se ha encontrado que muchos análogos de nucleósido poseen actividad anticancerígena. Citarabina, Fludarabina, Gemcitabina y Cladribina son algunos ejemplos de análogos de nucleósido que son fármacos importantes en la actualidad en el tratamiento de la leucemia. Además, β -L-OddC ((-)- β -L-Dioxolano-Citidina, Troxatyl®, de Shire BioChem Inc.) es un análogo de nucleósido que se describió inicialmente como un agente antiviral en Belleau *et al.* (documento de Patente EP 337713, que se incorpora en el presente documento por referencia en su totalidad) y mostró que presentaba una potente actividad antitumoral (K. L. Grove *et al.*, *Cancer Res.*, 55 (14), 3008-11, 1995; K. L. Grove *et al.*, *Cancer Res.*, 56 (18), 4187-4191, 1996, K. L. Grove *et al.*, *Nucleosides Nucleotides*, 16: 1229-33, 1997; S. A. Kadhim *et al.*, *Can. Cancer Res.*, 57 (21), 4803-10, 1997). En estudios clínicos, se ha informado que β -L-OddC presenta una actividad significativa en pacientes con leucemia avanzada (Giles *et al.*, *J. Clin. Oncology*, Vol 19, N° 3, 2001).

Se ha mostrado que los inhibidores de tirosina quinasa Bcr-Abl, tales como STI-571 (Gleevec®, mesilato de Imatinib, de Novartis Pharmaceuticals Corp.) presentan una actividad antileucémica significativa y específicamente en la leucemia mielógena crónica. Por ejemplo, STI-571 se ha convertido en una terapia prometedora en el grupo de pacientes dirigido a la inhibición de tirosina quinasa Bcr-Abl. Sin embargo, a pesar de las respuestas hematológicas y citogénicas significativas, se produce resistencia a los inhibidores de tirosina quinasa Bcr-Abl, particularmente en las fases avanzadas de leucemia mielógena crónica. Se ha demostrado dicha resistencia para los inhibidores de tirosina quinasa Bcr-Abl Imatinib, Dasatinib, y AZD0530.

Por lo tanto, existe una gran necesidad de desarrollo adicional de agentes para el tratamiento de pacientes con leucemia que se han tratado previamente con un inhibidor de tirosina quinasa Bcr-Abl y se han hecho resistentes al inhibidor de tirosina quinasa Bcr-Abl. Por lo tanto, en otra realización de la presente invención, se proporciona un método para el tratamiento de la leucemia en un huésped que comprende administrar a un paciente que se ha tratado previamente con un inhibidor de tirosina quinasa Bcr-Abl y se ha hecho resistente al tratamiento con el inhibidor de tirosina quinasa Bcr-Abl, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con la Fórmula IA. Además, se proporciona un método para terapia de combinación de leucemia en un huésped que comprende administrar a un paciente un inhibidor de tirosina quinasa Bcr-Abl en combinación con una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con la Fórmula IA. En una realización preferente, la combinación se administra a un paciente que se ha hecho resistente al tratamiento con inhibidor de tirosina quinasa Bcr-Abl.

Los compuestos de la presente invención presentan actividad antileucémica en comparación con los agentes terapéuticos existentes, tal como se muestra en la Tabla 6 que sigue a continuación:

65

Tabla 6.

Línea celular de leucemia humana	KXO1 IC ₅₀ (nM)	Dasatinib IC ₅₀ (nM)
K562 (CML)	13 (n = 2)	0,37 (n = 1-2)
K562R (CML resistente a Gleevec)	0,64 (n = 1-2)	0,81 (n = 2)
MOLT-4 (Leucemia linfoblástica adulta)	13 (n = 1)	644 (n = 1)
CCRF-HSB-2 (Leucemia linfoblástica adulta)	12 (n = 1)	Inactivo (n = 1)
Jurkat (Leucemia de linfocitos T adulta)	10 (n = 1)	8 (n = 1)
Ba/F3 (inducida por IL-3)	35	Inactivo
Ba/F3 + WT BCR-Abl	85	1
Ba/F3 + BCR-Abl E225K mutante	80	1
Ba/F3 + BCR-Abl T315I mutante	35	> 10.000

En una realización, la administración del compuesto se realiza por vía oral, parenteral, subcutánea, intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, por instilación intranasal, por instilación intracavitaria o intravesical, por vía tópica, intraarterial, intralesional, mediante una bomba de dosificación, o por aplicación a las membranas mucosas. En una realización, el compuesto se administra con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Definiciones

Por conveniencia, aquí se recogen ciertos términos que se usan en la memoria descriptiva, ejemplos y reivindicaciones anexas.

Las proteínas quinasas son una gran clase de enzimas que catalizan la transferencia del fosfato y desde el ATP al grupo hidroxilo de la cadena lateral de Ser/Thr o Tyr de proteínas y péptidos y están íntimamente implicadas en el control de diversas funciones celulares importantes, siendo quizá las más importantes: transducción de señal, diferenciación, y proliferación. Se estima que hay aproximadamente 2000 proteínas quinasas distintas en el cuerpo humano y, aunque cada una de ellas fosforila sustratos de proteína/péptido particulares, todas se unen al mismo segundo sustrato, ATP, en un bolsillo altamente conservado. Aproximadamente un 50 % de los productos conocidos de los oncogenes son proteínas tirosina quinasas (PTK) y se ha mostrado que su actividad de quinasa conduce a la transformación de la célula.

Las PTK se pueden clasificar en dos categorías, las PTK receptoras de membrana (por ejemplo, las PTK receptoras de factor de crecimiento) y las PTK no receptoras (por ejemplo, la familia Src de productos de protooncogenes y la quinasa de adhesión focal (FAK)). La hiperactivación de Src se ha informado en numerosos cánceres humanos, incluyendo los de colon, mama, pulmón, vejiga, y piel, así como en cáncer gástrico, tricoleucemia, y neuroblastoma.

La expresión "inhibe uno o más componentes de una cascada de señalización de proteínas quinasas" significa que uno o más componentes de la cascada de señalización de quinasas se ven afectados de modo que el funcionamiento de la célula cambia. Los componentes de una cascada de señalización de proteínas quinasas incluyen cualquier proteína implicada directa o indirectamente en la ruta de señalización de quinasas incluyendo segundos mensajeros y dianas corriente arriba y corriente abajo.

"Tratar" incluye cualquier efecto, por ejemplo, disminuir, reducir, modular, o eliminar, que da como resultado la mejora de la afección, enfermedad, trastorno, etc. "Tratar" o "tratamiento" de una patología incluye: (1) prevenir la patología, es decir, hacer que los síntomas clínicos de la patología no se desarrollen en un sujeto que puede estar expuesto o predispuesto a la patología, pero que aún no experimenta o presenta síntomas de la patología; (2) inhibir la patología, es decir, detener el desarrollo de la patología o sus síntomas clínicos; o (3) aliviar la patología, es decir, causar la regresión temporal o permanente de la patología o sus síntomas clínicos.

"Patología" significa cualquier enfermedad, trastorno, afección, síntoma, o indicación.

Como se usa en el presente documento, la expresión "trastorno proliferativo celular" se refiere a afecciones en las que el crecimiento no regulado y/o anormal de las células puede conducir al desarrollo de una afección o enfermedad no deseada, que puede ser cancerígena o no cancerígena, por ejemplo una afección psoriática. Como se usa en el presente documento, la expresión "afección psoriática" o el término "psoriasis" se refieren a trastornos que implican hiperproliferación de queratinocitos, infiltración celular inflamatoria, y alteración de citoquinas.

En una realización, el trastorno de proliferación celular es cáncer. Como se usa en el presente documento, el término "cáncer" incluye tumores sólidos, tales como cánceres de pulmón, mama, colon, ovario, cerebro, hígado, páncreas,

próstata, melanoma maligno, cánceres de piel no melanómicos, así como tumores y/o neoplasias hematológicas, tales como leucemia y linfomas infantiles, mieloma múltiple, enfermedad de Hodgkin, linfomas de origen linfocítico y cutáneo, leucemia aguda y crónica tal como leucemia linfoblástica aguda, mielocítica aguda o mielocítica crónica, neoplasias de células plasmáticas, neoplasia linfoide y cánceres asociados con SIDA.

5 Además de afecciones psoriáticas, los tipos de enfermedades proliferativas que se pueden tratar usando las composiciones de la presente invención son quistes epidérmicos y dermoides, lipomas, adenomas, hemangiomas capilares y cutáneos, linfangiomas, lesiones por lunares, teratomas, nefromas, miofibromatosis, tumores
10 osteoplásicos, y otras masas displásicas y similares. Las enfermedades proliferativas pueden incluir displasias y trastornos similares.

Una "cantidad eficaz" de un compuesto de la invención desvelada es la cantidad que, cuando se administra a un sujeto que tiene una enfermedad o trastorno, da como resultado la regresión de la enfermedad o trastorno en el
15 sujeto. Por lo tanto, una cantidad eficaz de un compuesto de la invención desvelada es la cantidad que, cuando se administra a un sujeto que tiene un trastorno de proliferación celular, da como resultado la regresión del crecimiento celular en el sujeto. La cantidad del compuesto desvelado que se va a administrar a un sujeto dependerá del trastorno particular, la vía de administración, los compuestos administrados conjuntamente, si los hubiera, y las características del sujeto, tales como estado general de salud, otras enfermedades, edad, sexo, genotipo, peso corporal y tolerancia a fármacos. Los expertos en la materia serán capaces de determinar las dosificaciones
20 apropiadas dependiendo de estos y otros factores.

Como se usa en el presente documento, la expresión "cantidad eficaz" se refiere a una cantidad de un compuesto, o de una combinación de compuestos, de la presente invención eficaz cuando se administra sola o en combinación con un agente antiproliferativo. Por ejemplo, una cantidad eficaz se refiere a una cantidad del compuesto presente
25 en una formulación o en un dispositivo médico dado a un paciente o sujeto receptor suficiente para provocar actividad biológica, por ejemplo, actividad antiproliferativa, tal como, por ejemplo, actividad anticancerígena o actividad antineoplásica. La combinación de compuestos es opcionalmente una combinación sinérgica. La sinergia, como se describe, por ejemplo, en Chou y Talalay, Adv. Enzyme Regul. vol. 22, pp. 27-55 (1984), se produce cuando el efecto de los compuestos es mayor cuando se administran en combinación que el efecto aditivo de los
30 compuestos cuando se administran solos en forma de un agente individual. En general, se demuestra con la mayor claridad un efecto sinérgico en concentraciones subóptimas de los compuestos. La sinergia puede ser en términos de disminución de la citotoxicidad, o de aumento del efecto antiproliferativo, o algunos otros efectos beneficiosos de la combinación en comparación con los componentes individuales.

35 "Una cantidad terapéuticamente eficaz" significa la cantidad de un compuesto que, cuando se administra a un mamífero para tratar una enfermedad, es suficiente para lograr tal tratamiento para la enfermedad. La "cantidad terapéuticamente eficaz" variará dependiendo del compuesto, la enfermedad y su gravedad y la edad, peso, etc., del mamífero que se va a tratar.

40 Se puede formular una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más de los compuestos con un vehículo farmacéuticamente aceptable para administración a un ser humano o animal. Por lo tanto, los compuestos o las formulaciones se pueden administrar, por ejemplo, por vía oral, parenteral, o tópica, para proporcionar una cantidad eficaz del compuesto. En realizaciones alternativas, los compuestos preparados de acuerdo con la presente invención se pueden usar para revestir o impregnar un dispositivo médico, por ejemplo, una endoprótesis vascular.

45 La expresión "cantidad profilácticamente eficaz" significa una cantidad eficaz de un compuesto o compuestos de la presente invención que se administra para prevenir o reducir el riesgo de proliferación celular no deseada.

"Efecto farmacológico", como se usa en el presente documento, incluye los efectos producidos en el sujeto que consiguen el fin pretendido por una terapia. En una realización, un efecto farmacológico significa que se previenen, alivian, o reducen las indicaciones principales del sujeto que se está tratando. Por ejemplo, un efecto farmacológico sería el que da como resultado la prevención, alivio o reducción de las indicaciones principales en un sujeto tratado. En otra realización, un efecto farmacológico significa que se previenen, alivian, o reducen los trastornos o síntomas de las indicaciones principales del sujeto que se está tratando. Por ejemplo, un efecto farmacológico sería el que da
50 como resultado la prevención o reducción de indicaciones primarias en un sujeto tratado.

Con respecto a los compuestos químicos útiles en la presente invención, se pueden aplicar los siguientes términos:

60 El término "sustituido", como se usa en el presente documento, significa que cualquiera de uno o más hidrógenos en el átomo designado está reemplazado con una selección del grupo indicado, con la condición de que no se exceda la valencia normal del átomo designado, y que la sustitución de como resultado un compuesto estable. Cuando sustituyente es ceto (es decir, =O) entonces se reemplazan 2 hidrógenos en el átomo. Los sustituyentes ceto no están presentes en restos aromáticos. Los dobles enlaces en el anillo, como se usa en el presente documento, son dobles enlaces que se forman entre dos átomos en el anillo adyacentes (por ejemplo, C=C, C=N, o N=N).

65

La presente invención pretende incluir todos los isótopos de los átomos que aparecen en los presentes compuestos. Los isótopos incluyen los átomos que tienen el mismo número atómico pero diferente número másico. A modo de ejemplo general y sin limitación, los isótopos de hidrógeno incluyen tritio y deuterio, y los isótopos de carbono incluyen C-13 y C-14.

5 Los compuestos descritos en el presente documento pueden tener centros asimétricos. Los compuestos de la presente invención que contienen un átomo sustituido asimétricamente pueden estar en forma ópticamente activa o racémica. Se conoce bien en la técnica la forma de preparar formas ópticamente activas, tales como por resolución de formas racémicas o mediante síntesis a partir de materiales de partida ópticamente activos. También pueden estar presentes numerosos isómeros geométricos de olefinas, dobles enlaces C=N, y similares en los compuestos que se describen en el presente documento, y la presente invención contempla la totalidad de tales isómeros estables. Se describen isómeros geométricos *cis* y *trans* de los compuestos de la presente invención y se pueden aislar en forma de una mezcla de isómeros o en formas isoméricas separadas. Se incluyen todas las formas isoméricas quirales, diastereoméricas, racémicas, y geométricas de una estructura, a menos que se indique específicamente la forma isomérica o la estereoquímica específica. También se considera que son parte de la presente invención todos los tautómeros de los compuestos mostrados o descritos.

20 Cuando cualquier variable (por ejemplo, R₁) aparece más de una vez en cualquier constituyente o fórmula de un compuesto, su definición en cada aparición es independiente de su definición en cualquier otra aparición. Por lo tanto, por ejemplo, si se muestra que un grupo está sustituido con 0-2 restos R₁, entonces el grupo puede estar opcionalmente sustituido con hasta dos restos R₁ y R₁ se selecciona independientemente en cada aparición entre la definición de R₁. Además, son permisibles las combinaciones de sustituyentes y/o variables, pero solo si tales combinaciones dan como resultado compuestos estables.

25 Cuando se muestra que un enlace a un sustituyente cruza un enlace que conecta dos átomos en un anillo, entonces tal sustituyente puede estar unido a cualquier átomo en el anillo. Cuando un sustituyente se enumera sin indicar el átomo a través del que tal sustituyente está unido al resto del compuesto de una fórmula dada, entonces dicho sustituyente puede estar unido a través de cualquier átomo de dicho sustituyente. Son permisibles las combinaciones de sustituyentes y/o variables, pero solo si tales combinaciones dan como resultado compuestos estables.

30 Los compuestos de la presente invención que contienen nitrógenos se pueden convertir en N-óxidos por tratamiento con un agente oxidante (por ejemplo, ácido 3-cloroperoxibenzoico (*m*-CPBA) y/o peróxidos de hidrógeno) para obtener otros compuestos de la presente invención. Por lo tanto, se considera que todos los compuestos que contienen nitrógeno mostrados y reivindicados incluyen, cuando lo permita la valencia y la estructura, tanto el compuesto que se muestra como su N-óxido derivado (que se puede designar como N→O o N⁺-O⁻). Además, en otros ejemplos, los nitrógenos de los compuestos de la presente invención se pueden convertir en N-hidroxi o N-alcoxi compuestos. Por ejemplo, los N-hidroxi compuestos se pueden preparar por oxidación de la amina de partida mediante un agente oxidante tal como *m*-CPBA. También se considera que todos los compuestos que contienen nitrógeno mostrados y reivindicados cubren, cuando lo permita la valencia y la estructura, tanto el compuesto que se muestra como sus N-hidroxi (es decir, N-OH) y N-alcoxi (es decir, N-OR, en el que R es alquilo C₁₋₆, alquenilo C₁₋₆, alquinilo C₁₋₆, carbociclo C₃₋₁₄, o heterociclo de 3-14 miembros sustituido o sin sustituir) derivados.

45 Cuando un átomo o resto químico está seguido de un intervalo numérico en subíndice (por ejemplo, C₁₋₆), la invención pretende incluir cada número dentro del intervalo así como todos los intervalos intermedios. Por ejemplo, "alquilo C₁₋₆" pretende incluir los grupos alquilo con 1, 2, 3, 4, 5, 6, 1-6, 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 2-6, 2-5, 2-4, 2-3, 3-6, 3-5, 3-4, 4-6, 4-5, y 5-6 carbonos.

50 Como se usa en el presente documento, "alquilo" pretende incluir grupos hidrocarburo alifático saturado de cadena tanto lineal como ramificada que tienen el número especificado de átomos de carbono. Por ejemplo, alquilo C₁₋₆ pretende incluir los grupos alquilo C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, y C₆. Ejemplos de alquilo incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, *n*-propilo, *i*-propilo, *n*-butilo, *s*-butilo, *t*-butilo, *n*-pentilo, *s*-pentilo, y *n*-hexilo. "Alquilo" incluye además grupos alquilo que tienen átomos de oxígeno, nitrógeno, azufre o fósforo reemplazando uno o más átomos de carbono de la cadena principal de hidrocarburo. En ciertas realizaciones, un alquilo de cadena lineal o de cadena ramificada tiene seis o menos átomos de carbono en su cadena principal (por ejemplo, C₁-C₆ para cadena lineal, C₃-C₆ para cadena ramificada), y en otra realización, un alquilo de cadena lineal o de cadena ramificada tiene cuatro o menos átomos de carbono. De forma análoga, los cicloalquilos tienen de tres a ocho átomos de carbono en su estructura anular, y en otra realización, los cicloalquilos tienen cinco o seis carbonos en la estructura anular.

60 A menos que el número de carbonos se especifique de otro modo, "alquilo inferior" incluye un grupo alquilo, como se ha definido anteriormente, pero que tiene de uno a diez, o en otra realización de uno a seis, átomos de carbono en su estructura principal. "Alqueno inferior" y "alquino inferior" tienen longitudes de cadena, por ejemplo, de 2-5 átomos de carbono.

65 La expresión "alquilos sustituidos" se refiere a restos alquilo que tienen sustituyentes que reemplazan a un hidrógeno de uno o más carbonos de la cadena principal de hidrocarburo. Tales sustituyentes pueden incluir, por

ejemplo, alquilo, alquenilo, alquinilo, halógeno, hidroxilo, alquilcarboniloxi, arilcarboniloxi, alcoxicarboniloxi, ariloxicarboniloxi, carboxilato, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alcoxicarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, alquiltiocarbonilo, alcoxilo, fosfato, fosfonato, fosfinato, ciano, amino (incluyendo alquilamino, dialquilamino, arilamino, diarilamino, y alquilarilamino), acilamino (incluyendo alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, carbamoilo y ureido), amidino, imino, sulfhidrilo, alquiltio, ariltio, tiocarboxilato, sulfatos, alquilsulfinito, sulfonato, sulfamoilo, sulfonamido, nitro, trifluorometilo, ciano, azido, heterociclilo, alquilarilo, o un resto aromático o heteroaromático. Los cicloalquilos también pueden estar sustituidos, por ejemplo, con los sustituyentes descritos anteriormente. Un resto "alquilarilo" o "aralquilo" es un alquilo sustituido con un arilo (por ejemplo, fenilmetilo (bencilo)).

"Alquenilo" incluye grupos alifáticos insaturados análogos en longitud y posible sustitución a los alquilos que se han descrito anteriormente, pero que contienen al menos un doble enlace. Por ejemplo, el término "alquenilo" incluye grupos alquenilo de cadena lineal (por ejemplo, etenilo, propenilo, butenilo, pentenilo, hexenilo, heptenilo, octenilo, nonenilo, decenilo), grupos alquenilo de cadena ramificada, grupos cicloalquenilo (por ejemplo, alicíclico) (por ejemplo, ciclopropenilo, ciclopropenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo, ciclooctenilo), grupos cicloalquenilo sustituidos con alquilo o alquenilo, y grupos alquenilo sustituidos con cicloalquilo o cicloalquenilo. El término "alquenilo" incluye además grupos alquenilo que incluyen átomos de oxígeno, nitrógeno, azufre o fósforo reemplazando uno o más carbonos de la cadena principal de hidrocarburo. En ciertas realizaciones, un grupo alquenilo de cadena lineal o de cadena ramificada tiene seis o menos átomos de carbono en su cadena principal (por ejemplo, C₂-C₆ para cadena lineal, C₃-C₆ para cadena ramificada). De forma análoga, los grupos cicloalquenilo pueden tener de tres a ocho átomos de carbono en su estructura anular, y en una realización, los grupos cicloalquenilo tienen cinco o seis carbonos en la estructura anular. El término "C₂-C₆" incluye grupos alquenilo que contienen de dos a seis átomos de carbono. El término "C₃-C₆" incluye grupos alquenilo que contienen de tres a seis átomos de carbono.

La expresión "alquenos sustituidos" se refiere a restos alquenilo que tienen sustituyentes que reemplazan un hidrógeno en uno o más átomos de carbono de la cadena principal de hidrocarburo. Tales sustituyentes pueden incluir, por ejemplo, grupos alquilo, grupos alquinilo, halógenos, hidroxilo, alquilcarboniloxi, arilcarboniloxi, alcoxicarboniloxi, ariloxicarboniloxi, carboxilato, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alcoxicarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, alquiltiocarbonilo, alcoxilo, fosfato, fosfonato, fosfinato, ciano, amino (incluyendo alquilamino, dialquilamino, arilamino, diarilamino, y alquilarilamino), acilamino (incluyendo alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, carbamoilo y ureido), amidino, imino, sulfhidrilo, alquiltio, ariltio, tiocarboxilato, sulfatos, alquilsulfinito, sulfonato, sulfamoilo, sulfonamido, nitro, trifluorometilo, ciano, azido, heterociclilo, alquilarilo, o un resto aromático o heteroaromático.

"Alquinilo" incluye grupos alifáticos insaturados análogos en longitud y posible sustitución a los alquilos que se han descrito anteriormente, pero que contienen al menos un triple enlace. Por ejemplo, "alquinilo" incluye grupos alquinilo de cadena lineal (por ejemplo, etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo, hexinilo, heptinilo, octinilo, noninilo, decinilo), grupos alquinilo de cadena ramificada, y grupos alquinilo sustituidos con cicloalquilo o cicloalquenilo. El término "alquinilo" incluye además grupos alquinilo que tienen átomos de oxígeno, nitrógeno, azufre o fósforo reemplazando uno o más carbonos de la cadena principal de hidrocarburo. En ciertas realizaciones, un grupo alquinilo de cadena lineal o de cadena ramificada tiene seis o menos átomos de carbono en su cadena principal (por ejemplo, C₂-C₆ para cadena lineal, C₃-C₆ para cadena ramificada). El término "C₂-C₆" incluye grupos alquinilo que contienen de dos a seis átomos de carbono. El término "C₃-C₆" incluye grupos alquinilo que contienen de tres a seis átomos de carbono.

La expresión "alquinos sustituidos" se refiere a restos alquinilo que tienen sustituyentes que reemplazan un hidrógeno de uno o más átomos de carbono de la cadena principal de hidrocarburo. Tales sustituyentes pueden incluir, por ejemplo, grupos alquilo, grupos alquinilo, halógenos, hidroxilo, alquilcarboniloxi, arilcarboniloxi, alcoxicarboniloxi, ariloxicarboniloxi, carboxilato, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alcoxicarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, alquiltiocarbonilo, alcoxilo, fosfato, fosfonato, fosfinato, ciano, amino (incluyendo alquilamino, dialquilamino, arilamino, diarilamino, y alquilarilamino), acilamino (incluyendo alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, carbamoilo y ureido), amidino, imino, sulfhidrilo, alquiltio, ariltio, tiocarboxilato, sulfatos, alquilsulfinito, sulfonato, sulfamoilo, sulfonamido, nitro, trifluorometilo, ciano, azido, heterociclilo, alquilarilo, o un resto aromático o heteroaromático.

"Arilo" incluye grupos con aromaticidad, incluyendo grupos "sin conjugar", o de anillo individual, aromáticos de 5 y 6 miembros que pueden incluir de cero a cuatro heteroátomos, así como sistemas "conjugados", o multicíclicos, con al menos un anillo aromático. Ejemplos de grupos arilo incluyen benceno, fenilo, pirrol, furano, tiofeno, tiazol, isotiazol, imidazol, triazol, tetrazol, pirazol, oxazol, isooxazol, piridina, pirazina, piridazina, y similares. Además, el término "arilo" incluye grupos arilo multicíclico, por ejemplo, tricíclico, bicíclico, por ejemplo, naftaleno, benzoxazol, benzodioxazol, benzotiazol, benzoimidazol, benzotiofeno, metilendioxifenilo, quinolina, isoquinolina, naftridina, indol, benzofurano, purina, benzofurano, deazapurina, o indolizina. Los grupos arilo que tienen heteroátomos en la estructura anular también se pueden denominar "aril heterociclos", "heterociclos", "heteroarilos" o "heteroaromáticos". El anillo aromático puede estar sustituido en una o más posiciones del anillo con sustituyentes tales como los que se han descrito anteriormente, como por ejemplo, halógeno, hidroxilo, alcoxi, alquilcarboniloxi, arilcarboniloxi, alcoxicarboniloxi, ariloxicarboniloxi, carboxilato, alquilcarbonilo, alquilaminocarbonilo, aralquilaminocarbonilo, alquenilaminocarbonilo, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, aralquilcarbonilo, alquenilcarbonilo,

alcoxicarbonilo, aminocarbonilo, alquiltiocarbonilo, fosfato, fosfonato, fosfinato, ciano, amino (incluyendo alquilamino, dialquilamino, arilamino, diarilamino, y alquilarilamino), acilamino (incluyendo alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, carbamoilo y ureido), amidino, imino, sulfhidrilo, alquiltio, ariltio, tiocarboxilato, sulfatos, alquilsulfinito, sulfonato, sulfamoilo, sulfonamido, nitro, trifluorometilo, ciano, azido, heterociclilo, alquilarilo, o un resto aromático o heteroaromático. Los grupos arilo también pueden estar condensados o formar un puente con anillos alicíclicos o heterocíclicos que no son aromáticos de modo que formen un sistema multicíclico (por ejemplo, tetralina, metilendioxiifenilo).

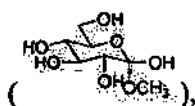
Como se usa en el presente documento, "halo" o "halógeno" se refiere a fluoro, cloro, bromo, y yodo. El término "perhalogenado" se refiere generalmente a un resto en el que todos los hidrógenos están reemplazados por átomos de halógeno.

"Contraion" se usa para representar una especie pequeña cargada negativamente tal como cloruro, bromuro, hidróxido, acetato, y sulfato.

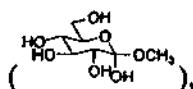
La expresión "sustituyente que no es hidrógeno" se refiere a un sustituyente distinto de hidrógeno. Ejemplos no limitantes incluyen grupos alquilo, grupos alcoxi, grupos halógeno, grupos hidroxilo, grupos arilo, etc.

Como se usa en el presente documento, "carbociclo" o "anillo carbocíclico" pretende indicar cualquier anillo monocíclico, bicíclico, o tricíclico estable que tiene el número especificado de carbonos, cualquiera de los cuales puede estar saturado, insaturado, o ser aromático. Por ejemplo, un carbociclo C₃₋₁₄ pretende indicar un anillo mono, bi, o tricíclico que tiene 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, o 14 átomos de carbono. Ejemplos de carbociclos incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclobutenilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo, cicloheptenilo, cicloheptilo, cicloheptenilo, adamantilo, ciclooctilo, ciclooctenilo, ciclooctadienilo, fluorenilo, fenilo, naftilo, indanilo, adamantilo, y tetrahidronaftilo. También se incluyen anillos con puente en la definición de carbociclo, incluyendo, por ejemplo, [3.3.0]bicyclooctano, [4.3.0]bicyclononano, [4.4.0]bicyclodecano, y [2.2.2]bicyclooctano. Se produce un anillo con puente cuando uno o más átomos de carbono unen dos átomos de carbono no adyacentes. En una realización, los anillos con puente son uno o dos átomos de carbono. Se ha de observar que un puente siempre convierte un anillo monocíclico en un anillo tricíclico. Cuando un anillo tiene puente, los sustituyentes indicados para el anillo también pueden estar presentes en el puente. También se incluyen anillos condensados (por ejemplo, naftilo y tetrahidronaftilo) y espirocíclicos.

Como se usa en el presente documento, el término "glicósido" significa cualquier molécula en la que un grupo azúcar está unido a través de su carbono anomérico a otro grupo. Ejemplos de glicósidos incluyen, por ejemplo metil α -D-glucopiranosido



metil β -D-glucopiranosido



glicósido, galactósido, lactósido, lactosidoglicósido, maltósido, etc. Debido a que un glicósido está unido a través de su carbono anomérico a otro grupo, también se conoce como azúcar no reductor (es decir, no es objeto de ataque por reactivos que atacan grupos carbonilo).

Como se usa en el presente documento, el término "heterociclo" o "heterocíclico" pretende indicar cualquier anillo monocíclico, bicíclico, o tricíclico estable que está saturado, insaturado, o es aromático y comprende átomos de carbono y uno o más heteroátomos en el anillo, por ejemplo, 1 o 1-2 o 1-3 o 1-4 o 1-5 o 1-6 heteroátomos, seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno, y azufre. Un heterociclo bicíclico o tricíclico puede tener uno o más heteroátomos localizados en un anillo, o los heteroátomos pueden estar localizados en más de un anillo. Los heteroátomos nitrógeno y azufre pueden estar opcionalmente oxidados (es decir, N \rightarrow O y S(O)_p, donde p = 1 o 2). Cuando un átomo de nitrógeno está incluido en el anillo es N o NH, dependiendo de si está unido o no está unido a un doble enlace en anillo (es decir, está presente un hidrógeno si fuera necesario para mantener la trivalencia del átomo de nitrógeno). El átomo de nitrógeno puede estar sustituido o sin sustituir (es decir, N o NR en el que R es H u otro sustituyente, como se ha definido). El anillo heterocíclico puede estar unido a su grupo colgante en cualquier heteroátomo o átomo de carbono que dé como resultado una estructura estable. Los anillos heterocíclicos que se describen en el presente documento pueden estar sustituidos en un

carbono o en un átomo de nitrógeno si el compuesto resultante es estable. Un nitrógeno en el heterociclo puede estar opcionalmente cuaternarizado. En una realización, cuando el número total de átomos de S y O en el heterociclo excede de 1, entonces estos heteroátomos no son adyacentes entre sí. También se incluyen anillos con puente en la definición de heterociclo. Un anillo con puente se produce cuando uno o más átomos (es decir, C, O, N o S) unen dos átomos de carbono o de nitrógeno no adyacentes. Los puentes incluyen, pero no se limitan a, un átomo de carbono, dos átomos de carbono, un átomo de nitrógeno, dos átomos de nitrógeno, carbono y nitrógeno. Se ha de observar que un puente siempre convierte un anillo monocíclico en un anillo tricíclico. Cuando un anillo tiene puente, los sustituyentes indicados para el anillo también pueden estar presentes en el puente. También se incluyen anillos espirocíclicos y condensados.

Como se usa en el presente documento, la expresión "heterociclo aromático" o el término "heteroarilo" pretenden indicar un anillo heterocíclico aromático monocíclico o bicíclico de 5, 6, o 7 miembros o un anillo heterocíclico aromático bicíclico de 7, 8, 9, 10, 11, o 12 miembros estable que consiste en átomos de carbono y uno o más heteroátomos, por ejemplo, 1 o 1-2 o 1-3 o 1-4 o 1-5 o 1-6 heteroátomos, seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno, y azufre. En el caso de anillos aromáticos heterocíclicos bicíclicos, solo uno de los dos anillos necesita ser aromático (por ejemplo, 2,3-dihidroindol), aunque pueden serlo ambos (por ejemplo, quinolina). El segundo anillo también puede estar condensado o formar un puente como se ha definido anteriormente para los heterociclos. El átomo de nitrógeno puede estar sustituido o sin sustituir (es decir, N o NR en el que R es H u otro sustituyente, como se ha definido). Los heteroátomos nitrógeno y azufre pueden estar opcionalmente oxidados (es decir, N→O y S(O)_p, donde p = 1 o 2). Se ha de observar que el número total de átomos de S y O en el heterociclo aromático no es mayor que 1.

Ejemplos de heterociclos incluyen, pero no se limitan a, acridinilo, azocinilo, benzoimidazolilo, benzofuranilo, benzotiofuranilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, benzoxazolinilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, benzotetrazolilo, benzoisoxazolilo, benzoisotiazolilo, benzoimidazolinilo, carbazolilo, 4*H*-carbazolilo, carbolinilo, cromanilo, cromenilo, cinolinilo, decahidroquinolinilo, 2*H*,6*H*-1,5,2-ditiazinilo, dihidrofuro[2,3-*b*]tetrahydrofurano, furanilo, furazanilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, imidazolilo, 1*H*-indazolilo, indolenilo, indolinilo, indolizínilo, indolilo, 3*H*-indolilo, isatinoilo, isobenzofuranilo, isocromanilo, isoindazolilo, isoindolinilo, isoindolilo, isoquinolinilo, isotiazolilo, isoxazolilo, metilendioxfenilo, morfolinilo, naftiridinilo, octahidroisoquinolinilo, oxadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo(4*H*)-ona, oxazolidinilo, oxazolilo, oxindolilo, pirimidinilo, fenantridinilo, fenantrolinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxatinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, piperazinilo, piperidinilo, piperidonilo, 4-piperidonilo, piperonilo, pteridinilo, purinilo, piranilo, pirazinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridooxazol, piridoimidazol, piridotiazol, piridinilo, piridilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, 2*H*-pirrolilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, 4*H*-quinolizínilo, quinoxalinilo, quinuclidinilo, tetrahydrofuranilo, tetrahydroisoquinolinilo, tetrahydroquinolinilo, tetrazolilo, 6*H*-1,2,5-tiadiazinilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, tiantrenilo, tiazolilo, tienilo, tienotiazolilo, tienooxazolilo, tienoimidazolilo, tiofenilo, triazinilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,5-triazolilo, 1,3,4-triazolilo, y xantenilo.

"Acilo" incluye compuestos y restos que contienen el radical acilo (CH₃CO-) o un grupo carbonilo. "Acilo sustituido" incluye grupos acilo en los que uno o más de los átomos de hidrógeno están reemplazados, por ejemplo, por grupos alquilo, grupos alquínilo, halógenos, hidroxilo, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alcocarbonilo, ariloxicarbonilo, carboxilato, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alcocarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, alquiltiocarbonilo, alcoxilo, fosfato, fosfonato, fosfinato, ciano, amino (incluyendo alquilamino, dialquilamino, arilamino, diarilamino, y alquilarilamino), acilamino (incluyendo alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, carbamoilo y ureido), amidino, imino, sulfhidrilo, alquiltio, ariltio, tiocarboxilato, sulfatos, alquilsulfínilo, sulfonato, sulfamoilo, sulfonamido, nitro, trifluorometilo, ciano, azido, heterocíclico, alquilarilo, o un resto aromático o heteroaromático.

"Acilamino" incluye restos en los que un resto acilo está unido a un grupo amino. Por ejemplo, el término incluye grupos alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, carbamoilo y ureido.

"Aroilo" incluye compuestos y restos con un resto arilo o heteroaromático unido a un grupo carbonilo. Ejemplos de grupos aroilo incluyen fenilcarboxi, naftilcarboxi, etc.

"Alcoxialquilo", "alquilaminoalquilo" y "tioalcoxialquilo" incluyen grupos alquilo, como se han descrito anteriormente, que incluyen además átomos de oxígeno, nitrógeno o azufre reemplazando uno o más átomos de carbono de la cadena principal de hidrocarburo, por ejemplo, átomos de oxígeno, nitrógeno o azufre.

El término "alcoxi" o "alcoxilo" incluye grupos alquilo, alquenilo, y alquínilo sustituidos y sin sustituir unidos covalentemente a un átomo de oxígeno. Ejemplos de grupos alcoxi (o radicales alcoxil) incluyen grupos metoxi, etoxi, isopropiloxi, propoxi, butoxi, y pentoxi. Ejemplos de grupos alcoxi sustituidos incluyen grupos alcoxi halogenados. Los grupos alcoxi pueden estar sustituidos con grupos tales como alquenilo, alquínilo, halógeno, hidroxilo, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alcocarbonilo, ariloxicarbonilo, carboxilato, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alcocarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, alquiltiocarbonilo, alcoxilo, fosfato, fosfonato, fosfinato, ciano, amino (incluyendo alquilamino, dialquilamino, arilamino, diarilamino, y alquilarilamino), acilamino (incluyendo alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, carbamoilo y ureido), amidino, imino,

sulfhidrido, alquiltio, ariltio, tiocarboxilato, sulfatos, alquilsulfinilo, sulfonato, sulfamoilo, sulfonamido, nitro, trifluorometilo, ciano, azido, heterociclilo, alquilarilo, o un resto aromático o heteroaromático. Ejemplos de grupos alcoxi sustituidos con halógeno incluyen, pero no se limitan a, fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, clorometoxi, diclorometoxi, y triclorometoxi.

5 El término "tiocarbonilo" o "tiocarboxi" incluye compuestos y restos que contienen un carbono conectado con un doble enlace a un átomo de azufre.

10 El término "éter" o "alcoxi" incluye compuestos o restos que contienen un oxígeno unido a dos átomos de carbono o heteroátomos diferentes. Por ejemplo, el término incluye "alcoxialquilo" que se refiere a un grupo alquilo, alquenilo, o alquinilo unido covalentemente a un átomo de oxígeno que está unido covalentemente a otro grupo alquilo.

15 El término "éster" incluye compuestos y restos que contienen un carbono o un heteroátomo unido a un átomo de oxígeno que está unido al carbono de un grupo carbonilo. El término "éster" incluye grupos alcoxicarboxi tales como metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, butoxicarbonilo, pentoxicarbonilo, etc. Los grupos alquilo, alquenilo, o alquinilo son como se han definido anteriormente.

20 El término "tioéter" incluye compuestos y restos que contienen un átomo de azufre unido a dos carbonos o heteroátomos diferentes. Ejemplos de tioéteres incluyen, pero no se limitan a, alquiloalquilos, alquiloalquenilos, y alquiloalquinilos. El término "alquiloalquilos" incluye compuestos con un grupo alquilo, alquenilo, o alquinilo unido a un átomo de azufre que está unido a un grupo alquilo. De forma análoga, el término "alquiloalquenilos" y "alquiloalquinilos" se refiere a compuestos o restos en los que un grupo alquilo, alquenilo, o alquinilo está unido a un átomo de azufre que está unido covalentemente a un grupo alquinilo.

25 El término "hidroxi" o "hidroxilo" incluye grupos con un -OH u -O-.

30 "Policiclilo" o "radical policíclico" se refiere a dos o más anillos cíclicos (por ejemplo, cicloalquilos, cicloalquenilos, cicloalquinilos, arilos y/o heterociclilos) en los que dos o más carbonos son comunes a dos anillos contiguos. Los anillos que están unidos a través de átomos no adyacentes se denominan anillos "con puente". Cada uno de los anillos del policiclo puede estar sustituido con sustituyentes tales como los que se han descrito anteriormente, como por ejemplo, halógeno, hidroxilo, alquilcarboniloxi, arilcarboniloxi, alcoxicarboniloxi, ariloxicarboniloxi, carboxilato, alquilcarbonilo, alcoxicarbonilo, alquilaminocarbonilo, aralquilaminocarbonilo, alquenilaminocarbonilo, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, aralquilcarbonilo, alquenilcarbonilo, aminocarbonilo, alquiltiocarbonilo, alcoxilo, fosfato, fosfonato, fosfinato, ciano, amino (incluyendo alquilamino, dialquilamino, arilamino, diarilamino, y alquilarilamino), acilamino (incluyendo alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, carbamoilo y ureido), amidino, imino, sulfhidrido, alquiltio, ariltio, tiocarboxilato, sulfatos, alquilsulfinilo, sulfonato, sulfamoilo, sulfonamido, nitro, trifluorometilo, ciano, azido, heterociclilo, alquilo, alquilarilo, o un resto aromático o heteroaromático.

40 Un "grupo aniónico", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo que está cargado negativamente a pH fisiológico. Los grupos aniónicos incluyen carboxilato, sulfato, sulfonato, sulfinato, sulfamato, tetrazolilo, fosfato, fosfonato, fosfinato, o fosforotioato o equivalentes funcionales de los mismos. Se pretende que los "equivalentes funcionales" de los grupos aniónicos incluyan bioisósteros, por ejemplo, bioisósteros de un grupo carboxilato. Los bioisósteros incluyen tanto equivalentes bioisostéricos clásicos como equivalentes bioisostéricos no clásicos. Los bioisósteros clásicos y no clásicos se conocen en la técnica (véase, por ejemplo, Silverman, R. B. The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action, Academic Press, Inc.: San Diego, Calif., 1992, pp.19-23). En una realización, el grupo aniónico es un carboxilato.

50 En la presente memoria descriptiva, la fórmula estructural del compuesto representa en algunos casos un cierto isómero por conveniencia, pero la presente invención incluye todos los isómeros tales como isómeros geométricos, isómeros ópticos basados en un carbono asimétrico, estereoisómeros, tautómeros y similares que se puedan producir estructuralmente y una mezcla de isómeros y no se limita a la descripción de la fórmula por conveniencia, y puede ser cualquiera de un isómero o una mezcla. Por lo tanto, en la molécula puede estar presente un átomo de carbono asimétrico y en el presente compuesto pueden estar presentes un compuesto ópticamente activo y un compuesto racémico, pero la presente invención no se limita a ellos e incluye cualquiera de los mismos. Además, puede estar presente polimorfismo cristalino pero no es limitante, sino que cualquier forma cristalina puede ser individual o una mezcla de formas cristalinas, o un anhídrido o hidrato. Además, se incluye en el alcance de la presente invención el denominado metabolito que se produce por degradación del presente compuesto *in vivo*.

60 "Isomería" significa compuestos que tienen fórmulas moleculares idénticas pero que difieren en la naturaleza o la secuencia de enlace de sus átomos o en la disposición de sus átomos en el espacio. Los isómeros que difieren en la disposición de sus átomos en el espacio se denominan "estereoisómeros". Los estereoisómeros que no son imágenes especulares entre sí se denominan "diastereoisómeros", y los estereoisómeros que son imágenes especulares no superponibles se denominan "enantiómeros", o a veces isómeros ópticos. Un átomo de carbono unido a cuatro sustituyentes no idénticos se denomina "centro quiral".

65

"Isómero quiral" significa un compuesto con al menos un centro quiral. Tiene dos formas enantioméricas de quiralidad opuesta y puede existir en forma de un enantiómero individual o en forma de una mezcla de enantiómeros. Una mezcla que contiene cantidades iguales de formas enantioméricas individuales de quiralidad opuesta se denomina "mezcla racémica". Un compuesto que tiene más de un centro quiral tiene 2^{n-1} pares enantioméricos, donde n es el número de centros quirales. Los compuestos con más de un centro quiral pueden existir en forma de un diastereómero individual o en forma de una mezcla de diastereómeros, denominada "mezcla diastereomérica". Cuando está presente un centro quiral, el estereoisómero se puede caracterizar mediante la configuración absoluta (R o S) de ese centro quiral. La configuración absoluta se refiere a la disposición en el espacio de los sustituyentes unidos al centro quiral. Los sustituyentes unidos al centro quiral en consideración se clasifican de acuerdo con las *Reglas de Prioridad* de Cahn, Ingold y Prelog (Cahn *et al.*, Angew. Chem. Inter. Edit. 1966, 5, 385; errata 511; Cahn *et al.*, Angew. Chem. 1966, 78, 413; Cahn e Ingold, J. Chem. Soc. 1951 (Londres), 612; Cahn *et al.*, Experientia 1956, 12, 81; Cahn, J., Chem. Educ. 1964, 41, 116).

"Isómeros geométricos" se refiere a los diastereómeros que deben su existencia a la rotación impedida alrededor de dobles enlaces. Estas configuraciones se diferencian en sus nombres mediante los prefijos cis y trans, o Z y E, que indican que los grupos están en lados iguales u opuestos del doble enlace de la molécula de acuerdo con las reglas de Cahn-Ingold-Prelog.

Además, las estructuras y otros compuestos discutidos en la presente solicitud incluyen todos los isómeros atropícos de los mismos. Los "isómeros atropícos" son un tipo de estereoisómero en los que los átomos de los dos isómeros se disponen de forma diferente en el espacio. Los isómeros atropícos deben su existencia a la rotación restringida causada por el impedimento de rotación de grupos voluminosos alrededor de un enlace central. Tales isómeros atropícos existen habitualmente en forma de una mezcla aunque, como consecuencia de los avances recientes en las técnicas de cromatografía, ha sido posible separar mezclas de dos isómeros atropícos en casos seleccionados.

Las expresiones "polimorfos cristalinos" o "formas cristalinas" o el término "polimorfos" significan estructuras cristalinas en las que un compuesto (o una sal o solvato del mismo) puede cristalizar en diferentes disposiciones de empaquetamiento, todas las cuales tienen la misma composición elemental. Las formas cristalinas diferentes tienen habitualmente patrones de difracción de rayos X, espectros infrarrojos, puntos de fusión, densidad, dureza, forma cristalina, propiedades ópticas y eléctricas, estabilidad y solubilidad diferentes. El disolvente de recristalización, la velocidad de cristalización, la temperatura de almacenamiento, y otros factores pueden causar que predomine una forma cristalina. Los polimorfos cristalinos de los compuestos se pueden preparar por cristalización en condiciones diferentes.

Además, los compuestos de la presente invención, por ejemplo, las sales de los compuestos, pueden existir en forma hidratada o no hidratada (anhidra) o en forma de solvatos con otras moléculas de disolvente. Los ejemplos no limitantes de hidratos incluyen monohidratos, dihidratos, etc. Los ejemplos no limitantes de solvatos incluyen etanol solvatos, acetona solvatos, etc.

"Solvatos" se refiere a formas de adición de disolvente que contienen cantidades estequiométricas o no estequiométricas de disolvente. Algunos compuestos tienen la tendencia de atrapar una relación molar fija de moléculas de disolvente en estado sólido cristalino, formando de ese modo un solvato. Si el disolvente es agua, el solvato formado es un hidrato, y cuando el disolvente es alcohol, el solvato formado es un alcoholato. Los hidratos se forman por combinación de una o más moléculas de agua con una de las sustancias, en los que el agua retiene su estado molecular como H₂O, pudiendo formar tal combinación uno o más hidratos.

"Tautómeros" se refiere a compuestos cuyas estructuras difieren notablemente en la disposición de átomos, pero que existen en un equilibrio fácil y rápido. Se debe observar que los compuestos de la invención se pueden representar en forma de tautómeros diferentes. También se debería entender que cuando los compuestos tienen formas tautoméricas, se pretenden incluir todas las formas tautoméricas dentro del alcance de la invención, y la nomenclatura de los compuestos no excluye ninguna forma tautomérica.

Algunos compuestos de la presente invención puede existir en forma tautomérica que también se pretende que quede incluida dentro del alcance de la presente invención.

Los compuestos y las sales de la presente invención pueden existir en diversas formas tautoméricas, incluyendo la forma enol e imina, y la forma ceto y enamina e isómeros geométricos y mezclas de las mismas. La totalidad de tales formas tautoméricas se incluyen dentro del alcance de la presente invención. Los tautómeros existen en forma de mezclas de un conjunto tautomérico en solución. En forma sólida, predomina habitualmente un tautómero. Incluso en el caso de que se describa un tautómero, la presente invención incluye todos los tautómeros de los presentes compuestos.

Un tautómero es uno de dos o más isómeros estructurales que existen en equilibrio y se convierten fácilmente de una forma isomérica en la otra. Esta reacción da como resultado la migración formal de un átomo de hidrógeno acompañado por el cambio de dobles enlaces conjugados adyacentes. En las soluciones en las que es posible la tautomerización, se puede alcanzar un equilibrio químico de los tautómeros. La relación exacta de los tautómeros

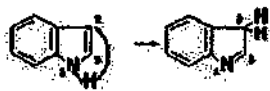
depende de diversos factores, incluyendo temperatura, disolvente, y pH. El concepto de los tautómeros que son interconvertibles mediante tautomerizaciones se denomina tautomería.

5 De los diversos tipos de tautomería que son posibles, se observan dos habitualmente. En la tautomería ceto-enol se produce un desplazamiento simultáneo de electrones y de un átomo de hidrógeno. La tautomería anillo-cadena se exhibe en la glucosa. Se produce como resultado de la reacción del grupo aldehído (-CHO) de una molécula de cadena de azúcar con uno de los grupos hidroxilo (-OH) de la misma molécula para dar una forma cíclica (con forma de anillo).

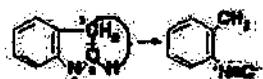
10 Las tautomerizaciones se catalizan mediante: base: 1. desprotonación; 2. formación de un anión deslocalizado (por ejemplo, un enolato); 3. protonación en una posición diferente del anión; ácido: 1. protonación; 2. formación de un catión deslocalizado; 3. desprotonación en una posición diferente adyacente al catión.

15 Los pares tautoméricos habituales son: cetona - enol, amida - nitrilo, lactama - lactima, tautomería amida - ácido imídico en anillos heterocíclicos (por ejemplo, en las nucleobases guanina, timina, y citosina), amina - enamina y enamina - enamina. Los ejemplos incluyen:

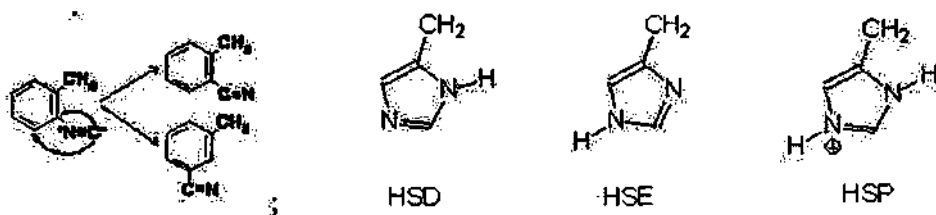
1)



20 2)



3)



25 Se ha de observar que la estructura de algunos de los compuestos de la invención incluye átomos de carbono asimétricos. Por lo tanto, se ha de entender que los isómeros que surgen de tal asimetría (por ejemplo, todos los enantiómeros y diastereómeros) se incluyen dentro del alcance de la invención, a menos que se indique otra cosa. Tales isómeros se pueden obtener en forma básicamente pura mediante técnicas de separación clásicas y mediante síntesis controlada estereoquímicamente. Además, las estructuras y otros compuestos y restos discutidos en la
30 presente solicitud también incluyen todas los tautómeros de los mismos. Los alquenos pueden incluir la geometría E o Z, cuando sea apropiado. Los compuestos de la presente invención pueden existir en forma estereoisomérica, y por lo tanto se pueden producir en forma de estereoisómeros individuales o en forma de mezclas.

35 Como se usa en el presente documento, el término "análogo" se refiere a un compuesto químico que es similar estructuralmente a otro pero que difiere ligeramente en su composición (debido al reemplazo de un átomo por un átomo de un elemento diferente o a la presencia de un grupo funcional particular, o al reemplazo de un grupo funcional por otro grupo funcional). Por lo tanto, un análogo es un compuesto que es similar o comparable en función y apariencia, pero no en estructura u origen al compuesto de referencia.

40 Como se define en el presente documento, el término "derivado" se refiere a compuestos que tienen un núcleo estructural común, y están sustituidos con diversos grupos que se describen en el presente documento. Por ejemplo, todos los compuestos representados por la fórmula I son derivados de indol, y tienen la fórmula I como núcleo común.

45 El término "bioisómero" se refiere a un compuesto que es resultado del intercambio de un átomo o de un grupo de átomos con otro átomo o grupo de átomos similar en líneas generales. El objetivo de un reemplazo bioisostérico es crear un nuevo compuesto con propiedades biológicas similares al compuesto de partida. El reemplazo bioisostérico se puede basar en la fisicoquímica o en la topología. Ejemplos de bioisómeros de ácidos carboxílicos incluyen acil sulfonimidias, tetrazoles, sulfonatos, y fosfonatos. Véase, por ejemplo, Patani y LaVoie, Chem. Rev. 96, 3147-
50 3176(1996).

Una "composición farmacéutica" es una formulación que contiene los compuestos desvelados en una forma adecuada para administración a un sujeto. En una realización, la composición farmacéutica está a granel o en forma de dosificación unitaria. La forma de dosificación unitaria es cualquiera de una diversidad de formas, que incluyen, por ejemplo, una cápsula, una bolsa IV, un comprimido, una bomba individual o un inhalador de aerosol, o un vial. La cantidad de ingrediente activo (por ejemplo, una formulación del compuesto desvelado o una sal, dihidrato, solvato, o isómero del mismo) en una dosis unitaria de la composición es una cantidad eficaz y varía de acuerdo con el tratamiento particular implicado. Los expertos en la materia entenderán que a veces es necesario realizar variaciones rutinarias en la dosificación dependiendo de la edad y condiciones del paciente. La dosificación también dependerá de la vía de administración. Se contemplan una diversidad de vías, incluyendo oral, pulmonar, rectal, parenteral, transdérmica, subcutánea, intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, inhalatoria, bucal, sublingual, intrapleural, intratecal, intranasal, y similares. Las formas de dosificación para la administración tópica o transdérmica de un compuesto de la presente invención incluyen polvos, pulverizaciones, pomadas, pastas, cremas, lociones, geles, soluciones, parches e inhalaciones. En una realización, el compuesto activo se mezcla en condiciones estériles con un vehículo farmacéuticamente aceptable, y con cualquier conservante, tampón, o propelente que sea necesario.

La expresión "dosis instantánea" se refiere a formulaciones de compuesto que son formas de dosificación de dispersión rápida.

La expresión "liberación inmediata" se define como la liberación de un compuesto desde una forma de dosificación en un periodo de tiempo relativamente breve, generalmente hasta aproximadamente 60 minutos. La expresión "liberación modificada" se define para incluir liberación retardada, liberación prolongada, y liberación pulsada. La expresión "liberación pulsada" se define como una serie de liberaciones de un fármaco desde una forma de dosificación. La expresión "liberación sostenida" o "liberación prolongada" se define como la liberación continua de un compuesto desde una forma de dosificación durante un periodo prolongado.

Un "sujeto" incluyen mamíferos, por ejemplo, seres humanos, animales de compañía (por ejemplo, perros, gatos, pájaros, y similares), animales de granja (por ejemplo, vacas, ovejas, cerdos, caballos, aves de corral, y similares) y animales de laboratorio (por ejemplo, ratas, ratones, cobayas, pájaros, y similares). En una realización, el sujeto es un ser humano.

Como se usa en el presente documento, la expresión "farmacéuticamente aceptable" se refiere a los compuestos, materiales, composiciones, vehículos, y/o formas de dosificación que son, dentro del alcance del juicio médico razonable, adecuados para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica, u otros problemas y complicaciones, que corresponde con una relación beneficio/riesgo razonable.

"Excipiente farmacéuticamente aceptable" significa un excipiente que es útil en la preparación de una composición farmacéutica que es generalmente segura, no tóxica y ni biológicamente ni de otro modo indeseable, e incluye excipientes que son aceptables para uso veterinario así como para uso farmacéutico humano. Un "excipiente farmacéuticamente aceptable", como se usa en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones, incluye tanto uno como más de uno de tal excipiente.

Además, los compuestos de la invención pueden formar sales. También se contempla la totalidad de estas formas dentro del alcance de la invención reivindicada.

"Sal farmacéuticamente aceptable" de un compuesto significa una sal que es farmacéuticamente aceptable y que posee la actividad farmacológica deseada del compuesto de partida.

Como se usa en el presente documento, "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a derivados de los compuestos desvelados en los que compuesto de partida se modifica preparando sales de ácido o de base del mismo. Ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, sales de ácidos minerales u orgánicos de residuos básicos tales como aminas, sales orgánicas o de álcalis de residuos ácidos tales como ácidos carboxílicos, y similares. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen las sales no tóxicas convencionales y las sales de amonio cuaternario del compuesto de partida formadas, por ejemplo, a partir de ácidos inorgánicos u orgánicos no tóxicos. Por ejemplo, tales sales no tóxicas convencionales incluyen, pero no se limitan a, las obtenidas a partir de ácidos inorgánicos y orgánicos seleccionados entre 2-acetoxibenzoico, 2-hidroxietano sulfónico, acético, ascórbico, bencenosulfónico, benzoico, bicarbónico, carbónico, cítrico, edético, etanodisulfónico, 1,2-etanosulfónico, fumárico, glucoheptónico, glucónico, glutámico, glicólico, glicoliarsanílico, hexilresorcínico, hidrabámico, bromhídrico, clorhídrico, yodhídrico, hidroximaleico, hidroxinaftoico, isetiónico, láctico, lactobiónico, laurilsulfónico, maleico, málico, mandélico, metanosulfónico, napsílico, nítrico, oxálico, pamoico, pantoténico, fenilacético, fosfórico, poligalacturónico, propiónico, salicílico, esteárico, subacético, succínico, sulfámico, sulfanílico, sulfúrico, tánico, tartárico, toluenosulfónico, y los aminoácidos de origen natural comunes, por ejemplo, glicina, alanina, fenilalanina, arginina, etc.

Otros ejemplos incluyen ácido hexanoico, ácido ciclopentanopropiónico, ácido pirúvico, ácido malónico, ácido 3-(4-hidroxibenzoil)benzoico, ácido cinámico, ácido 4-clorobenzenosulfónico, ácido 2-naftalenosulfónico, ácido 4-toluenosulfónico, ácido canforsulfónico, ácido 4-metilbicyclo-[2.2.2]-oct-2-eno-1-carboxílico, ácido 3-fenilpropiónico, ácido trimetilacético, ácido terc-butilacético, ácido mucónico, y similares. La invención también incluye sales formadas cuando un protón ácido presente en el compuesto de partida se reemplaza con un ion metálico, por ejemplo, un ion de metal alcalino, un ion de metal alcalinotérreo, o un ion aluminio; o se coordina con una base orgánica tal como etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, trometamina, N-metilglucamina, y similares.

Se debería entender que todas las referencias a sales farmacéuticamente aceptables incluyen formas de adición de disolvente (solvatos) o formas cristalinas (polimorfos) como se definen en el presente documento, de la misma sal.

Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención se pueden sintetizar a partir de un compuesto de partida que contiene un resto básico o ácido mediante métodos químicos convencionales. Generalmente, tales sales se pueden preparar por reacción de la forma ácida o básica libre de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base o el ácido apropiado en agua o en un disolvente orgánico, o en una mezcla de los dos; se pueden usar medios no acuosos tales como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol, o acetonitrilo. Se encuentran listas de sales adecuadas en Remington's Pharmaceutical Sciences, 18^a ed. (Mack Publishing Company, 1990). Por ejemplo, las sales pueden incluir, pero no se limitan a, las sales de clorhidrato y acetato de los compuestos alifáticos de la presente invención que contienen amina, que contienen hidroxilamina y que contienen imina.

Los compuestos de la presente invención también se pueden preparar en forma de ésteres, por ejemplo ésteres farmacéuticamente aceptables. Por ejemplo, se puede convertir un grupo funcional ácido carboxílico de un compuesto en su éster correspondiente, por ejemplo, un éster de metilo, etilo, u otro. Además, se puede convertir un grupo alcohol de un compuesto en su correspondiente éster, por ejemplo, un éster de acetato, propionato, u otro.

"Grupo protector" se refiere a una agrupación de átomos que cuando se une a un grupo reactivo en una molécula enmascara, reduce o previene su reactividad. Se pueden encontrar ejemplos de grupos protectores en Green y Wuts, Protective Groups in Organic Chemistry. (Wiley, 2^a ed. 1991); Harrison y Harrison *et al.*, Compendium of Synthetic Organic Methods, Vols. 1-8 (John Wiley & Sons, 1971-1996); y Kocienski, Protecting Groups, (Verlag, 3^a ed. 2003).

La expresión "grupo protector de amina" pretende indicar un grupo funcional que convierte una amina, amida, u otro resto que contiene nitrógeno en un grupo químico diferente que es básicamente inerte a las condiciones de una reacción química particular. Preferentemente, los grupos protectores de amina se retiran fácil y selectivamente con buen rendimiento en condiciones que no afectan a otros grupos funcionales de la molécula. Ejemplos de grupos protectores de amina incluyen, pero no se limitan a, formilo, acetilo, bencilo, *t*-butildimetilsililo, *t*-butildifenilsililo, *t*-butiloxycarbonilo (Boc), *p*-metoxibencilo, metoximetilo, tosilo, trifluoroacetilo, trimetilsililo (TMS), fluorenilmetiloxycarbonilo, 2-trimetilsilil-etoxycarbonilo, 1-metil-1-(4-bifenilil)etoxycarbonilo, aliloxycarbonilo, benciloxycarbonilo (CBZ), 2-trimetilsilil-etanosulfonilo (SES), tritilo y grupos tritilo sustituidos, 9-fluorenilmetiloxycarbonilo (Fmoc), nitroveratriloxy-carbonilo (NVOC), y similares. Los expertos en la materia identificarán directamente otros grupos protectores de amina adecuados.

Grupos protectores de hidroxilo representativos incluyen aquellos en los que el grupo hidroxilo se acetila o se alquila tal como bencilo, y tritilo éteres así como alquil éteres, tetrahidropiranyl éteres, trialkylsilyl éteres y alil éteres.

"Compuesto estable" y "estructura estable" pretende indicar un compuesto que es lo suficientemente robusto para sobrevivir al aislamiento hasta un grado útil de pureza a partir de una mezcla de reacción, y a la formulación en un agente terapéutico eficaz.

En la memoria descriptiva, las formas en singular también incluyen el plural, a menos que el contexto indique claramente otra cosa. A menos que se defina otra cosa, todos los términos técnicos y científicos que se usan en el presente documento tienen el mismo significado que entienden normalmente los expertos en la materia a la que pertenece la presente invención. En caso de conflicto, prevalecerá la presente memoria descriptiva.

Todos los porcentajes y proporciones que se usan en el presente documento, a menos que se indica otra cosa, son en peso.

"Terapia de combinación" (o "terapia conjunta") incluye la administración de un compuesto de la invención y al menos un segundo agente como parte de un régimen de tratamiento específico destinado a proporcionar un efecto beneficioso a partir de la acción conjunta de estos agentes terapéuticos. El efecto beneficioso de la combinación incluye, pero no se limita a, la acción conjunta farmacocinética o farmacodinámica que resulta de la combinación de los agentes terapéuticos. La administración de estos agentes terapéuticos en combinación se lleva a cabo habitualmente durante un periodo de tiempo definido (habitualmente minutos, horas, días o semanas dependiendo de la combinación seleccionada). "Terapia de combinación" puede pretender incluir, aunque generalmente no lo hace, la administración de dos o más de estos agentes terapéuticos como parte de regímenes de monoterapia separados que casual y arbitrariamente dan como resultado las combinaciones de la presente invención.

Se pretende que la "terapia de combinación" incluya la administración de estos agentes terapéuticos de forma secuencial, es decir, en la que cada agente terapéutico se administra en un tiempo diferente, así como la administración de estos agentes terapéuticos, o al menos dos de los agentes terapéuticos, de una forma básicamente simultánea. La administración básicamente simultánea se puede conseguir, por ejemplo, administrando al sujeto una cápsula individual que tiene una relación fija de cada agente terapéutico o en cápsulas individuales múltiples para cada uno de los agentes terapéuticos. La administración secuencial o básicamente simultánea de cada agente terapéutico se puede efectuar mediante cualquier vía apropiada que incluye, pero no se limita a, vías orales, vías intravenosas, vías intramusculares, y absorción directa a través de los tejidos de la membrana mucosa. Los agentes terapéuticos se pueden administrar por la misma vía o por vías diferentes. Por ejemplo, un primer agente terapéutico de la combinación seleccionada se puede administrar mediante inyección intravenosa mientras que los otros agentes terapéuticos de la combinación se pueden administrar por vía oral. Alternativamente, por ejemplo, todos los agentes terapéuticos se pueden administrar por vía oral o todos los agentes terapéuticos se pueden administrar mediante inyección intravenosa. La secuencia en la que se administran los agentes terapéuticos no es estrictamente crítica.

La "terapia de combinación" también incluye la administración de los agentes terapéuticos que se han descrito anteriormente en combinación adicional con otros ingredientes biológicamente activos y terapias no farmacológicas (por ejemplo, cirugía o tratamiento de radiación). Cuando la terapia de combinación comprende además un tratamiento no farmacológico, el tratamiento no farmacológico se puede realizar en cualquier tiempo adecuado siempre que se consiga el efecto beneficioso de la acción conjunta de la combinación de los agentes terapéuticos y el tratamiento no farmacológico. Por ejemplo, en casos apropiados, el efecto beneficioso todavía se consigue cuando el tratamiento no farmacológico se retira temporalmente de la administración de los agentes terapéuticos, quizá durante días o incluso semanas.

En la descripción, cuando se describen composiciones que tienen, incluyen, o comprenden componentes específicos, se contempla que las composiciones también consistan esencialmente en, o consistan en, los componentes indicados. De forma análoga, cuando se describen procesos que tienen, incluyen, o comprenden etapas de proceso específicas, el proceso también consiste esencialmente en, o consiste en, las etapas de proceso indicadas. Además, se debería entender que el orden de las etapas o el orden de realizar ciertas acciones es irrelevante siempre que la invención permanezca operable. Además, se pueden realizar simultáneamente dos o más etapas o acciones.

Los compuestos, o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, se administran por vía oral, nasal, transdérmica, pulmonar, inhalatoria, bucal, sublingual, intraperitoneal, subcutánea, intramuscular, intravenosa, rectal, intrapleural, intratecal y parenteral. En una realización, el compuesto se administra por vía oral. Los expertos en la materia reconocerán las ventajas de ciertas vías de administración.

El régimen de dosificación que utilizan los compuestos se selecciona de acuerdo con una diversidad de factores que incluyen tipo, especie, edad, peso, sexo y condición médica del paciente; la gravedad de la afección que se va a tratar; la vía de administración; la función renal y hepática del paciente; y el compuesto particular empleado o la sal del mismo. Un médico o veterinario experto habitual en la materia puede determinar y prescribir fácilmente la cantidad eficaz del fármaco requerida para prevenir, contrarrestar o detener el desarrollo de la afección.

Las técnicas para la formulación y administración de los compuestos de la invención desvelados se pueden encontrar en Remington: the Science and Practice of Pharmacy, 19ª edición, Mack Publishing Co., Easton, PA (1995). En una realización, los compuestos descritos en el presente documento, y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, se usan en preparaciones farmacéuticas junto con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable. Vehículos farmacéuticamente aceptables adecuados incluyen cargas y diluyentes sólidos inertes y soluciones estériles acuosas u orgánicas. Los compuestos estarán presentes en tales composiciones farmacéuticas en cantidades suficientes para proporcionar la cantidad de dosificación deseada en el intervalo que se describe en el presente documento.

En una realización, el compuesto se prepara para administración oral, en la que los compuestos desvelados o las sales de los mismos se combinan con un vehículo o diluyente sólido o líquido adecuado para formar cápsulas, comprimidos, píldoras, polvos, jarabes, soluciones, suspensiones y similares.

Los comprimidos, píldoras, cápsulas, y similares, contienen de aproximadamente un 1 a aproximadamente un 99 por ciento en peso del ingrediente activo y un aglutinante tal como goma de tragacanto, goma arábiga, almidón de maíz o gelatina; excipientes tales como fosfato dicálcico; un agente disgregante tal como almidón de maíz, almidón de patata o ácido algínico; un lubricante tal como estearato de magnesio; y/o un agente edulcorante tal como sacarosa, lactosa, sacarina, xilitol, y similares. Cuando la forma unitaria de dosificación es una cápsula, a menudo contiene, además de los materiales del tipo anterior, un vehículo líquido tal como un aceite graso.

En algunas realizaciones, están presentes otros materiales diversos como revestimientos o para modificar la forma física de la unidad de dosificación. Por ejemplo, en algunas realizaciones, los comprimidos se revisten con laca, azúcar o ambos. En algunas realizaciones, un jarabe o elixir contiene, además del ingrediente activo, sacarosa como

agente edulcorante, metil y propilparabenos como conservantes, un colorante y un aromatizante tal como aroma de cereza o naranja, y similares.

5 Para algunas realizaciones que se refieren a la administración parenteral, los compuestos desvelados, o las sales, solvatos, tautómeros o polimorfos de los mismos, se pueden combinar con medios estériles acuosos u orgánicos para formar soluciones o suspensiones inyectables. En una realización, las composiciones inyectables son soluciones o suspensiones isotónicas acuosas. Las composiciones se pueden esterilizar y/o pueden contener adyuvantes, tales como agentes conservantes, estabilizantes, humectantes o emulgentes, promotores de solución, sales para regular la presión osmótica y/o tampones. Además, también pueden contener otras sustancias terapéuticamente valiosas. Las composiciones se preparan de acuerdo con métodos convencionales de mezcla, granulación o revestimiento, respectivamente, y contienen aproximadamente de un 0,1 a un 75 %, en otra realización, las composiciones contienen aproximadamente de un 1 a un 50 %, del ingrediente activo.

15 Por ejemplo, las soluciones inyectables se producen usando disolventes tales como aceite de sésamo o cacahuete o propilenglicol acuoso, así como soluciones acuosas de sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos solubles en agua. En algunas realizaciones, se preparan dispersiones en glicerol, polietilenglicoles líquidos, y mezclas de los mismos en aceites. En condiciones habituales de almacenamiento y uso, estas preparaciones contienen un conservante para prevenir el crecimiento de microorganismos. Las expresiones "administración parenteral" y "administrado por vía parenteral", como se usan en el presente documento, significan vías de administración distintas de la administración enteral y tópica, habitualmente mediante inyección, e incluyen, sin limitación, inyección e infusión intravenosa, intramuscular, intraarterial, intratecal, intracapsular, intraorbital, intracardiaca, intradérmica, intraperitoneal, transtraqueal, subcutánea, subcuticular, intraarticular, subcapsular, subaracnoidea, intraespinal e intraesternal.

25 Para administración rectal, las composiciones farmacéuticas adecuadas son, por ejemplo, preparaciones tópicas, supositorios o enemas. Los supositorios se preparan ventajosamente a partir de emulsiones o suspensiones grasas. Las composiciones se pueden esterilizar y/o pueden contener adyuvantes, tales como agentes conservantes, estabilizantes, humectantes o emulgentes, promotores de solución, sales para regular la presión osmótica y/o tampones. Además, también pueden contener otras sustancias terapéuticamente valiosas. Las composiciones se preparan de acuerdo con métodos convencionales de mezcla, granulación o revestimiento, respectivamente, y contienen aproximadamente de un 0,1 a un 75 %, en otra realización, las composiciones contienen aproximadamente de un 1 a un 50 %, del ingrediente activo.

35 En algunas realizaciones, los compuestos se formulan para suministrar el agente activo mediante administración pulmonar, por ejemplo, administración de una formulación en aerosol que contiene el agente activo a partir de, por ejemplo, un pulverizador de bomba manual, nebulizador, o inhalador presurizado de dosis medida. En algunas realizaciones, las formulaciones adecuadas de este tipo también incluyen otros agentes, tales como agentes antiestáticos, para mantener los compuestos desvelados en forma de aerosoles eficaces.

40 Un dispositivo de suministro de fármaco para el suministro de aerosoles comprende un depósito de aerosol adecuado con una válvula de dosificación que contiene una formulación farmacéutica en aerosol como se ha descrito y un accionador alojado adaptado para sujetar el depósito y permitir el suministro de fármaco. El depósito del dispositivo de suministro de fármaco tiene un espacio superior que representa más de aproximadamente un 15 % del volumen total del depósito. A menudo, el polímero destinado para administración pulmonar se disuelve, suspende o emulsiona en una mezcla de un disolvente, tensioactivo y propelente. La mezcla se mantiene a presión en un depósito que se ha cerrado herméticamente con una válvula de dosificación.

50 Para administración nasal, se puede usar un vehículo sólido o líquido. El vehículo sólido incluye un polvo grueso que tiene un tamaño de partícula en el intervalo de, por ejemplo, aproximadamente 20 a aproximadamente 500 micrómetros y tal formulación se administra mediante inhalación rápida a través de las fosas nasales. En algunas realizaciones, en las que se usa el vehículo líquido, la formulación se administra en forma de gotas o pulverización nasal e incluye soluciones acuosas o en aceite de los ingredientes activos.

55 También se contemplan formulaciones que son formas de dosificación de dispersión rápida, también conocidas como formas de "dosis instantánea". En particular, algunas realizaciones de la presente invención se formulan como composiciones que liberan sus ingredientes activos en el transcurso de un corto periodo de tiempo, por ejemplo, habitualmente menos de aproximadamente cinco minutos, en otra realización, menos de aproximadamente noventa segundos, en otra realización, menos de aproximadamente treinta segundos y en otra realización, en menos de aproximadamente diez o quince segundos. Tales formulaciones son adecuadas para administración a un sujeto a través de una diversidad de vías, por ejemplo mediante inserción en una cavidad corporal o aplicación a una superficie corporal húmeda o herida abierta.

65 Habitualmente, una "dosificación instantánea" es una forma de dosificación sólida que se administra por vía oral, que se dispersa rápidamente en la boca, y por lo tanto no requiere gran esfuerzo para tragar y permite que el compuesto se ingiera o absorba rápidamente a través de las membranas de la mucosa oral. En algunas realizaciones, las formas de dosificación de dispersión rápida adecuadas también se usan en otras aplicaciones, incluyendo el

tratamiento de heridas y otras amenazas corporales y estados de enfermedad en los que no es posible la liberación del medicamento mediante humedad suministrada externamente.

5 Las formas de "dosificación instantánea" se conocen la técnica; véanse, por ejemplo, formas de dosificación efervescente y revestimientos de liberación rápida de micropartículas insolubles en los documentos de Patente de Estados Unidos con números 5.578.322 y 5.607.697; espumas y líquidos liofilizados en los documentos de Patente de Estados Unidos con números 4.642.903 y 5.631.023; formas de dosificación de hilado por fusión en los documentos de Patente de Estados Unidos con números 4.855.326, 5.380.473 y 5.518.730; fabricación de formas libres sólidas en el documento de Patente de Estados Unidos N° 6.471.992; matriz vehículo basada en sacáridos y un aglutinante líquido en los documentos de Patente de Estados Unidos con números 5.587.172, 5.616.344, 10 6.277.406, y 5.622.719; y otras formas conocidas.

Los compuestos de la invención también se formulan en forma de formulaciones de "liberación pulsada", en las que el compuesto se libera de las composiciones farmacéuticas en una serie de liberaciones (es decir, pulsos). Los 15 compuestos también se formulan en forma de formulaciones de "liberación sostenida" en las que el compuesto se libera continuamente de la composición farmacéutica durante un periodo prolongado.

También se contemplan formulaciones, por ejemplo, formulaciones líquidas, incluyendo agentes de encapsulado o solvatación cíclicos o acíclicos, por ejemplo, ciclodextrinas, poliéteres, o polisacáridos (por ejemplo, metilcelulosa), o 20 en otra realización, derivados de β -ciclodextrina polianiónica con un grupo sal de sulfonato sódico separado de la cavidad lipofílica mediante un grupo espaciador alquil éter o polisacáridos. En una realización, el agente es metilcelulosa. En otra realización, el agente es un derivado de β -ciclodextrina polianiónica con una sal de sulfonato sódico separada de la cavidad lipofílica mediante un grupo espaciador butil éter, por ejemplo, CAPTISOL® (CyDex, Overland, KS). Los expertos en la materia pueden evaluar las relaciones de formulación de agente 25 adecuado/compuesto desvelado preparando una solución del agente en agua, por ejemplo, una solución al 40 % en peso; preparando diluciones seriadas, por ejemplo, para hacer soluciones de un 20 %, 10 %, 5 %, 2,5 %, 0 % (control), y similares; añadiendo un exceso (en comparación con la cantidad que se puede solubilizar por el agente) del compuesto desvelado; mezclando en condiciones apropiadas, por ejemplo, calentamiento, agitación, sonicación, y similares; centrifugando o filtrando la mezcla resultante para tener soluciones transparentes; y analizando la 30 concentración del compuestos desvelado en las soluciones.

La mención de publicaciones y documentos de patente no tiene por objeto el reconocimiento de que cualquiera es técnica anterior pertinente, ni constituye reconocimiento alguno en cuanto a los contenidos o la fecha de los mismos. Habiéndose descrito hasta ahora la invención a modo de descripción escrita, los expertos en la materia reconocerán 35 que la invención se puede poner en práctica en una diversidad de realizaciones y que la descripción precedente y los ejemplos posteriores son con fines de ilustración y no limitación de las reivindicaciones que siguen.

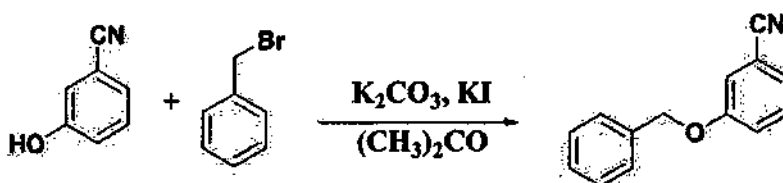
Ejemplos

40 Ejemplo 1: síntesis

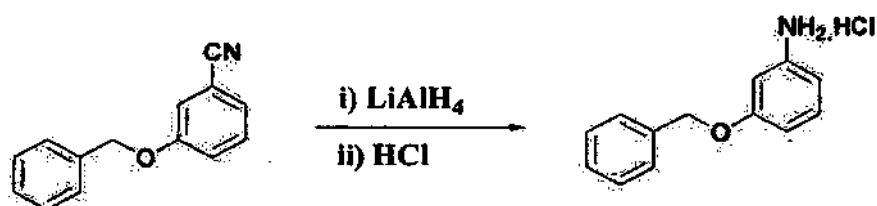
En el presente documento se describen las síntesis representativas de los compuestos de la invención.

Síntesis de los Compuestos 1 y 2 (KX1-136 y KX1-305)

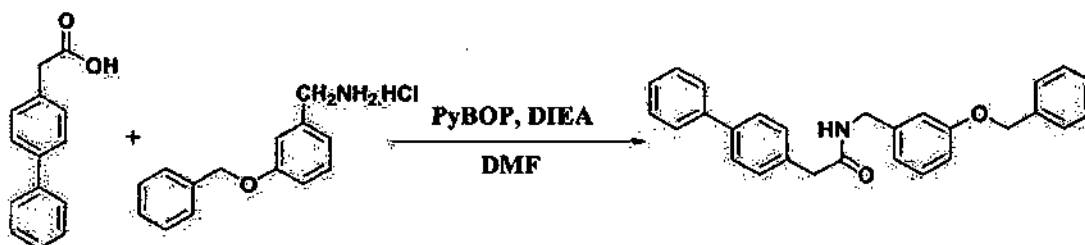
45 3-Benciloxibenzonitrilo



50 A una solución de 3-cianofenol (5,00 g, 42,00 mmol) en acetona (100 ml), se añadieron carbonato potásico (5,79 g, 42,0 mmol), yoduro potásico (335 mg, 21,0 mmol) y bromuro de bencilo (4,20 ml, 42,00 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 12 h (TLC, acetato de etilo:hexano 1:1, $t_R = 0,6$), a continuación el disolvente se retiró al vacío y el residuo se repartió entre agua (50 ml) y acetato de etilo (50 ml), la fase orgánica se lavó con agua dos veces y se secó sobre sulfato sódico anhidro y se evaporó a presión reducida para dar el éter objetivo en forma 55 de un aceite de color amarillo (8,46 g) con un 96 % de rendimiento; RMN 1H (DMSO (dimetilsulfóxido), 400 MHz): δ 7,51-7,33 (m, 9H), 5,16 (s, 2H).

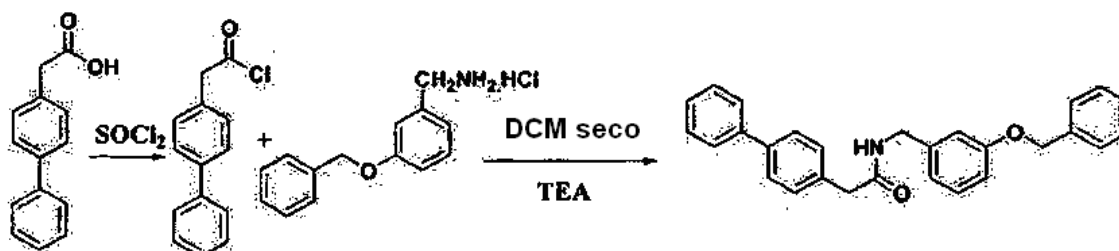
Clorhidrato de 3-benciloxibencilamina

- 5 A una suspensión de hidruro de litio y aluminio, LAH (4,314 g, 113,684 mmol) en éter seco (200 ml) se añadió gota a gota una solución de 3-benciloxibenzonitrilo en éter (7,92 g, 37,894 mmol) durante 10 min a temperatura ambiente, y se mantuvo en agitación durante 4 h (TLC, acetato de etilo:hexano 1:3, $t_R = 0,5$), la reacción se interrumpió con 10 ml de acetato de etilo y 10 ml de agua y se filtró. La fase orgánica se lavó con agua, se secó sobre Na_2SO_4 y se trató con 10 ml de HCl conc. para formar un precipitado inmediato de color blanco (6 g) con un 68 % de rendimiento. RMN ^1H (DMSO, 400 MHz): δ 8,33 (s, 3H), 7,45-7,37 (m, 4H), 7,34-7,30 (m, 2H), 7,19 (s, 1H), 7,02 (t, $J = 10$ Hz, 2H), 5,10 (s, 2H), 3,97 (s, 2H).

N(3-benciloxi-bencil)-4-bifenilacetamida

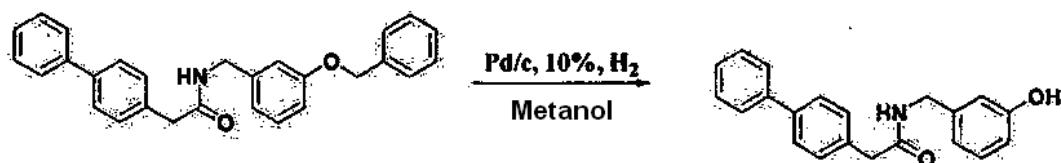
- 15 A una solución de ácido 4-bifenilacético (2,29 g, 10,45 mmol) en dimetilformamida, DMF, (30 ml) se añadió diisopropiletilamina, DIEA, (5,47 ml, 31,35 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 15 min, a continuación se añadió hexafluorofosfato de benzotriazoliloxi-tris[pirrolidino]-fosfonio, PyBOPTM, (5,43 g, 10,45 mmol) y la agitación se continuó durante un periodo adicional de 30 min, se añadió a continuación clorhidrato de 3-benciloxibencilamina (2,6 g, 10,45 mmol) y la agitación continuó durante 24 h. La mezcla de reacción se vertió a continuación sobre agua enfriada en hielo acidificada con HCl 1 N (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (100 ml) y la fase orgánica se lavó con una solución saturada de NaHCO_3 , agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y el disolvente se retiró al vacío para dar un polvo de color amarillento-blanco del compuesto deseado (2,65 g) con un 25 62 % de rendimiento.

Otro procedimiento implica el uso de formación de amida usando el cloruro de ácido como se muestra en la siguiente reacción.



- 30 En un matraz, se añadió cloruro de tionilo (20 ml) a ácido 4-bifenilacético (2,5 g), y se calentó a reflujo durante 1 h, se enfrió, y el exceso de cloro de tionilo se retiró al vacío hasta sequedad, a continuación el cloruro de ácido en bruto producido, 2,8 g, se disolvió en DCM seco (diclorometano) (30 ml), y se añadió gota a gota a 0 °C a una cantidad equimolar de solución de 3-benciloxibencilamina en DCM (10 ml) con trietilamina (1,5 mol) (TEA) y se agitó durante 35 5 h, a continuación se vertió sobre agua fría acidificada, la fase orgánica se lavó con agua y salmuera y el disolvente se retiró a presión reducida para dar la amida objetivo con un 80 % de rendimiento. RMN ^1H (DMSO, 500 MHz): δ 8,58 (t, $J = 12$ Hz 1H), 7,60-7,57 (m, 4H), 7,44-7,29 (m, 10H), δ 7,21 (t, $J = 16,5$ Hz, 2H), 6,85 (d, $J = 6,5$ Hz, 2H), 6,81 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 5,00 (s, 2H), 4,24 (d, $J = 6$ Hz, 2H), 3,51 (s, 2H).

40

Compuesto 1: N(3-hidroxi-bencil)-4-bifenilacetamida

- 5 Para retirar el grupo bencilo de este éter (5,00 g, 13,35 mmol), se disolvió en metanol (20 ml), se añadió a esta solución una cantidad catalítica de Pd al 10 %/C (355 mg, 2,21 mmol) en un hidrogenador de Parr (55 psi, 379 kPa) durante 5 h, se filtró a través de Celite y el disolvente se retiró al vacío para dar el fenol objetivo en forma de un polvo de color amarillento (3,20 g) con un 84 % de rendimiento, que se cristalizó a partir de metanol para dar el material cristalino de color blanco (1,5 g), p.f. = 169-170 °C. RMN ¹H (DMSO, 400 MHz): δ 9,34 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,63 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 7,58 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,44 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 7,35 (d, *J* = 8 Hz, 3H), 7,07 (t, *J* = 8 Hz, 1H), 6,65-6,60 (m, 3H), 4,17 (d, *J* = 5,6 Hz, 2H), 3,5 (s, 2H). FAB (bombardeo atómico rápido) HRMS *m/e* calc. para (M+H) C₂₁H₂₀NO₂: 318,1449; encontrado: 318,1484.

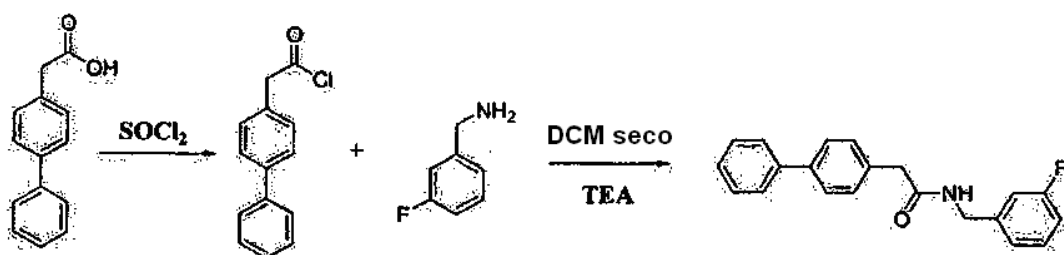
Compuesto 2: N(3-fluoro-bencil)-4-bifenilacetamida

15



- A una solución de ácido 4-bifenilacético (2,00 g, 9,42 mmol) en DMF (20 ml) se añadió DIEA (3,29 ml, 18,84 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 15 min, se añadió a continuación PyBOP (4,90 g, 9,42 mmol) y la agitación continuó durante un periodo adicional de 30 min, a continuación se añadió 3-fluorobencilamina (1,18 g, 9,42 mmol) y la agitación continuó durante 24 h, a continuación la mezcla de reacción se vertió sobre agua enfriada con hielo acidificada con HCl 1 N (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (100 ml) y la fase orgánica se lavó con una solución saturada de NaHCO₃, agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y el disolvente se retiró al vacío para dar un polvo de color blanco del compuesto deseado (1,00 g) con un 33 % de rendimiento. Otro método implica el método de acoplamiento de cloruro de ácido que se describe a continuación.

25



- Se cargó ácido 4-bifenilacético (2,5 g, 11,78 mmol) en un matraz y a continuación se añadió cloruro de tionilo (15 ml) y se calentó a reflujo durante 1 h, se enfrió, y el exceso de cloruro de tionilo se retiró al vacío hasta sequedad, a continuación el cloruro de ácido en bruto producido (2,8 g, 12,13 mmol) se disolvió en DCM seco (30 ml), y se añadió gota a gota a 0 °C a la solución de 3-fluorobencilamina (1,38 ml, 12,13 mmol) en DCM (10 ml) junto con TEA (1,69 ml, 12,13 mmol) y se agitó durante 5 h, a continuación se vertió sobre agua fría acidificada, la fase orgánica se lavó con agua y salmuera y el disolvente se retiró a presión reducida para dar la amida objetivo (3,1 g) con un 80 % de rendimiento. Se recrystalizó a partir de metanol, p.f. = 170-172 °C. RMN ¹H (DMSO, 500 MHz): δ 8,62 (t, *J* = 11 Hz, 1H), 7,63 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 7,59 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,44 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H), 7,37-7,31 (m, 4H), 7,08-7,01 (m, 3H), 4,28 (d, *J* = 5,5 Hz, 2H), 3,52 (s, 2H). FAB HRMS *m/e* calc. para (M+H) C₂₁H₁₈FNO: 320,1406; encontrado: 320,2, y el pico base encontrado: 342,1262 para (M+Na); calc. 342,1372.

40

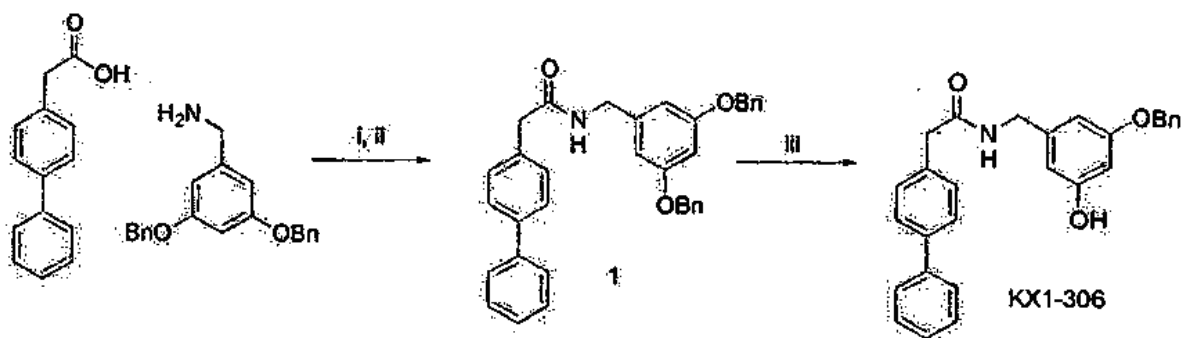
Síntesis del Compuesto 3, KX1-306

La síntesis, perfilada en el Esquema 1, comenzó con la formación de cloruro de ácido de ácido bifenílacético seguido de acoplamiento de amida con 3,5-dibenciloxibencilamina. Se introdujeron un gran número de impurezas mediante la formación del cloruro de ácido. Sin embargo, también se pueden usar en esta reacción otros procedimientos de acoplamiento de amida tales como, por ejemplo, PyBOP o carbodiimidas.

La escisión de uno de los grupos bencilo se consiguió a alta presión de hidrógeno (50-60 psi, 345-414 kPa) durante 15 horas. La reacción se controló por TLC. Se usó cromatografía sobre gel de sílice para separar el producto del material de partida así como del dihidroxi producto secundario.

Se disolvió ácido bifenílacético (220 mg, 1,00 mmol) en DCM, se añadieron 5 eq. (0,38 ml) de cloruro de tionilo y la reacción se calentó a reflujo durante 4 horas. Los disolventes se retiraron al vacío y el residuo se disolvió en DCM. Se añadió 3,5-dibenciloxibencilamina (1,1 eq.) seguido de TEA (1 eq.). A continuación, la reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La reacción se diluyó hasta 45 ml (con DCM) y se lavó con HCl 1 N (3 x 20 l), bicarbonato sódico saturado (3 x 20 ml), y salmuera (3 x 20 ml). A continuación, la reacción se secó con sulfato sódico y se retiró el disolvente al vacío para dar 330 mg de producto en bruto. La cromatografía sobre gel de sílice (DCM:EtOAc (acetato de etilo) 1:1) proporcionó 220 mg de producto puro. TLC, $t_R = 0,2$ (punto único, 7:3 hexanos:EtOAc). LCMS 514,2 (m+H) 536,2 (m+Na). RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 3,65 (s, 2H), 4,50 (d, 5,7 Hz, 2H), 4,96 (s, 4H), 5,71 (s, 1H), 6,43 (s, 2H), 6,49 (s, 1H), 7,58-7,26 (m, 19H).

La dibenciloxiamida (**1**) se disolvió en 15 ml de EtOAc (acetato de etilo) con calentamiento suave en una botella de Parr. Esto se puso en el hidrogenador a 50 psi (345 kPa) de hidrógeno durante 15 h. La reacción se filtró a través de Celite y el disolvente se retiró al vacío para dar una mezcla en bruto de material de partida y producto. La cromatografía sobre gel de sílice proporcionó 50 mg de **1** y 41 mg del producto deseado KX1-306; LCMS 424,1 (m+H), 446,2 (m+Na), 847,0 (2m+H), 868,9 (2m+Na). RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 3,66 (s, 2H), 4,38 (d, 5,6 Hz, 2H), 4,98 (s, 2H), 5,71 (s, 1H), 6,43 (s, 2H), 6,49 (s, 1H), 7,30-7,45 (m, 10H), 7,54-7,57 (m, 4H).

Esquema 1

Reactivos: i) $SOCl_2$, DCM. ii) 3,5-dibenciloxibencilamina (1,0 eq.), TEA (2,0 eq.) 20 % de rendimiento (dos etapas, con cromatografía), iii) Pd al 10 %/C (10 % en moles), H_2 , 55 psi (345 kPa), EtOAc 24 h (53 %, después de cromatografía, BORMS).

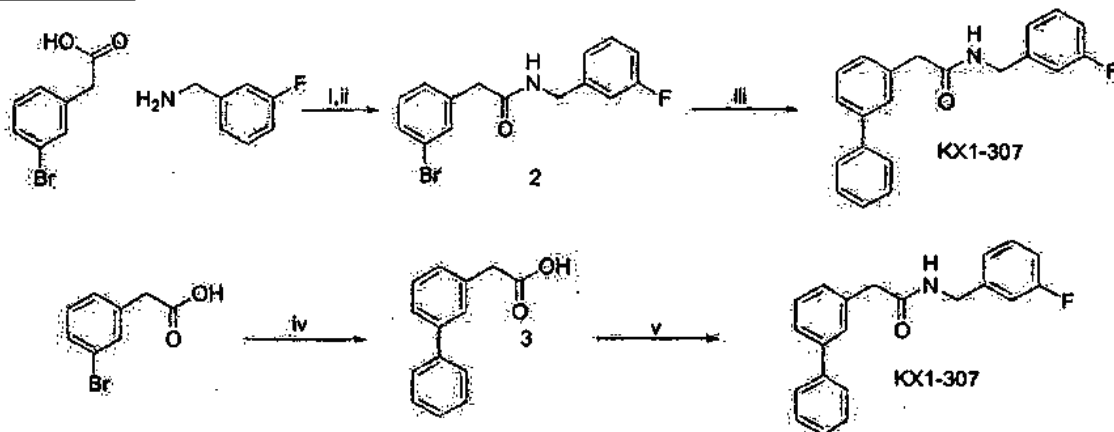
Síntesis del Compuesto 4, KX1-307

La síntesis se perfila en el Esquema 2. En una síntesis, la reacción comenzó con la formación del enlace amida para dar **2**, seguido de acoplamiento de Suzuki con ácido fenilborónico para dar el producto de meta-bifenilo, Compuesto **4**, **KX1-307**. En la reacción de Suzuki, se formó el producto de bifenilo pero la reacción no se completó (por RMN y LCMS) a pesar de tiempo y calentamiento adicional, y cantidad extra de catalizador. Usando cromatografía sobre gel de sílice, el producto no se pudo separar del material de partida bromado **2**. La inversión del acoplamiento de Suzuki y amida solucionó el problema de separación y produjo con éxito la metabifenilamida KX1-307 así como 2'-fluorobifenil-4-acetamida KX1-309 (Compuesto 6, Esquema 3).

Se disolvieron ácido 3-bromofenilacético (250 mg, 1,163 mmol) y 156 mg (1,1 eq.) de ácido fenilborónico en 6 ml de agua: isopropanol (6:1). Se disolvió carbonato sódico (160 mg, 1,3 eq.) en 0,5 ml agua destilada y se añadió a la reacción seguido de $Pd(OH)_2/C$ (74 mg, 3 % en moles). Esto se hizo rotar en un baño de agua a 65 °C durante 5 horas. La reacción se filtró a través de papel de filtro. El papel de filtro se lavó con 25 ml de isopropanol:agua:NaOH 1 N (35:5:1). Los lavados se combinaron y se acidificaron a pH 2 con ácido sulfúrico 1 N. Se retiró el isopropanol al vacío y se añadió agua (10 ml). Esta fase acuosa se lavó con diclorometano (3 x 20 ml). Los lavados orgánicos se combinaron, se secaron con sulfato sódico, y se retiró el disolvente al vacío para dar 215 mg (87 % de rendimiento) del producto de bifenilo **3**. TLC, $t_R=0,7$ (tira larga, EtOAc:DCM 1:1). RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 3,72 (s, 2H), 7,26-7,60 (m, 9H).

Se disolvieron ácido 3-bifenilacético (**3**) (100 mg, 0,472 mmol), 3-fluorobencilamina (1,1 eq.), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida, EDCI, (1,1 eq.), y HOBT (1-hidroxibenzotriazol, 1,0 eq.) en 10 ml de DCM anhidro. Después de 10 min, se añadió DIEA (1,1 eq.) y la reacción se dejó transcurrir durante una noche. La reacción se diluyó hasta 25 ml y se lavó con HCl 1 N (3 x 10 l), bicarbonato sódico saturado (3 x 10 ml), y salmuera (2 x 20 ml). La reacción se secó con sulfato sódico y se retiró el disolvente al vacío para dar 124 mg de KX1-307 puro (83 % de rendimiento). TLC, $t_R = 0,7$ (punto único, EtOAc:DCM 1:1). RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) (ppm) 3,69 (s, 2H) 4,40 (d, 6,0 Hz) 5,77 (s, 1H) 6,86-6,96 (m, 3H) 7,10-7,26 (m, 2H) 7,32 (m, 8H).

Esquema 2



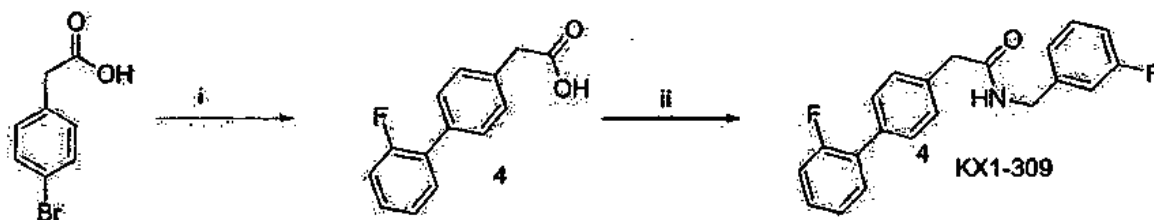
Reactivos: i) $SOCl_2$, DCM. ii) 3-fluorobencilamina (1,1 eq.), DIEA (2,2 eq.) (20 % después de cromatografía). iii) ácido fenilborónico (1,2 eq.), carbonato sódico 2 M, $Pd(PPh_3)_4$ (3 % en moles), tolueno (mezcla inseparable). iv) ácido fenilborónico (1,1 eq.), Na_2CO_3 (1,3 eq.), $Pd(OH)_2/C$ (3 % en moles), isopropanol:agua 1:6 (87 % de rendimiento). v) 3-fluorobencilamina (1,1 eq.), EDCI (1,1 eq.), HOBT (1,0 eq.), DIEA (1,1 eq.) (83 % de rendimiento).

15 Síntesis del Compuesto 6, KX-309

La síntesis se perfila en el Esquema 3. Se disolvieron ácido 4-bromofenilacético (500 mg, 2,33 mmol) y 358 mg de ácido 2-fluorofenilborónico (1,1 eq.) en 12 ml de agua:isopropanol 6:1. Se disolvió carbonato sódico (320 mg, 1,3 eq.) en 1 ml de agua destilada y se añadió a la reacción seguido de $Pd(OH)_2/C$ (148 mg, 3 % en moles). Esto se hizo rotar en un baño de agua a 65 °C durante 5 horas. La reacción se filtró a través de papel de filtro. El papel de filtro se lavó con 50 ml de isopropanol:agua:NaOH 1 N (35:5:1). Los lavados se combinaron y se acidificaron a pH 2 con ácido sulfúrico 1 N. Se retiró el isopropanol al vacío, se añadió agua (20 ml) y se lavó con diclorometano (3 x 30 ml). Los lavados orgánicos se combinaron, se secaron con sulfato sódico, y se retiró el disolvente al vacío para dar 177 mg (35 % de rendimiento) del producto de bifenilo **4**. TLC, $t_R = 0,7$ (tira larga, EtOAc:DCM 1:1). RMN 1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 3,73 (s, 2H), 7,16 (t, 10,5 Hz, 1H), 7,22 (t, 7,5 Hz, 1H), 7,32 (cd, 1,5 Hz, 7,5 Hz, 1H), 7,38 (d, 8,0 Hz, 2H), 7,44 (td, 1,5 Hz, 7,5 Hz, 1H), 7,54 (d, 8,0 Hz, 2H).

Se disolvieron ácido 2'-fluorobifenilacético (**4**) (103 mg, 0,448 mmol), 3-fluorobencilamina (1,1 eq.), EDCI (1,1 eq.), y HOBT (1,0 eq.) en 6 ml de DCM anhidro. Después de 10 min, se añadió DIEA (1,1 eq.) y la reacción se dejó transcurrir durante una noche. La reacción se diluyó hasta 25 ml y se lavó con HCl 1 N (3 x 10 l), bicarbonato sódico saturado (3 x 10 ml), y salmuera (2 x 20 ml). La reacción se secó con sulfato sódico y se retiró el disolvente al vacío para dar 126 mg de Compuesto 6 puro, KX1-309 (83 % de rendimiento). LCMS 360,1 (m+Na) 696,8 (2m+Na). RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 3,67 (s, 2H) 4,21 (d, 6,0 Hz, 2H) 5,79 (s, 1H) 6,87-6,98 (m, 3H) 7,10-7,44 (m, 7H) 7,53 (dd, 1,5 Hz, 7,5 Hz, 2H).

Esquema 3



Reactivos: i) ácido fenilborónico (1,1 eq.), Na_2CO_3 (1,3 eq.), $Pd(OH)_2/C$ (3 % en moles), isopropanol:agua 1:6 (35 % de rendimiento). ii) 3-fluorobencilamina (1,1 eq.), EDCI (1,1 eq.), HOBT (1,0 eq.), DIEA (1,1 eq.), 83 % de rendimiento.

Síntesis del Compuesto 5: N-(3-fluorofenil)-4-bifenilacetamida, KXI-308

Se añadió cloruro de tionilo (0,38 ml, 5,0 mmol) a una solución enfriada en hielo-agua de ácido 4-bifenilacético (0,2 g, 0,9 mmol) en 5 ml de diclorometano, se dejó calentar la solución a temperatura ambiente y a continuación se calentó a reflujo durante 1 h, el disolvente y el exceso cloruro de tionilo se evaporaron al vacío, el aceite formado se disolvió de nuevo en 5 ml de diclorometano seguido de la adición de 4-dimetilaminopiridina (0,12 g, 1,0 mmol) y 3-fluoroanilina (0,11 g, 1,0 mmol), se agitó a temperatura ambiente durante una noche, a continuación la mezcla de reacción se diluyó con 10 ml de diclorometano y 20 ml de agua, la fase orgánica se lavó con HCl 1 N, solución saturada de NaHCO₃, y solución saturada de NaCl, se secó usando Na₂SO₄ y se evaporó hasta sequedad (0,2 g, 72 %). RMN H¹ INOVA-500 (CDCl₃) δ 3,805 (s, 2H), 6,815 (t, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,068 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,218-7,284 (m, 2H), 7,380-7,499 (m, 6H) 7,620-7,664 (m, 4H). MS (*m/z*) 306,2 (M+H)⁺.

Síntesis del Compuesto 7: N-(3-fluorobencil)-4-(3-fluorofenil)fenilacetamida, KX1-310

Síntesis de ácido (4'-Fluoro-bifenil-4-il)-acético: se añadieron ácido 4-bromo-fenilacético (0,5 g, 2,3 mmol), ácido 3-fluorofenilborónico (0,36 g, 2,4 mmol) y paladio al 10 % sobre el carbono humedecido en agua al 50 % (0,16 g, 0,075 mmol de Pd) a 10 ml de mezcla 5:1 de agua:isopropanol, a continuación se añadió Na₂CO₃ (0,32 g, 3 mmol) disuelto en 3 ml de agua a la mezcla anterior, la reacción se calentó a 65-70 °C durante una noche, la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con 20 ml de i-PrOH/H₂O/NaOH al 10 % 70:15:1, se filtró, el catalizador se lavó con 20 ml x 3 usando la mezcla anterior, el filtrado se acidificó usando H₂SO₄ al 20 %, se filtró y se secó. Ácido (3'-fluoro-bifenil-4-il)-acético: (0,4 g, 75 %) RMN H¹ INOVA-500 (DMSO *d*₆) δ 3,623 (s, 2H), 7,192 (m, 1H), 7,358 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,474-7,515 (m, 3H), 7,652 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 12,316 (s, 1H).

Se disolvieron 3-fluorobencilamina (0,14 ml, 1,1 mmol), PyBOP (0,57 g, 1,1 mmol) y DIEA (0,36 ml, 2,2 mmol) en DMF, se agitaron durante una noche, a continuación la mezcla de reacción se vertió en agua, se recogió el sólido por filtración, y se recristalizó usando agua-metanol. (0,22 g, 76 %); RMN H¹ INOVA-500 (DMSO *d*₆) δ 3,550 (s, 2H), 4,303 (d, *J* = 6,5 Hz, 2H), 7,027-7,097 (m, 3H), 7,197 (m, 1H), 7,350 (m, 1H), 7,389 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,477-7,518 (m, 3H), 7,657 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 8,652 (t, *J* = 5,5 Hz, 1H). MS (*m/z*) 338,1 (M+H)⁺.

Síntesis del Compuesto 8, N-(3-fluorobencil)-4-(4-fluorofenil)fenilacetamida, KX1-311

Síntesis de ácido (4'-fluoro-bifenil-4-il)-acético: se añadieron ácido 4-bromo-fenilacético (0,5 g, 2,3 mmol), ácido 4-fluorofenilborónico (0,36 g, 2,4 mmol) y paladio al 10 % sobre el carbono humedecido en agua al 50 % (0,16 g, 0,075 mmol de Pd) a 10 ml de una mezcla 5:1 de agua:isopropanol, a continuación se añadió Na₂CO₃ (0,32 g, 3 mmol) disuelto en 3 ml de agua a la mezcla anterior, la reacción se calentó a 65-70 °C durante una noche, la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con 20 ml de i-PrOH/H₂O/NaOH al 10 % 70:15:1, se filtró, el catalizador se lavó con 20 ml x 3 usando la mezcla anterior, el filtrado se acidificó usando H₂SO₄ al 20 %, se filtró y se secó (0,4 g, 75 %). RMN H¹ INOVA-500 (DMSO *d*₆) δ 3,621 (s, 2H), 7,290 (t, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,351 (d, *J* = 7,5 Hz, 2H), 7,593 (d, *J* = 7,5 Hz, 2H), 7,695 (t, *J* = 7 Hz, 2H), 12,386 (s, 1H). Es

Se disolvieron ácido (4'-fluoro-bifenil-4-il)-acético (0,2 g, 0,9 mmol), 3-fluorobencilamina (0,14 ml, 1,1 mmol), PyBOP (0,57 g, 1,1 mmol) y DIEA (0,36 ml, 2,2 mmol) en DMF, se agitaron durante una noche, a continuación la mezcla de reacción se vertió en agua, se recogió el sólido por filtración, y se recristalizó usando agua-metanol. (0,26 g, 90 %); RMN H¹ INOVA-500 (DMSO *d*₆) δ 3,541 (s, 2H), 4,304 (d, *J* = 5,5 Hz, 2H), 7,027-7,098 (m, 3H), 7,273-7,382 (m, 5H), 7,582 (d, *J* = 8,0, 2H), 7,694 (m, 2H), 8,641 (t, *J* = 5,5 Hz, 2H) MS (*m/z*) 338,1 (M+H)⁺.

Síntesis del Compuesto 9, N-(3-fluorobencil)-N-metil-4-bifenilacetamida, KX1-312

Se disolvieron ácido 4-bifenilacético (0,25 g, 1,2 mmol), N-metil-3-fluorobencilamina (0,16 g, 1,2 mmol), EDCI (0,23 g, 1,2 mmol) y DIEA (0,42 ml, 2,4 mmol) en 10 ml de DCM y se agitaron durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con 10 ml de DCM, se lavó con HCl al 10 %, solución saturada de NaHCO₃, y solución saturada de NaCl, se secó usando Na₂SO₄ y se evaporó para producir un aceite viscoso transparente (160 mg, 43 %). RMN H¹ INOVA-500 (DMSO *d*₆) indicó la presencia de una mezcla de isómeros *cis* y *trans* en una proporción 1:2; al llevar a cabo el experimento de RMN a 50 °C cambió ligeramente el valor del desplazamiento químico, pero no tuvo casi efecto en la proporción. Los protones se marcaron como H_a o H_b para indicar que pertenecen a un isómeros o al otro. RMN H¹ INOVA-500 (DMSO *d*₆) 2,813 (s, 3H_a), 3,000 (s, 3H_b), 3,784 (s, 2H_a), 3,841 (s, 2H_b), 4,543 (s, 2H_b), 4,681 (s, 2H_a), 6,931-7,649 (m, 13H_a + 13H_b). MS (*m/z*) 334,2 (M+H)⁺.

Síntesis del Compuesto 10, N-(3-fluorobencil)-4-fenil-2-fluorofenilacetamida, KX1-313

Síntesis de 4-bromo-2-fluoro-fenilacetamida: se disolvió bromuro de 4-bromo-2-fluorobencilo (5 g, 18,7 mmol) en 30 ml de etanol, a lo que se añadió una solución en agua (10 ml) de KCN (2,43 g, 37,4 mmol), se calentó a reflujo durante una noche, a continuación se enfrió a temperatura ambiente, se vertió en 200 ml de hielo picado, se filtró, y se cromatografió usando acetato de etilo 1:1 seguido de acetato de etilo (el cianocompuesto se hidrolizó sobre el gel de sílice para producir la carboxamida), que se evaporó para producir un sólido de color blanco, (1,3 g, 32 %). RMN H¹ INOVA-500 (DMSO *d*₆) δ 3,436 (s, 2H), 7,005 (s, 1H), 7,289 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,361 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,478

(m, 1H), 7,517 (s, 1H).

5 Síntesis de ácido 4-bromo-2-fluoro-fenilacético: se suspendió 4-bromo-2-fluoro-fenilacetamida (1,3 g) en 100 ml de NaOH al 30 %, calentando a temperatura de reflujo durante 24 h, se enfrió a temperatura ambiente, y se lavó con DCM y acetato de etilo. La fase acuosa se acidificó con HCl conc., se extrajo con acetato de etilo, y se evaporó; el residuo se cristalizó a partir de isopropanol-agua para dar cristales con forma de aguja (0,5 g, 38 %). RMN ^1H INOVA-500 (DMSO d_6) δ 3,619 (s, 2H), 7,316 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,379 (dd, $J = 8,0, 1,5$ Hz, 1H), 7,516 (dd, $J = 8,0, 1,5$ Hz, 1H), 12,555 (s, 1H).

10 Síntesis de ácido 4-fenil-2-fluorofenilacético: se añadieron ácido 4-bromo-2-fluoro-fenilacético (0,25 g, 1,1 mmol), ácido fenilborónico (0,15 g, 1,2 mmol) y paladio al 10 % sobre el carbono humedecido en agua al 50 % (0,07 g, 0,033 mmol de Pd) a 10 ml de mezcla 5:1 de agua:isopropanol, a continuación se añadió Na_2CO_3 (0,14 g, 1,3 mmol) disuelto en 3 ml de agua a la mezcla anterior, la reacción se calentó a 65-70 °C durante una noche, la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con 20 ml de i-PrOH/ H_2O /NaOH al 10 % 70:15:1, se filtró, el catalizador se lavó con 20 ml x 3 usando la mezcla anterior, el filtrado se acidificó usando H_2SO_4 al 20 %, se filtró y se secó (0,2 g, 83 %). RMN ^1H INOVA-500 (DMSO d_6) δ 3,675 (s, 2H), 7,382-7,518 (m, 6H), 7,707 (d, $J = 7,5$ Hz, 2H), 12,498 (s, 1H).

20 Síntesis de N-(3-fluorobencil)-4-fenil-2-fluorofenilacetamida: se disolvieron ácido 4-fenil-2-fluorofenilacético (0,2 g, 0,9 mmol), 3-fluorobencilamina (0,14 ml, 1,1 mmol), PyBOP (0,57 g, 1,1 mmol) y DIEA (0,36 ml, 2,2 mmol) en DMF, se agitaron durante una noche, la mezcla de reacción se vertió a continuación en agua, se recogió el sólido por filtración, y se recristalizó usando agua-metanol. (0,20 g, 70 %); RMN ^1H INOVA-500 (DMSO d_6) δ 3,612 (s, 2H), 4,318 (d, $J = 6$ Hz, 2H), 7,064-7,117 (m, 3H), 7,345-7,503 (m, 7H), 7,695 (d, $J = 7,5$ Hz, 2H), 8,660 (t, $J = 6$ Hz, 1H). MS (m/z) 338,1 (M+H) $^+$.

25 Síntesis del Compuesto 11, N(3-fluorobencil)-2-fenilpiridina-5-acetamida, KX1-314

30 Síntesis de ácido 2-fenilpiridina-5-acético: se añadieron ácido 2-cloropiridina-5-acético (0,2 g, 1,21 mmol), ácido fenilborónico (0,16 g, 1,3 mmol) y paladio al 10 % sobre el carbono humedecido en agua al 50 % (0,08 g, 0,036 mmol de Pd) a 10 ml de mezcla 5:1 de agua:isopropanol, a continuación se añadió Na_2CO_3 (0,15 g, 1,4 mmol) disuelto en 3 ml de agua a la mezcla anterior, la reacción se calentó a 65-70 °C durante una noche, la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con 20 ml de i-PrOH/ H_2O /NaOH al 10 % 70:15:1, se filtró, el catalizador se lavó con 20 ml x 3 usando la mezcla anterior, el filtrado se secó al vacío y la mezcla en bruto se usó sin ninguna purificación en la siguiente etapa.

35 Síntesis de N(3-fluorobencil)-2-fenilpiridina-5-acetamida: a la mezcla en bruto de la reacción anterior, 3-fluorobencilamina (0,15 g, 1,2 mmol), PyBOP (0,67 g, 1,3 mmol) y DIEA (0,32 g, 2,6 mmol) y se agitó en DMF durante una noche. La mezcla de reacción se vertió a continuación en agua; se recogió el sólido por filtración, y se recristalizó usando agua-metanol (0,06 g, 18 % en dos etapas). RMN ^1H INOVA-500 (CDCl_3) δ 3,645 (s, 2H), 4,438 (d, $J = 5,5$ Hz, 2H), 5,867 (s, 1H), 6,925-7,009 (m, 3H), 7,268 (m, 1H), 7,408-7,493 (m, 3H), 7,735 (m, 2H), 7,965-7,982 (m, 2H), 8,582 (s, 1H). MS (m/z) 321,2 (M+H) $^+$.

Síntesis del Compuesto 12, N-(3-fluoro-bencil)-2-(piridin-2-il-fenil)-acetamida, KX1-315

45 Síntesis de alcohol 4-(2-piridinil)bencilico: se agitaron 4-(2-piridinil)benzaldehído (2 g, 11 mmol), y NaBH_4 (0,42 g, 11 mmol) a temperatura ambiente durante 2 h, se evaporó el etanol, el residuo se disolvió en acetato de etilo, se lavó con solución saturada de NaHCO_3 , y solución saturada de NaCl, se secó usando Na_2SO_4 y se evaporó para producir un sólido de color blanco (1,5 g, 75 %).

50 Síntesis de ácido (4-piridin-2-il-fenil)-acético: el alcohol 4-(2-piridinil)bencilico en bruto se disolvió en 20 ml de DCM, se enfrió usando hielo/metanol, se añadió trietilamina (1,25 ml, 8,9 mmol) seguido de cloruro de metanosulfonilo (0,7 ml, 8,9 mmol) añadido gota a gota durante 5 minutos. La reacción se mantuvo en agitación a temperatura ambiente hasta que TLC indicó el consumo del material de partida (3 h); después de haberse completado la reacción, la mezcla de reacción se lavó con agua, solución saturada de NaHCO_3 , y solución saturada de NaCl, se secó usando Na_2SO_4 y se evaporó para producir un aceite de color amarillo, el aceite producido se disolvió en 25 ml de etanol al 90 %, se añadió a continuación KCN (1,05 g, 16,2 mmol) y se calentó a reflujo durante una noche. Se evaporó el etanol; el sólido se lavó con 50 ml de agua y se filtró. El sólido se disolvió en 30 ml de HCl conc., se calentó a reflujo durante 48 h; se añadió carbón vegetal, se calentó a reflujo durante 1 h, y se filtró. Se evaporó el HCl, el sólido formado se disolvió en 5 ml de agua, se añadió gota a gota NaOH 1 N mientras se extraía con acetato de etilo, el extracto de acetato de etilo se secó con Na_2SO_4 y se evaporó para producir un sólido de color blanco (0,6 g, 35 % en 3 etapas). RMN ^1H INOVA-500 (DMSO d_6) δ 3,641 (s, 2H), 7,345 (t, $J = 6,0$ Hz, 1H), 7,381 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 7,879 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,951 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 8,034 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 8,662 (d, $J = 4,0$ Hz, 1H), 12,390 (s, 1H).

65 Síntesis de N-(3-fluoro-bencil)-2-(4-piridin-2-il-fenil)-acetamida: se disolvieron ácido (4-piridin-2-il-fenil)-acético (0,2 g, 0,9 mmol), 3-fluorobencilamina (0,14 ml, 1,1 mmol), PyBOP (0,57 g, 1,1 mmol) y DIEA (0,36 ml, 2,2 mmol) en DMF, se agitaron durante una noche, la mezcla de reacción se vertió a continuación en agua, se recogió el sólido por

filtración, y se recristalizó usando agua-metanol. (0,13 g, 45 %); RMN ^1H INOVA-500 (DMSO d_6) δ 3,563 (s, 2H), 4,305 (d, $J = 6,0$ Hz, 2H), 7,032-7,095 (m, 3H), 7,332-7,360 (m, 2H), 7,404 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,874 (t, $J = 7,0$ Hz, 1H), 7,948 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 8,034 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 8,659 (d, $J = 4$ Hz, 2H). MS (m/z) 321,2 (M+H) $^+$.

5 Síntesis de los Compuestos 13 y 24

Las síntesis de los derivados de piridilo, el Compuesto 13, KX1-316, y el Compuesto 24, KX1-327, se muestran en el Esquema 4. En primer lugar se preparó la amida con un acoplamiento con EDCI para dar la amida 5. A continuación se llevó a cabo la reacción de Suzuki con ácidos 3- o 4-piridilborónicos. Se explotó la naturaleza básica del anillo de piridina para purificar el producto del material de partida restante. El producto se extrajo de la fase acuosa del material de partida usando HCl 1 N. Después de varios lavados orgánicos, la fase acuosa se basificó y el producto se extrajo con acetato de etilo. Este procedimiento de purificación funcionó bien y eliminó la necesidad de cromatografía.

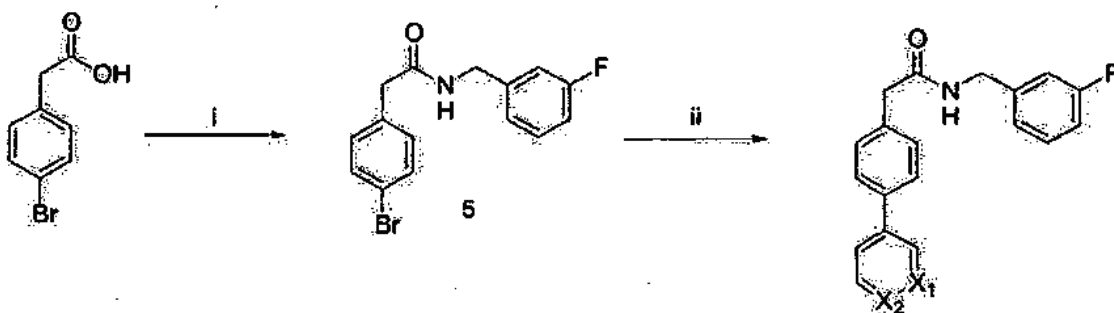
15 KX1-316 (Compuesto 13)

Un matraz de fondo redondo de 50 ml secado a la llama con dos condensadores se cargó con argón. Se calentaron 15 ml de dimetoxietano y 1 ml de carbonato potásico 2 M a 45 °C mientras se burbujeaba argón a través de la solución. Después de 1 hora, se añadieron la bromoamida (240 mg, 0,7475 mmol) y ácido 3-piridilborónico (92 mg, 1,1 eq.). Después de una hora, se añadió Pd(PPh₃)₄ (43 mg, 5 % en moles) puro. La reacción se calentó a 65-75 °C durante 48 horas. El disolvente se vertió en un matraz de fondo redondo, y el residuo restante se lavó con acetato de etilo. Los disolventes se combinaron y se retiraron al vacío. El residuo se recogió en 20 ml de HCl 1 N y se lavó con acetato de etilo (3 x 10 ml). A continuación se basificó la fase ácida con una combinación de NaOH 2 N y bicarbonato sódico saturado a pH 8-9. La fase acuosa se lavó a continuación con acetato de etilo (3 x 20 ml). Los extractos de disolvente se combinaron, se secaron con sulfato sódico y se retiró el disolvente al vacío. El residuo se purificó sobre columna de gel de sílice (DCM:EtOAc 1:1) para dar 90 mg del producto deseado (38 % de rendimiento). TLC, t_R 0,2 (DCM:EtOAc 1:1). LCMS 321,3 (m+H) 640,8 (2m+Na) 662,9 (2M+Na). RMN ^1H (500 MHz, DMSO) 3,54 (s, 2H) 4,29 (d, 6,0 Hz, 2H) 7,00-7,08 (m, 3H) 7,34 (c, 8,0 Hz, 1H) 7,40 (d, 10,0 Hz, 2H) 7,47 (dd, 6,0 Hz, 10,0 Hz, 1H) 7,66 (d, 10,0 Hz, 2H) 8,05 (dt, 2,5 Hz, 10,0 Hz, 1H) 8,55 (dd, 2,0 Hz, 6,0 Hz, 1H) 6,40 (t, 7,0 Hz, 1H) 8,78 (d, 2,5H, 1H).

KX1-327 (Compuesto 24)

Un matraz de fondo redondo de 50 ml secado a la llama con dos condensadores se cargó con argón. Se calentaron 15 ml de dimetoxietano y 1 ml de carbonato potásico 2 M a 45 °C mientras se burbujeaba argón a través de la solución. Después de 1 hora, se añadieron la bromoamida (150 mg, 0,4672 mmol) y ácido 4-piridilborónico (57 mg, 1 eq.). Después de una hora, se añadió Pd(PPh₃)₄ (27 mg, 5 % en moles) puro. La reacción se calentó a 65-75 °C durante 72 horas. El disolvente se vertió en un matraz de fondo redondo, y el residuo restante se lavó con acetato de etilo. Los disolventes se combinaron y se retiraron al vacío. El residuo se recogió en 20 ml HCl 1 N y se lavó con acetato de etilo (3 x 10 ml). A continuación se basificó la fase ácida con una combinación de NaOH 2 N y bicarbonato sódico saturado a pH 8-9. La fase acuosa se lavó a continuación con acetato de etilo (3 x 20 ml). Los extractos de disolvente se combinaron, se secaron con sulfato sódico y se retiró el disolvente al vacío para dar 71 mg del producto deseado (48 % de rendimiento). TLC, t_R 0,2 (DCM:EtOAc 1:1). LCMS 321,3 (m+H). RMN ^1H (500 MHz, DMSO) 3,56 (s, 2H) 4,29 (d, 6,0 Hz, 2H) 7,04 (m, 3H) 7,34 (c, 6,5 Hz, 1H) 7,42 (d, 8,0 Hz, 2H) 7,69 (d, 6,0 Hz, 2H) 7,75 (d, 8,5 Hz, 2H) 8,61 (d, 6,0 Hz, 2H) 8,64 (t, 5,5 Hz, 1H).

Esquema 4



Reactivos: i) 3-fluorobencilamina (1,1 eq.), EDCI (1,1 eq.), HOBT (1,0 eq.), DIEA (1,1 eq.), 88 % de rendimiento.

ii) ácido 3 (o 4)-piridilborónico (1,1 eq.), Na₂CO₃ (1,3 eq.), Pd(PPh₃)₄ (5 % en moles), dimetoxietano, Na₂CO₃ 2 M (2 eq.).

KX1-316 (X₁ = N, X₂ = C) 38 %, KX1-327 (X₁ = C, X₂ = N) 47 %.

Síntesis del Compuesto 14. 2-[6-(3-cloro-fenil)-piridin-3-il]-N-(3-fluoro-bencil)-acetamida, KX1-317

Síntesis de ácido 2-(3-cloro-fenil)-piridina-5-acético: se añadieron ácido 2-cloropiridina-5-acético (0,2 g, 1,21 mmol), ácido 3-clorofenilborónico (0,2 g, 1,3 mmol) y paladio al 10 % sobre el carbono humedecido en agua al 50 % (0,08 g, 0,036 mmol de Pd) a 10 ml de mezcla 5:1 de agua:isopropanol, a continuación se añadió Na₂CO₃ (0,15 g, 1,4 mmol) disuelto en 3 ml de agua a la mezcla anterior, la reacción se calentó a 65-70 °C durante una noche, la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con 20 ml de i-PrOH/H₂O/NaOH al 10 % 70:15:1, se filtró, el catalizador se lavó con 20 ml x 3 usando la mezcla anterior, el filtrado se secó al vacío y la mezcla se usó sin ninguna purificación en la siguiente etapa.

Síntesis de 2-[6-(3-cloro-fenil)-piridin-3-il]-N-(3-fluoro-bencil)-acetamida: a la mezcla en bruto de la reacción anterior, 3-fluorobencilamina (0,15 g, 1,2 mmol), PyBOP (0,67 g, 1,3 mmol) y DIEA (0,32 g, 2,6 mmol) y se agitaron en DMF durante una noche. La mezcla de reacción se vertió a continuación en agua; se recogió el sólido por filtración, y se recristalizó usando agua-metanol (0,02 g, 6 % en dos etapas). RMN H¹ INOVA-500 (DMSO d₆) δ 3,611 (s, 2H), 4,314 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 7,048-7,106 (m, 3H), 7,364 (m, 1H), 7,500-7,545 (m, 2H), 7,808 (dd, J = 8,0, 2,0 Hz, 1H), 7,997 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,046 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,126 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,578 (s, 1H), 8,699 (s a, 1H). MS (m/z) 355,2 (M+H)⁺.

Síntesis del Compuesto 14. 2-[6-(4-etil-fenil)-piridin-3-il]-N-(3-fluoro-bencil)-acetamida, KX1-318

Síntesis de 2-(6-cloro-piridin-3-il)-N-(3-fluoro-bencil)-acetamida: se disolvieron ácido 2-cloropiridina-5-acético (0,2 g, 1,21 mmol), 3-fluorobencilamina (0,15 ml, 1,2 mmol), PyBOP (0,67 g, 1,3 mmol) y DIEA (0,43 ml, 2,6 mmol) en DMF, se agitaron durante una noche, la mezcla de reacción se vertió a continuación en agua, se recogió el sólido por filtración, y se recristalizó usando agua-metanol. (0,3 g, 85 %); RMN H¹ INOVA-500 (CDCl₃) δ 3,562 (s, 2H), 4,429 (d, J = 6,5 Hz, 2H), 5,868 (s, 1H), 6,929-7,015 (m, 3H), 7,300-7,333 (m, 2H), 7,668 (dd, J = 8, 2,5 Hz, 1H), 8,280 (d, J = 2,5 Hz, 1H).

Síntesis de 2-[6-(4-etil-fenil)-piridin-3-il]-N-(3-fluoro-bencil)-acetamida: se disolvieron 2-(6-cloro-piridin-3-il)-N-(3-fluoro-bencil)-acetamida (0,125 g, 0,5 mmol), y ácido 4-etilbencenoborónico (0,083 g, 0,55 mmol) en dimetoxietano (DME), se añadió Na₂CO₃ (0,11 g, 1 mmol) en 5 ml de agua a la solución de DME, la solución se desgasificó a continuación durante 30 min (Ar a través de la solución y se aplicó vacío durante los primeros 5 min), se añadió tetraquitrifenilfosfinapaladio (0,029 g, 0,025 mmol), se desgasificó durante un periodo adicional de 15 min, y se calentó a reflujo durante 24 h. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se filtró, y el sólido se lavó con acetato de etilo; la fase orgánica se secó, y se evaporó. El residuo se cromatografió usando acetato de etilo/hexano 3:2. El producto es un sólido de color blanco (0,08 g, 47 %). RMN H¹ INOVA-500 (DMSO d₆) δ 1,228 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 2,669 (c, J = 7,5 Hz, 2H), 3,590 (s, 2H), 4,321 (d, J = 6 Hz, 2H), 7,053-7,113 (m, 3H), 7,324-7,375 (m, 3H), 7,766 (dd, J = 9,0, 2,0 Hz, 1H), 7,887 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,994 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 8,548 (s, 1H), 8,696 (t, J = 5,5 Hz, 1H). MS (m/z) 349,3 (M+H)⁺.

Síntesis del Compuesto 16. N-(3-fluoro-bencil)-2-(2-fluoro-bifenil-7-il)acetamida, KX1-319

Síntesis de 2-fluoro-bifenil-4-carbaldehído: se disolvió 4-bromo-2-fluoro-bifenilo (2 g, 8 mmol) en 20 ml de tetrahidrofurano anhidro, THF, enfriado a -78 °C en atmósfera de argón (Ar), se añadió gota a gota n-butil litio 2,5 M (3,5 ml, 8,8 mmol) durante 10 min, y se agitó durante un periodo adicional de 1 h, se añadió a continuación DMF anhidra (0,68 ml, 8,8 mmol), se agitó durante un periodo adicional de 1 h, a continuación se calentó a temperatura ambiente durante 4 h, a continuación se inactivó con agua, se extrajo con éter, se secó el éter, se evaporó, y el compuesto producido se purificó usando hexano/acetato de etilo 9:1, para producir un sólido de color blanco (1 g, 62,5 %); RMN H¹ INOVA-500 (CDCl₃) δ 7,416-7,495 (m, 3H), 7,581-7,661 (m, 4H), 7,723 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 9,991 (s, 1H).

Síntesis de (2-fluoro-bifenil-4-il)-metanol: se disolvieron 2-fluoro-bifenil-4-carbaldehído (1 g, 5 mmol), y NaBH₄ en etanol, se agitaron durante 2 h, se añadió NaOH al 10 %, se evaporó el etanol, la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo, el extracto de acetato de etilo se secó con Na₂SO₄ y se evaporó para producir un sólido de color blanco (0,8 g, 80 %). RMN H¹ INOVA-500 (CDCl₃) δ 2,266 (s, 1H), 4,683 (s, 2H), 7,142-7,168 (m, 2H), 7,339-7,442 (m, 4H), 7,519-7,535 (m, 2H).

Síntesis de ácido (2-fluoro-bifenil-4-il)-acético: se disolvió (2-fluoro-bifenil-4-il)-metanol (0,75 g, 3,7 mmol) en 20 ml de DCM, se enfrió usando hielo/metanol, se añadió trietilamina (0,55 ml, 4,0 mmol) seguido de cloruro de metanosulfonilo (0,3 ml, 4,0 mmol) añadido gota a gota durante 5 minutos. La reacción se mantuvo en agitación a temperatura ambiente hasta que TLC indicó el consumo del material de partida (2 h); después de haberse completado la reacción, la mezcla de reacción se lavó con agua, solución saturada de NaHCO₃, y solución saturada de NaCl, se secó usando Na₂SO₄ y se evaporó para producir un aceite de color amarillo, el aceite producido se disolvió en 25 ml de etanol al 70 %, a continuación se añadió KCN (0,4 g, 6 mmol) y se calentó a reflujo durante una noche. Se evaporó el etanol; el sólido se lavó con 50 ml de agua y se filtró. El sólido se disolvió en 20 ml de etanol, a continuación se añadieron 20 ml de H₂SO₄ conc., y se calentó a reflujo durante una noche; la solución se dejó enfriar a temperatura ambiente, se vertió en 200 ml de hielo picado, el sólido se recogió por filtración al vacío, se suspendió

en 25 ml de NaOH al 30 %, se calentó a temperatura de reflujo durante 24 h, se enfrió a temperatura ambiente, y se lavó con DCM y acetato de etilo. La fase acuosa se acidificó con HCl conc., se extrajo con acetato de etilo, y se evaporó; el residuo se cristalizó en isopropanol-agua para dar un sólido de color blanco (0,15 g, 18 % en 3 etapas). RMN H¹ INOVA-500 (DMSO d₆) δ 3,672 (s, 2H), 7,191-7,254 (m, 2H), 7,389-7,560 (m, 6H), 12,494 (s, 1H).

5 Síntesis de N-(3-fluoro-bencil)-2-(2-fluoro-bifenil-4-il)-acetamida: se disolvieron ácido (2-fluoro-bifenil-4-il)-acético (0,12 g, 0,5 mmol), 3-fluorobencilamina (0,08 ml, 0,6 mmol), PyBOP (0,34 g, 0,6 mmol) y DIEA (0,22 ml, 1,3 mmol) en DMF, se agitaron durante una noche, la mezcla de reacción se vertió a continuación en agua, se recogió el sólido por filtración, y se recristalizó usando agua-metanol. (0,140 g, 83 %); RMN H¹ INOVA-500 (DMSO d₆) δ 3,580 (s, 2H), 4,316 (d, *J* = 5,5 Hz, 2H), 7,037-7,110 (m, 3H), 7,210-7,247 (m, 2H), 7,343-7,372 (m, 2H), 7,457-7,541 (m, 3H), 7,544 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 8,660 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H). MS (*m/z*) 338,1 (M+H)⁺.

Síntesis del Compuesto 17, N-(3-fluoro-bencil)-2-[6-(4-fluoro-fenil)-piridin-3-il]-acetamida, KX1-320

15 Síntesis de 2-(6-cloro-piridin-3-il)-N-(3-fluoro-bencil)-acetamida: se disolvieron ácido 2-cloropiridina-5-acético (0,2 g, 1,21 mmol), 3-fluorobencilamina (0,15 ml, 1,2 mmol), PyBOP (0,67 g, 1,3 mmol) y DIEA (0,43 ml, 2,6 mmol) en DMF, se agitaron durante una noche, la mezcla de reacción se vertió a continuación en agua, se recogió el sólido por filtración, y se recristalizó usando agua-metanol. (0,3 g, 85 %); RMN H¹ INOVA-500 (CDCl₃) δ 3,562 (s, 2H), 4,429 (d, *J* = 6,5 Hz, 2H), 5,868 (s, 1H), 6,929-7,015 (m, 3H), 7,300-7,333 (m, 2H), 7,668 (dd, *J* = 8, 2,5 Hz, 1H), 8,280 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H).

25 Síntesis de N-(3-fluoro-bencil)-2-[6-(4-fluoro-fenil)-piridin-3-il]-acetamida: se disolvieron 2-(6-cloro-piridin-3-il)-N-(3-fluoro-bencil)-acetamida (0,093 g, 0,33 mmol), y ácido 4-fluorobencenoborónico (0,052 g, 0,37 mmol) en DME, se añadió Na₂CO₃ (0,07 g, 0,66 mmol) en 5 ml de agua a la solución de DME, la solución se desgasificó a continuación durante 30 min (Ar a través de la solución y se aplicó vacío durante los primeros 5 min), se añadió tetraquitrifenilfosfinapaladio (0,016 g, 0,015 mmol), se desgasificó durante un periodo adicional de 15 min, y se calentó a reflujo durante 24 h. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se filtró, y el sólido se lavó con acetato de etilo; la fase orgánica se secó, y se evaporó. El residuo se cromatografió usando acetato de etilo/hexano 3:2. A continuación se cristalizó a partir de metanol-agua para producir un sólido de color blanco (0,013 g, 12 %). RMN H¹ INOVA-500 (DMSO d₆) δ 3,587 (s, 2H), 4,306 (d, *J* = 5,0 Hz, 2H), 7,041-7,099 (m, 3H), 7,295-7,363 (m, 3H), 7,777 (d, *J* = 7,5, 1H), 7,913 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 8,119 (s, 2H), 8,546 (s, 1H), 8,702 (s, 1H). MS (*m/z*) 339,2 (M+H)⁺.

Síntesis del Compuesto 18, N-(3-fluoro-bencil)-2-[6-(3-fluoro-fenil)-piridin-3-il]-acetamida, KX1-321

35 Síntesis de 2-(6-cloro-piridin-3-il)-N-(3-fluoro-bencil)-acetamida: se disolvieron ácido 2-cloropiridina-5-acético (0,2 g, 1,21 mmol), 3-fluorobencilamina (0,15 ml, 1,2 mmol), PyBOP (0,67 g, 1,3 mmol) y DIEA (0,43 ml, 2,6 mmol) en DMF, se agitaron durante una noche, la mezcla de reacción se vertió a continuación en agua, se recogió el sólido por filtración, y se recristalizó usando agua-metanol. (0,3 g, 85 %); RMN H¹ INOVA-500 (CDCl₃) δ 3,562 (s, 2H), 4,429 (d, *J* = 6,5 Hz, 2H), 5,868 (s, 1H), 6,929-7,015 (m, 3H), 7,300-7,333 (m, 2H), 7,668 (dd, *J* = 8, 2,5 Hz, 1H), 8,280 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H).

45 Síntesis de N-(3-fluoro-bencil)-2-[6-(3-fluoro-fenil)-piridin-3-il]-acetamida: se disolvieron 2-(6-cloro-piridin-3-il)-N-(3-fluoro-bencil)-acetamida (0,125 g, 0,5 mmol), y ácido 3-fluorobencenoborónico (0,08 g, 0,55 mmol) en DME, se añadió Na₂CO₃ (0,11 g, 1,0 mmol) en 5 ml de agua a la solución de DME, la solución se desgasificó a continuación durante 30 min (Ar a través de la solución y se aplicó vacío durante los primeros 5 min), se añadió tetraquitrifenilfosfinapaladio (0,029 g, 0,025 mmol), se desgasificó durante un periodo adicional de 15 min, y se calentó a reflujo durante 24 h. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se filtró, y el sólido se lavó con acetato de etilo; la fase orgánica se secó, y se evaporó. El residuo se cromatografió usando acetato de etilo/hexano 3:2, y a continuación se cristalizó a partir de metanol-agua para producir un sólido de color blanco (0,075 g, 45 %). RMN H¹ INOVA-500 (DMSO d₆) δ 3,614 (s, 2H), 4,318 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H), 7,053-7,099 (m, 3H), 7,273 (t, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,367 (c, *J* = 7,0 Hz, 1H), 7,542 (c, *J* = 7,0 Hz, 1H), 7,812 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,891 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H), 7,942 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,992 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 8,583 (s, 1H), 8,717 (s, 1H). MS 339,2 (M+H)⁺.

Síntesis del Compuesto 2-[6-(3-etoxi-fenil)-piridin-3-il]-N-(3-fluoro-bencil)-acetamida, KX1-322

55 Síntesis de 2-(6-cloro-piridin-3-il)-N-(3-fluoro-bencil)-acetamida: se disolvieron ácido 2-cloropiridina-5-acético (0,2 g, 1,21 mmol), 3-fluorobencilamina (0,15 ml, 1,2 mmol), PyBOP (0,67 g, 1,3 mmol) y DIEA (0,43 ml, 2,6 mmol) en DMF, se agitaron durante una noche, la mezcla de reacción se vertió a continuación en agua, se recogió el sólido por filtración, y se recristalizó usando agua-metanol. (0,3 g, 85 %); RMN H¹ INOVA-500 (CDCl₃) δ 3,562 (s, 2H), 4,429 (d, *J* = 6,5 Hz, 2H), 5,868 (s, 1H), 6,929-7,015 (m, 3H), 7,300-7,333 (m, 2H), 7,668 (dd, *J* = 8, 2,5 Hz, 1H), 8,280 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H).

65 Síntesis de N-(3-fluoro-bencil)-2-[6-(3-fluoro-fenil)-piridin-3-il]-acetamida: se disolvieron 2-(6-cloro-piridin-3-il)-N-(3-fluoro-bencil)-acetamida (0,15 g, 0,54 mmol), y ácido 3-etoxibencenoborónico (0,096 g, 0,6 mmol) en DME, se añadió Na₂CO₃ (0,11 g, 1,08 mmol) en 5 ml de agua a la solución de DME, la solución se desgasificó a continuación durante 30 min (Ar a través de la solución y se aplicó vacío durante los primeros 5 min), se añadió

tetraquitrifenilfosfinapaladio (0,031 g, 0,027 mmol), se desgasificó durante un periodo adicional de 15 min, y se calentó a reflujo durante 24 h. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se filtró, y el sólido se lavó con acetato de etilo; la fase orgánica se secó, y se evaporó. El residuo se cromatografió usando acetato de etilo/hexano 3:2. A continuación se cristalizó a partir de metanol-agua para producir un sólido de color blanco (0,03 g, 17 %).
 5 RMN H¹ INOVA-500 (DMSO *d*₆) δ 1,366 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H), 3,591 (s, 2H), 4,110 (c, *J* = 7,0 Hz, 2H), 4,312 (d, *J* = 5,5 Hz, 2H), 6,985 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,048-7,105 (m, 3H), 7,342-7,402 (m, 2H), 7,621 (m, 2H), 7,770 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 7,826 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,942 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 8,550 (s, 1H), 8,701 (s, 1H). MS (*m/z*) 365,2 (M+H)⁺.

10 Síntesis del Compuesto 20, ácido 4-{5-[(3-fluoro-bencilcarbamoil)-metil]-piridin-2-il}-benzoico, KX1-323

10 Síntesis de 2-(6-cloro-piridin-3-il)-N-(3-fluoro-bencil)-acetamida: se disolvieron ácido 2-cloropiridina-5-acético (0,2 g, 1,21 mmol), 3-fluorobencilamina (0,15 ml, 1,2 mmol), PyBOP (0,67 g, 1,3 mmol) y DIEA (0,43 ml, 2,6 mmol) en DMF, se agitaron durante una noche, la mezcla de reacción se vertió a continuación en agua, se recogió el sólido por
 15 filtración, y se recristalizó usando agua-metanol. (0,3 g, 85 %); RMN H¹ INOVA-500 (CDCl₃) δ 3,562 (s, 2H), 4,429 (d, *J* = 6,5 Hz, 2H), 5,868 (s, 1H), 6,929-7,015 (m, 3H), 7,300-7,333 (m, 2H), 7,668 (dd, *J* = 8, 2,5 Hz, 1H), 8,280 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H).

20 Síntesis de N-(3-fluoro-bencil)-2-[6-(3-fluoro-fenil)-piridin-3-il]-acetamida: se disolvieron 2-(6-cloro-piridin-3-il)-N-(3-fluoro-bencil)-acetamida (0,15 g, 0,54 mmol), y ácido 4-carboxibencenoborónico (0,096 g, 0,6 mmol) en DME, se añadió Na₂CO₃ (0,11 g, 1,08 mmol) en 5 ml de agua a la solución de DME, la solución se desgasificó a continuación durante 30 min (Ar a través de la solución y se aplicó vacío durante los primeros 5 min), se añadió tetraquitrifenilfosfinapaladio (0,031 g, 0,027 mmol), se desgasificó durante un periodo adicional de 15 min, y se calentó a reflujo durante 24 h. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se filtró, y el sólido se lavó con acetato de etilo, y NaOH al 10 %, la fase acuosa se lavó varias veces con acetato de etilo, se neutralizó mediante
 25 adición gota a gota de HCl al 1 %, que tenía acetato de etilo en el medio, con agitación después de cada adición de HCl, se evaporó el acetato de etilo y el sólido formado se cristalizó en metanol-agua para producir un sólido de color blanco (0,07 g, 40 %). RMN H¹ INOVA-500 (DMSO *d*₆) δ 3,625 (s, 2H), 4,318 (d, *J* = 5,5 Hz, 2H), 7,053-7,111 (m, 3H), 7,376 (c, *J* = 7,0 Hz, 1H), 7,8341 (d, *J* = 8,0, 1H), 8,015-8,063 (m, 3H), 8,206 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 8,613 (s, 1H), 8,724 (t, *J* = 5,5, 1H). MS (*m/z*) 365,3 (M+H)⁺.

30 Síntesis del Compuesto 21, 2-[6-(2-etoxi-fenil)-piridin-3-il]-N-(3-fluoro-bencil)-acetamida, KX1-324

35 Síntesis de 2-(6-cloro-piridin-3-il)-N-(3-fluoro-bencil)-acetamida: se disolvieron ácido 2-cloropiridina-5-acético (0,2 g, 1,21 mmol), 3-fluorobencilamina (0,15 ml, 1,2 mmol), PyBOP (0,67 g, 1,3 mmol) y DIEA (0,43 ml, 2,6 mmol) en DMF, se agitaron durante una noche, la mezcla de reacción se vertió a continuación en agua, se recogió el sólido por filtración, y se recristalizó usando agua-metanol. (0,3 g, 85 %); RMN H¹ INOVA-500 (CDCl₃) δ 3,562 (s, 2H), 4,429 (d, *J* = 6,5 Hz, 2H), 5,868 (s, 1H), 6,929-7,015 (m, 3H), 7,300-7,333 (m, 2H), 7,668 (dd, *J* = 8, 2,5 Hz, 1H), 8,280 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H).

40 Síntesis de 2-[6-(2-etoxi-fenil)-piridin-3-il]-N-(3-fluoro-bencil)-acetamida: se disolvieron 2-(6-cloro-piridin-3-il)-N-(3-fluoro-bencil)-acetamida (0,15 g, 0,54 mmol), y ácido 2-etoxibencenoborónico (0,096 g, 0,6 mmol) en DME, se añadió Na₂CO₃ (0,11 g, 1,08 mmol) en 5 ml de agua a la solución de DME, la solución se desgasificó a continuación durante 30 min (Ar a través de la solución y se aplicó vacío durante los primeros 5 min), se añadió tetraquitrifenilfosfinapaladio (0,031 g, 0,027 mmol), se desgasificó durante un periodo adicional de 15 min, y se calentó a reflujo durante 24 h. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se filtró, y el sólido se lavó con acetato de etilo; la fase orgánica se secó, y se evaporó. El residuo se cromatografió usando acetato de etilo/hexano
 45 2:1, y a continuación se cristalizó a partir de metanol-agua para producir un sólido de color blanco (0,075 g, 40 %). RMN H¹ INOVA-500 (DMSO *d*₆) δ 1,339 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H), 3,581 (s, 2H), 4,112 (c, *J* = 7,0 Hz, 2H), 4,322 (d, *J* = 5,5 Hz, 2H), 7,032-7,135 (m, 5H), 7,358-7,387 (m, 2H), 7,703 (d, *J* = 7,0, 1H), 7,748 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 7,871 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 8,548 (s, 1H), 8,725 (s, 1H). MS (*m/z*) 365,2 (M+H)⁺.

50 Síntesis del Compuesto 22, 2-[6-(4-etoxi-fenil)-piridin-3-il]-N-(3-fluoro-bencil)-acetamida, KX1-325

55 Síntesis de 2-(6-cloro-piridin-3-il)-N-(3-fluoro-bencil)-acetamida: se disolvieron ácido 2-cloropiridina-5-acético (0,2 g, 1,21 mmol), 3-fluorobencilamina (0,15 ml, 1,2 mmol), PyBOP (0,67 g, 1,3 mmol) y DIEA (0,43 ml, 2,6 mmol) en DMF, se agitaron durante una noche, la mezcla de reacción se vertió a continuación en agua, se recogió el sólido por filtración, y se recristalizó usando agua-metanol. (0,3 g, 85 %); RMN H¹ INOVA-500 (CDCl₃) δ 3,562 (s, 2H), 4,429 (d, *J* = 6,5 Hz, 2H), 5,868 (s, 1H), 6,929-7,015 (m, 3H), 7,300-7,333 (m, 2H), 7,668 (dd, *J* = 8, 2,5 Hz, 1H), 8,280 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H).

60 Síntesis de 2-[6-(4-etoxi-fenil)-piridin-3-il]-N-(3-fluoro-bencil)-acetamida: se disolvieron 2-(6-cloro-piridin-3-il)-N-(3-fluoro-bencil)-acetamida (0,15 g, 0,54 mmol), y ácido 4-etoxibencenoborónico (0,096 g, 0,6 mmol) en DME, se añadió Na₂CO₃ (0,11 g, 1,08 mmol) en 5 ml de agua a la solución de DME, la solución se desgasificó a continuación durante 30 min (Ar a través de la solución y se aplicó vacío durante los primeros 5 min), se añadió tetraquitrifenilfosfinapaladio (0,031 g, 0,027 mmol), se desgasificó durante un periodo adicional de 15 min, y se calentó a reflujo durante 24 h. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se filtró, y el sólido se lavó con
 65

acetato de etilo; la fase orgánica se secó, y se evaporó. El residuo se cromatografió usando acetato de etilo/hexano 2:1, y a continuación se cristalizó a partir de metanol-agua para producir un sólido de color blanco (0,08 g, 42 %). RMN H¹ INOVA-500 (DMSO *d*₆) δ 1,357 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H), 3,564 (s, 2H), 4,090 (c, *J* = 7,0 Hz, 2H), 4,309 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H), 7,012-7,103 (m, 5H), 7,361 (c, *J* = 7,0 Hz, 1H), 7,726 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,842 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 8,012 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 8,503 (s, 1H), 8,686 (s, 1H). MS (*m/z*) 365,2 (M+H)⁺.

Síntesis a escala industrial del Compuesto 22 HCl, 2-[6-(4-etoxi-fenil)-piridin-3-il]-N-(3-fluoro-bencil)-acetamida HCl, KX1-325 HCl

10 Síntesis de 2-(6-cloro-piridin-3-il)-N-(3-fluoro-bencil)-acetamida HCl: se disolvieron ácido 2-cloropiridina-5-acético (6,0 g, 34 mmol), 3-fluorobencilamina (4,5 ml, 34 mmol), PyBOP (18 g, 36 mmol) y DIEA (12,5 ml, 75 mmol) en DMF, se agitaron durante una noche, la mezcla de reacción se vertió a continuación en agua, se recogió el sólido por filtración, y se recristalizó usando agua-metanol (6,3 g, 70 %); RMN H¹ INOVA-500 (CDCl₃) δ 3,562 (s, 2H), 4,429 (d, *J* = 6,5 Hz, 2H), 5,868 (s, 1H), 6,929-7,015 (m, 3H), 7,300-7,333 (m, 2H), 7,668 (dd, *J* = 8, 2,5 Hz, 1H), 8,280 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H).

20 Síntesis de 2-[6-(4-etoxi-fenil)-piridin-3-il]-N-(3-fluoro-bencil)-acetamida: se suspendieron 2-(6-cloro-piridin-3-il)-N-(3-fluoro-bencil)-acetamida (4,8 g, 17,2 mmol), y ácido 4-etoxibenzenoborónico (3,14 g, 18,9 mmol) en DME (100 ml), se añadió Na₂CO₃ (3,6 g, 34,4 mmol) en 15 ml de agua a la solución de DME, la solución se desgasificó a continuación durante 30 min (Ar a través de la solución y se aplicó vacío durante los primeros 5 min), se añadió tetraquitrifenilfosfinapaladio (0,99 g, 0,86 mmol), se desgasificó durante un periodo adicional de 15 min, y se calentó a reflujo durante una noche. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se filtró, el sólido se lavó con acetato de etilo frío y solución saturada de NaHCO₃, el sólido se recristalizó a continuación a partir de metanol para producir un sólido de color blanco (4,8 g).

25 Se disolvieron 4,6 g de la amina libre en 50 ml de etanol con calentamiento suave, a continuación se añadieron 25 ml de HCl 4 N en acetato de etilo, la solución se concentró hasta 20 ml, a continuación se diluyó con 100 ml de acetato de etilo frío, el sólido formado se filtró, se lavó con más acetato de etilo (50 x 2) y se seco (4,3 g, 65 %); RMN H¹ INOVA-500 (DMSO *d*₆) δ 1,386 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H), 3,822 (s, 2H), 4,179 (c, *J* = 7,0 Hz, 2H), 4,339 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H), 7,074-7,182 (m, 5H), 7,374 (m, 1H), 8,106 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 8,263 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 8,312 (s, 2H), 8,718 (s, 1H), 8,981 (s, 1H). MS (*m/z*) 365,2 (M+H)⁺.

30 Punto de fusión de la base libre: se agitaron 0,1 g de la sal de HCl en 10 ml de NaOH al 20 % durante 10 min, y se filtró; el sólido se cristalizó a partir de etanol-agua, y se secó en un horno a 100 °C durante 2 h. Se encontró que el punto de fusión era 173-176 °C.

Síntesis del Compuesto 23, N-(3-fluoro-bencil)-2-[6-(4-metanosulfonil-fenil)-piridin-3-il]-acetamida, KX1-326

40 Síntesis de 2-(6-cloro-piridin-3-il)-N-(3-fluoro-bencil)-acetamida: se disolvieron ácido 2-cloropiridina-5-acético (0,2 g, 1,21 mmol), 3-fluorobencilamina (0,15 ml, 1,2 mmol), PyBOP (0,67 g, 1,3 mmol) y DIEA (0,43 ml, 2,6 mmol) en DMF, se agitaron durante una noche, la mezcla de reacción se vertió a continuación en agua, se recogió el sólido por filtración, y se recristalizó usando agua-metanol (0,3 g, 85 %); RMN H¹ INOVA-500 (CDCl₃) δ 3,562 (s, 2H), 4,429 (d, *J* = 6,5 Hz, 2H), 5,868 (s, 1H), 6,929-7,015 (m, 3H), 7,300-7,333 (m, 2H), 7,668 (dd, *J* = 8, 2,5 Hz, 1H), 8,280 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H).

45 Síntesis de N-(3-fluoro-bencil)-2-[6-(4-metanosulfonil-fenil)-piridin-3-il]-acetamida: se disolvieron 2-(6-cloro-piridin-3-il)-N-(3-fluoro-bencil)-acetamida (0,15 g, 0,54 mmol), y ácido 4-metanosulfonilbenzenoborónico (0,12 g, 0,6 mmol) en DME, se añadió Na₂CO₃ (0,11 g, 1,08 mmol) en 5 ml de agua a la solución de DME, la solución se desgasificó a continuación durante 30 min (Ar a través de la solución y se aplicó vacío durante los primeros 5 min), se añadió tetraquitrifenilfosfinapaladio (0,031 g, 0,027 mmol), se desgasificó durante un periodo adicional de 15 min, y se calentó a reflujo durante 24 h. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se filtró, y el sólido se lavó con acetato de etilo; la fase orgánica se secó, y se evaporó. El residuo se cromatografió usando acetato de etilo/hexano 2:1, y a continuación se cristalizó a partir de metanol-agua para producir un sólido de color blanco (0,02 g, 10 %); RMN H¹ INOVA-500 (DMSO *d*₆) δ 3,341 (s, 3H), 3,635 (s, 2H), 4,315 (d, *J* = 7,0 Hz, 2H), 7,047-7,110 (m, 3H), 7,366 (c, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,857 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 8,027-8,081 (m, 3H), 8,343 (d, *J* = 10,5 Hz, 2H), 8,631 (s, 1H), 8,731 (s, 1H). MS (*m/z*) 399,2 (M+H)⁺.

Síntesis del Compuesto 24, KX1-327, y del Compuesto 26, KX1-357

60 Las síntesis se muestran en el Esquema 5.

Compuesto 24, KX1-327 HCl

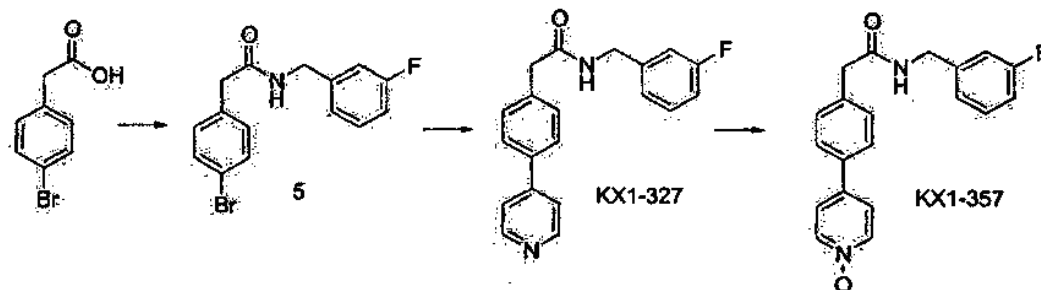
65 Una solución de 75 ml de 1,2-dimetoxietano y 16 ml de carbonato sódico 2 M se desgasificó completamente por calentamiento a 50 °C con una corriente de argón a través del disolvente. Se añadieron 5,00 g de 4-bromofenilacetamida (5, 15,6 mmol) y 1,95 gramos de ácido 4-piridilborónico (1,00 eq.) y la desgasificación continuó

durante 1 hora. Se añadió tetraquis(trifenil-fosfina)paladio (5 % en moles) puro y la reacción se calentó a reflujo durante 24 horas. La reacción se enfrió y se vertió en 300 ml agua destilada y se filtró para dar 5,014 g de producto en bruto. Este producto en bruto se recogió en 1 l de una mezcla 1 a 1 de HCl 1 N y acetato de etilo. La fase orgánica se descartó y la fase acuosa se lavó dos veces más con EtOAc. La fase acuosa se basificó con bicarbonato sódico sólido a pH 7,5. Esta se extrajo a continuación con 3 x 300 ml de EtOAc para dar aproximadamente 3,25 g de producto semipuro. Los cristales puros de la base libre se prepararon por disolución de 200 mg en una cantidad mínima de acetato de etilo con calentamiento suave y sonicación. Se añadieron hexanos a esta solución hasta que se volvió turbia. Esta se calentó hasta transparencia. La adición de más hexanos seguida de calentamiento se repitió dos veces más. Esta solución transparente se dejó en reposo durante una noche en un recipiente cerrado herméticamente. Los cristales de color blanco formados se lavaron con hexanos y se secaron para dar aproximadamente 50 mg (p.f. 145-146 °C). El resto del producto se disolvió en etanol y se añadieron dos equivalentes de ácido clorhídrico (1,1 M en EtOAc). Después de 1 hora, el etanol se retiró y se redisolvió en la menor cantidad posible de etanol a 40 °C. Se añadió EtOAc hasta que la solución se volvió turbia. La solución se dejó en reposo y el producto deseado cristalizó en forma de cristales puros de color blanco. Los cristales se retiraron por filtración, se lavaron con EtOAc y se secaron para dar 2,4 gramos (48 % de rendimiento global); LCMS 321,3 (m+H). RMN ¹H (500 MHz, DMSO) 3,61 (s, 2H) 4,29 (d, 7,5 Hz, 2H) 7,04 (m, 3H) 7,34 (c, 9,5 Hz, 1H) 7,50 (d, 10,5 Hz, 2H) 7,95 (d, 10,5 Hz, 2H) 8,24 (d, 8,0 Hz, 2H) 8,70 (s, 1H) 8,87 (d, 8,0 Hz, 2H).

Compuesto 26. KX1-357

Se disolvieron 47,0 mg de KX1-327 en 5 ml de DCM. Se añadió ácido meta-cloroperóxibenzoico (35,0 mg, 1,4 eq.) y la reacción se mantuvo en agitación durante 13 horas. La reacción se lavó con 3 x 5 ml de bicarbonato sódico saturado, se secó con sulfato sódico y se concentró para dar 45 mg de un sólido de color amarillo. RMN reveló que el producto contenía aproximadamente un 15 % de impurezas, que podían ser ácido m-clorobenzoico (o el peróxido). El sólido se disolvió de nuevo en 5 ml de DCM y se lavó con 3 x 5 ml de bicarbonato sódico saturado, se secó con sulfato sódico y se concentró para dar 26 mg del producto deseado en forma de un sólido de color amarillo; LCMS 337,2 (M+H), 672,9 (2M+H), 694,8 (2M+Na). RMN ¹H (400 MHz, DMSO) 3,54 (s, 2H), 4,28 (d, 6,0 Hz, 2H), 7,00-7,08 (m, 3H), 7,34 (c, 8,0 Hz, 1H), 7,40 (d, 8,4 Hz, 2H), 7,72 (d, 8,4 Hz, 2H), 7,75 (d, 7,2 Hz, 2H), 8,24 (d, 8,4 Hz, 2H), 8,63 (t, 5,6 Hz, 1H).

Esquema 5



Se disolvió ácido 4-bromofenilacético (6,00 g, 47,9 mmol) en 40 ml de diclorometano anhidro en una atmósfera de argón y se enfrió en un baño de hielo. Se añadió 3-fluorobencilamina (1,00 eq.) y se produjo la precipitación imprevista de la sal de ácido acético/bencilamina. Se añadió más diclorometano (20 ml) seguido de DIEA (2,2 eq.), HOBT (1,0 eq.), y EDCI (1,1 eq.). Después de aproximadamente 2 horas el sólido se disgregó, 4 horas después de lo cual la reacción se completó según TLC. La reacción se diluyó con 200 ml de diclorometano y 200 ml de ácido clorhídrico 1 N. Después de agitar en un embudo de decantación se formó una emulsión. Esta emulsión se dividió a la mitad y se retiró el diclorometano. Se añadieron a cada mitad 500 ml de acetato de etilo y otros 300 ml de HCl 1 N. La fase orgánica se lavó 2 veces más con HCl 1 N, 3 x 300 ml de bicarbonato sódico saturado, y 3 x 200 ml de cloruro sódico saturado. Las fases orgánicas de cada extracción se combinaron y se secaron con sulfato sódico, y se retiró el disolvente para dar 13,12 g (85 % de rendimiento) del producto deseado; RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 3,58 (s, 2H), 4,45 (d, 6,0 Hz, 2H), 5,70 (s, 1H) 6,93 (m, 3H), 7,16 (d, 8,1 Hz, 2H), 7,26 (m, 1H) 7,48 (d, 8,1 Hz, 2H).

Síntesis del Compuesto 25, KX1-329

Como se muestra en el Esquema 6, se convirtió 5-hidroxi-2-metilpiridina en el triflato, **6**, seguido de reacción de Suzuki para dar la 5-fenil-2-metilpiridina. La metil piridina, **7**, se desprotonó con n-butillitio y se añadió a una solución de carbonato de etilo. La saponificación seguida de acoplamiento de amida con PyBOP proporcionó el producto deseado.

Se disolvió 5-hidroxi-2-metilpiridina (3,00 g, 27,5 mmol) en 15 ml de piridina anhidra y se enfrió a 0 °C. Se añadió gota a gota anhídrido triflico (7,76 g, 1,1 eq.) durante 3 minutos. Después de la adición, la reacción se retiró del baño de hielo y se mantuvo en agitación durante 6 h. A continuación se redujo el volumen hasta 8 ml al vacío, se diluyó

con 50 ml de agua destilada, y a continuación se extrajo con 75 ml de EtOAc. La fase orgánica se lavó a continuación con HCl 1 N (3 x 50 ml), se secó con sulfato sódico, y se retiró el disolvente al vacío para dar 2,78 g (42 %) de un aceite de color ámbar (**6**); LCMS 242,1 (m+H). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) 2,58 (s, 3H) 7,26 (d, 8,4 Hz, 1H) 7,52 (dd, 2,8 Hz, 8,4 Hz, 1H) 8,47 (d, 2,8 Hz, 1H).

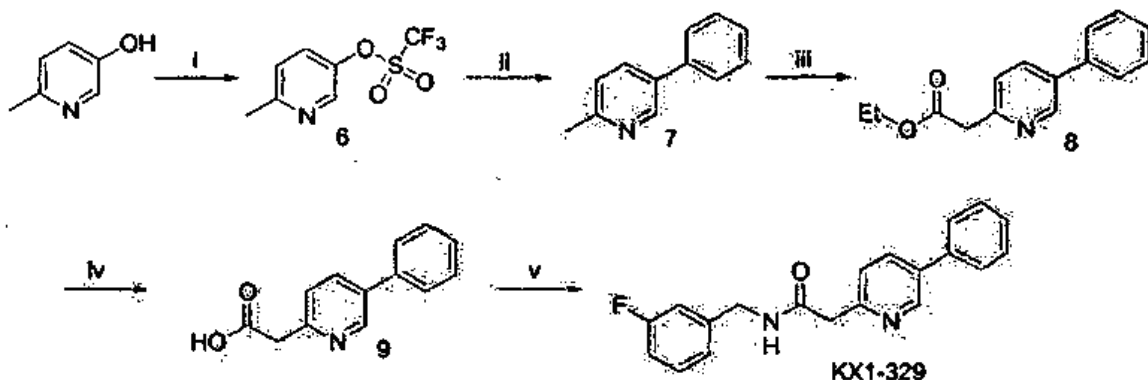
Un matraz de fondo redondo de 50 ml secado a la llama con dos condensadores se cargó con argón. Se calentaron 25 ml de dimetoxietano, y 6 ml de carbonato sódico 2 M a 45 °C mientras se burbujeaba argón a través de la solución. Después de 1 hora, se añadieron el triflato de piridilo (**6**) (1,538 g, 6,382 mmol) y ácido fenilborónico (856 mg, 1,1 eq.). Después de una hora, se añadió Pd(PPh₃)₄ (370 mg, 5 % en moles), y la reacción se calentó a 65-75 °C durante 48 horas. El disolvente se vertió en un matraz de fondo redondo, y el residuo restante se lavó con acetato de etilo. Los disolventes se combinaron y se retiraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (hexanos:EtOAc) para dar 702 mg del producto deseado **7** (65 % de rendimiento); LCMS 170,2 (m+H). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) 3,60 (s, 3H) 7,22 (d, 8,0 Hz, 1H) 7,38 (t, 7,2 Hz, 1H) 7,46 (t, 7,2 Hz, 2H) 7,56 (d, 8,0 Hz, 2H) 7,77 (dd, 2,4 Hz, 8,0 Hz, 1H) 8,73 (d, 2,4 Hz, 1H).

Se disolvió 5-fenil-2-metilpiridina (**7**, 205 mg, 1,223 mmol) en THF destilado recientemente en un recipiente de vidrio secado a la llama en una atmósfera de argón. Se enfrió a -78 °C en un baño de hielo seco/acetona durante 20 minutos. Se añadió gota a gota N-butilitio (0,485 ml, 1,0 eq.) durante 5 minutos. Esta solución se añadió a una solución en THF de carbonato de etilo (1,5 eq.) a través de una cánula. La solución se agitó durante 2 horas antes de inactivarse con metanol añadido gota a gota. Se añadió hidróxido sódico 1 N (1 ml) antes de retirar los disolventes orgánicos al vacío. La solución acuosa restante se extrajo con éter (3 x 15 ml). Las fases orgánicas se combinaron y se secaron con sulfato sódico y se retiraron al vacío para dar 208 mg de **8** (71 % de rendimiento). RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) 1,30 (m, 3H) 2,61 (s, 2H) 4,20 (m, 3H) 7,22 (d, 8,0 Hz, 1H) 7,38 (t, 7,5 Hz, 1H) 7,48 (t, 7,5 Hz, 2H) 7,58 (m, 2H) 7,78 (dd, 2,5 Hz, 8,0 Hz, 1H) 8,73 (d, 2,5 Hz, 1H).

Se disolvió el éster de etilo **8** (208 mg, 0,86 mmol) en 5 ml de THF. Se añadió NaOH 1 N (aproximadamente 1 ml) y la reacción se puso en un baño de agua a 35 °C durante una noche. El volumen de la reacción se redujo a aproximadamente 1 ml y a continuación se acidificó con HCl 1 N para precipitar el producto deseado. El precipitado se aisló por decantación y secado al vacío para dar 54 mg (30 % de rendimiento) de **9**; LCMS 214,1 (m+H) 236,0 (m+Na). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) 3,64 (s, 2H) 7,24-7,28 (m, 4H) 7,25 (t, 8,4 Hz, 2H) 7,52 (d, 8,4 Hz, 2H) 7,87 (dd, 2,0 Hz, 8,0 Hz, 1H) 8,53 (d, 2,0 Hz, 1H).

Se disolvieron el ácido carboxílico **9** (54 mg, 0,232 mmol), 3-fluorobencilamina (1,1 eq.), y PyBOP (1,1 eq.) en 3 ml de DMF anhidra. Después de 10 minutos, se añadió DIEA (1,1 eq.) y la reacción se mantuvo en agitación durante una noche. Se retiró la DMF al vacío y el residuo se recogió con metanol y se cristalizó a partir de metanol/agua para dar 44 mg del Compuesto 25, KX1-329 (55 %) en forma de cristales transparentes en forma de aguja; TLC, *t_R* 0,2 (DCM:EtOAc 1:1). LCMS 321,2 (m+H), 343,1 (m+Na), 662,9 (2m+Na). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) 3,82 (s, 2H), 4,46 (d, 8,8 Hz, 2H), 6,91 (t, 9,2 Hz, 2H) 6,99 (d, 7,6 Hz, 1H), 7,25 (t, 8,4 Hz, 2H), 7,34 (d, 8,0 Hz, 2H) 7,40 (tt, 1,2 Hz, 7,2 Hz, 2H) 7,55 (d, 7,6 Hz, 2H) 7,80 (a, 1H) 7,86 (dd, 2,0 Hz, 7,6 Hz, 1H) 8,73 (d, 2,0 Hz, 1H).

Esquema 6



Reactivos: i) Tf₂O, piridina (43 %). ii) ácido fenilborónico (1,1 eq.), Na₂CO₃ (1,3 eq.), Pd(PPh₃)₄ (5 % en moles), dimetoxietano, Na₂CO₃ 2 M (2 eq.) (65 % después de cromatografía). iii) n-butil litio (1,0 eq.), carbonato de dietilo (1,5 eq.), THF anhidro. iv) LiOH, THF a 30 °C (18 % después de cristalización), v) 3-fluorobencilamina (1,1 eq.), PyBOP (1,1 eq.), DIEA (1,1 eq.), DMF (55 % de rendimiento).

Síntesis del Compuesto 27, 2-[6-(4-etoxi-fenil)-1-oxo-piridin-3-il]-N-(3-fluorobencil)-acetamida, KX1-358

A una solución enfriada con hielo de 0,2 g de 2-[6-(4-etoxi-fenil)piridin-3-il]-N-(3-fluoro-bencil)-acetamida en 80 ml de DCM, se añadieron 0,13 g de ácido m-cloroperbenzoico en forma de un sólido. Después de agitar durante una

noche, la reacción se lavó con una solución saturada de bicarbonato sódico, se secó con sulfato sódico, se evaporó al vacío hasta sequedad, y a continuación se cromatógrafió (gel de sílice) usando acetato de etilo seguido de metanol al 10 % en acetato de etilo para producir 0,16 g (78 %); RMN ^1H INOVA-400 (DMSO d_6) δ 1,357 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H), 3,564 (s, 2H), 4,090 (c, $J = 6,8$ Hz, 2H), 4,309 (d, $J = 5,60$ Hz, 2H), 7,012-7,103 (m, 5H), 7,245 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,729 (m, 1H), 7,529 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,800 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 8,225 (s, 1H), 8,663 (t, $J = 5,6$ Hz, 1H). MS (m/z) 380 (M+H) $^+$.

Para las siguientes síntesis, a menos que se indique otra cosa, se usaron reactivos y disolventes tal como se recibieron de los proveedores comerciales. Los espectros de resonancia magnética nuclear de protón y carbono se obtuvieron en un espectrómetro Bruker AC 300 o Bruker AV 300 a 300 MHz para protón y 75 MHz para carbono. Los espectros se dan en ppm (δ) y las constantes de acoplamiento, J , se informan en hercios. Se usó tetrametilsilano como patrón interno para los espectros de protón y el pico del disolvente se usó como pico de referencia para los espectros de carbono. Los datos de los espectros de masas y de LC-MS masas se obtuvieron en un espectrómetro de masas Perkin Elmer Sciex 100 de ionización a presión atmosférica (APCI). Los análisis por LC-MS se obtuvieron usando una columna Luna C8(2) (100 x 4,6 mm, Phenomenex) con detección UV a 254 nm usando un programa de gradiente de disolvente estándar (Método B). La cromatografía en capa fina (TLC) se realizó usando placas de gel de sílice Analtech y se visualizó con luz ultravioleta (UV), yodo, o ácido fosfomolibdico al 20 % en peso en etanol. Los análisis por HPLC se obtuvieron usando una columna Prevail C 18 (53 x 7 mm, Alltech) con detección UV a 254 nm usando un programa de gradiente de disolvente estándar (Método A).

Método A:

Tiempo (min)	Flujo (ml/min)	% A	% B
0,0	3,0	95,0	5,0
10,0	3,0	0,0	100,0
11,0	3,0	0,0	100,0

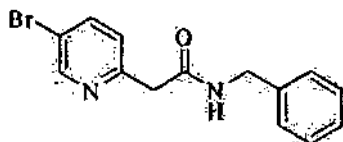
A = Agua con 0,1 v/v de ácido trifluoroacético
B = Acetonitrilo con 0,1 v/v de ácido trifluoroacético

Método B:

Tiempo (min)	Flujo (ml/min)	% A	% B
0,0	2,0	95,0	5,0
4,0	2,0	5,0	95,0

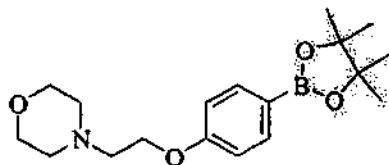
A = Agua con 0,02 v/v de ácido trifluoroacético
B = Acetonitrilo con 0,02 v/v de ácido trifluoroacético

Síntesis de N-bencil-2-(5-bromopiridin-2-il)acetamida:



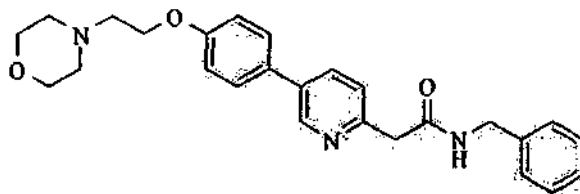
Se cargó un matraz con 5-(5-bromopiridin-2(1H)-iliden)-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona (1,039 g, 3,46 mmol), bencilamina (0,50 ml, 4,58 mmol) y tolueno (20 ml). La reacción se calentó a reflujo en una atmósfera de nitrógeno durante 18 horas, a continuación se enfrió y se colocó en un congelador hasta que estuvo fría. El producto se recogió por filtración y se lavó con hexanos para producir una masa de cristales de color blanco brillante (1,018 g, 96 %).

Síntesis de 4-(2-(4-(4,4,5,5-tetrametil[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenoxi)etil)morfolina:



- 5 A una solución en agitación de 4-(4,4,5,5-tetrametil[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenol (2,55 g, 11,58 mmol), 2-morfolin-4-iletanol (1,60 ml, 1,73 g, 13,2 mmol) y trifetilfosfina (3,64 g, 13,9 mmol) en cloruro de metileno (60 ml) a 0 °C se añadió gota a gota DIAD (2,82 g, 13,9 mmol). La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. Después de 18 horas, se añadieron porciones adicionales de trifetilfosfina (1,51 g, 5,8 mmol), 2-morfolin-4-iletanol (0,70 ml, 5,8 mmol) y DIAD (1,17 g, 5,8 mmol). Después de agitar un periodo adicional de 2 horas
- 10 a temperatura ambiente la reacción se concentró y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (5 % a 25 % de EtOAc en CHCl₃) para proporcionar el producto en forma de un sólido de color blanco (2,855 g, 74 %).

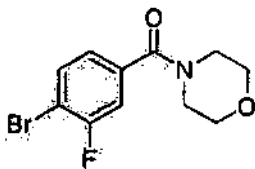
Síntesis del Compuesto 134, KX2-391 o KXO1:



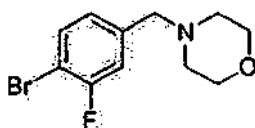
- 15 Un tubo de reacción de 10 ml con un cierre de septo y un agitador se cargó con *N*-bencil-2-(5-bromopiridin-2-il)acetamida (123 mg, 0,403 mmol), 4-(2-(4-(4,4,5,5-tetrametil[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenoxi)etil)morfolina (171 mg, 0,513 mmol) y FibreCat 1007¹ (30 mg, 0,015 mmol). Se añadió etanol (3 ml), seguido de solución acuosa de carbonato potásico (0,60 ml, 1,0 M, 0,60 mmol). El tubo se cerró herméticamente y se calentó en condiciones de microondas a 150 °C durante 10 minutos. La reacción se enfrió y se concentró para retirar la mayor parte del etanol, y a continuación se recogió en 10 ml de acetato de etilo y se lavó sucesivamente con agua y solución saturada de cloruro sódico. La fase orgánica se secó con MgSO₄, se filtró y se concentró hasta un sólido de color blanco. Este sólido de color blanco se trituró con etil éter para dar ALB 30349 en forma de un sólido de color blanco (137 mg,
- 20 79 %): p.f. 135-137 °C.; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,70 (d, 1H, *J* = 2,0 Hz), 7,81 (dd, 1H, *J* = 2,4 Hz, *J* = 8,0 Hz), 7,65 (s a, 1H), 7,49 (d, 2H, *J* = 8,8 Hz), 7,37-7,20 (m, 6H), 7,01 (d, 2H, *J* = 8,8 Hz), 4,49 (d, 2H, *J* = 5,8 Hz), 4,16 (t, 2H, *J* = 5,7 Hz), 3,82 (s, 2H), 3,78-3,72 (m, 4H), 2,84 (t, 2H, *J* = 5,7 Hz), 2,62-2,58 (m, 4H); HPLC (Método B) 98,0 % (AUC), *t_R* = 1,834 min.; APCI MS *m/z* 432 [M+H]⁺.
- 25 ¹ Polímero unido a di(acetato)diciclohexilfenilfosfinapaladio (II), fabricado por Johnson Matthey, Inc. y disponible en

- 30 Aldrich (Nº de catálogo 590231).

(4-Bromo-3-fluorofenil)(morfolino)metanona:



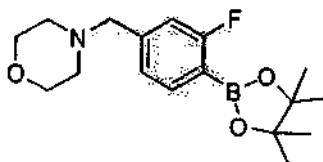
- 35 Un matraz de 500 ml se cargó con ácido 4-bromo-3-fluorobenzoico (5,00 g, 22,83 mmol), 100 ml de DMF, morfolina (2,4 ml, 27,5 mmol) y 4-etilmorfolina (8,6 ml, 67,9 mmol). Se añadió HOBt (4,32 g, 32,0 mmol) seguido de EDC (5,25 g, 27,4 mmol) y la reacción se mantuvo en agitación a temperatura ambiente durante 18 horas. La reacción se concentró y el jarabe de color naranja resultante se recogió en 100 ml de EtOAc y 100 ml de agua. La fase orgánica se lavó con 100 ml de HCl 2 N, 100 ml de bicarbonato sódico saturado, y 100 ml de cloruro sódico saturado. A continuación, la fase orgánica se secó con MgSO₄, se filtró, y se concentró para dar 6,476 g (98 %) de un aceite viscoso de color amarillo. Este material se usó sin purificación adicional.
- 40

4-(4-Bromo-3-fluorobencil)morfolina:

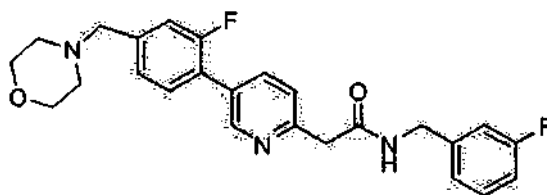
5 Un matraz de 250 ml se cargó con (4-bromo-3-fluorofenil)(morfolino)metanona (4,569 g, 15,86 mmol) y se disolvió en 16 ml de THF. Se añadió difenilsilano (6,2 ml, 33,4 mmol) seguido de hidruro de carboniltris(trifenilfosfina)rodio(I) (100 mg, 0,109 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas.

10 La reacción se diluyó con 200 ml de éter y se extrajo con HCl 1 N (2 x 150 ml). Esto dio como resultado la formación de un precipitado de color blanco en el embudo de decantación. La fase ácida y el precipitado de color blanco resultante se lavaron con éter (2 x 100 ml) y después se basificaron con gránulos de NaOH sólido (23 g). La fase acuosa se extrajo a continuación con éter (3 x 125 ml), se secó sobre MgSO₄, se filtró, y se concentró para dar 1,35 g (31 %) de un aceite incoloro. Este material se usó sin purificación adicional.

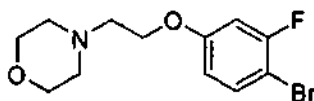
15 *4-(3-Fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencil)morfolina:*



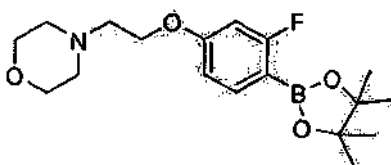
20 Un tubo de reacción de microondas de 10 ml con cierre de septo se cargó con 4-(4-bromo-3-fluorobencil)morfolina (405 mg, 1,48 mmol), bis(pinacolato)diboro (516 mg, 2,03 mmol), Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (62 mg, 0,076 mmol), acetato potásico (659 mg, 6,72 mmol) y DMF (3,6 ml). El vial se puso en atmósfera de nitrógeno por evacuación/relleno (5 ciclos) y se agitó a 80 °C durante 8 horas. La reacción se enfrió, se diluyó con acetato de etilo (25 ml) y se filtró. Los extractos orgánicos se lavaron con agua (25 ml) y cloruro sódico saturado (25 ml). La fase orgánica se secó a continuación sobre MgSO₄ y se concentró hasta un aceite oscuro. El producto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con 2 % de MeOH en CHCl₃ para dar 310 mg (65 %) de un sólido de color blanquecino.

Síntesis del Compuesto 136, KX2-393:

30 Un tubo de reacción de microondas de 10 ml con cierre de septo se cargó con 4-(3-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencil)morfolina (307 mg, 0,96 mmol), 2-(5-bromopiridin-2-il)-N-(3-fluorobencil)acetamida (247 mg, 0,77 mmol) y FibreCat 1007 (60 mg, 0,03 mmol). Se añadió etanol (3 ml) seguido de solución acuosa de carbonato potásico (1,2 ml, 1,0 M, 1,2 mmol). El tubo se cerró herméticamente y se calentó en condiciones de microondas a 150 °C durante 10 minutos. La reacción se enfrió y se concentró para retirar la mayor parte del etanol, y a continuación se recogió en 10 ml de acetato de etilo y se lavó sucesivamente con agua y solución saturada de cloruro sódico. La fase orgánica se secó con MgSO₄, se filtró, y se concentró. El material se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, 100:0 de CHCl₃/MeOH a 95:5 de CHCl₃/MeOH) para proporcionar ALB 30351 en forma de un sólido de color blanco (240 mg, 74 %): p.f. 91-92 °C.; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,71 (s a, 1H), 7,86-7,84 (m, 1H), 7,78 (s a, 1H), 7,37 (t, 2H, J = 7,5 Hz), 7,28-7,21 (m, 3H), 7,02 (dd, 1H, J = 0,6 Hz, J = 7,7 Hz), 6,98-6,90 (m, 2H), 4,49 (d, 2H, J = 5,9 Hz), 3,84 (s, 2H), 3,72-3,75 (m, 4H), 3,52 (s, 2H), 2,47-2,50 (m, 4H); HPLC (Método A) 98,7 % (AUC), t_R = 3,866 min.; APCI MS m/z 438 [M+H]⁺.

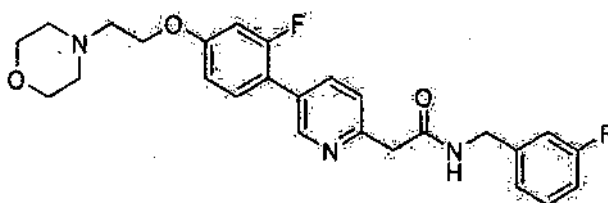
4-(2-(4-Bromo-3-fluorofenoxi)etil)morfolina:

- 5 Un matraz se cargó con 4-bromo-3-fluorofenol (4,999 g, 26,2 mmol) y trifetilfosfina (10,298 g, 39,3 mmol). Se añadió cloruro de metileno (120 ml) seguido de 2-morfolinoetanol (4 ml, 33,0 mmol) y la solución se agitó en un baño de agua enfriada con hielo hasta enfriarse. Después de 5 minutos, se añadió azodicarboxilato de diisopropilo (7,6 ml, 39,1 mmol) durante 6 a 8 minutos. La reacción se mantuvo en agitación en el baño de refrigeración hasta calentarse lentamente a temperatura ambiente durante una noche. La reacción se concentró y el residuo se purificó por
- 10 cromatografía ultrarrápida (25 % a 100 % de EtOAc en hexanos) para proporcionar el producto en forma de un aceite incoloro (2,621 g, 33 %).

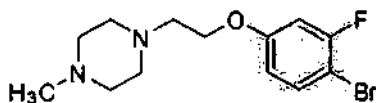
4-(2-(3-Fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi)etil)morfolina:

- 15 Un tubo de reacción de microondas de 40 ml con cierre de septo y agitador se cargó con 4-(2-(4-bromo-3-fluorofenoxi)etil)morfolina (307 mg, 1,0 mmol), bis(pinacolato)diboro (318 mg, 1,25 mmol), Pd(dppf)Cl₂-CH₂Cl₂ (68 mg, 83 μmol) y acetato potásico (316 mg, 3,22 mmol). Se añadió DME (20 ml) y el tubo se cerró herméticamente. El tubo se evacuó/rellenó con N₂ (5 ciclos) y se calentó en un microondas a 125 °C durante 30 minutos. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, 2 % de MeOH en CHCl₃) para proporcionar el producto en forma de un aceite incoloro (356 mg, > 99 %). El espectro de RMN ¹H muestra que el producto contiene una pequeña cantidad de pinacol como impureza. El material se usó como tal.

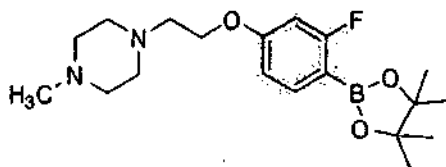
25

Síntesis del Compuesto 133, KX2-392:

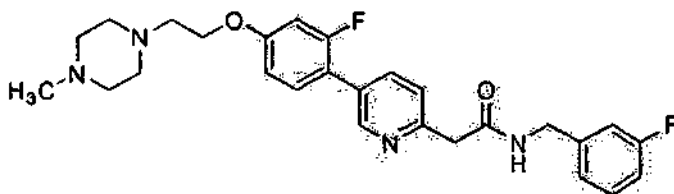
- 30 Un tubo de reacción de microondas de 10 ml con cierre de septo se cargó con 4-(2-(3-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi)etil)morfolina (175 mg, 0,50 mmol), 2-(5-bromopiridin-2-il)-N-(3-fluorobencil)acetamida (121 mg, 0,37 mmol) y FibreCat 1007 (30 mg, 0,03 mmol). Se añadió etanol (3 ml) seguido de solución acuosa de carbonato potásico (0,600 ml, 1,0 M, 0,60 mmol). El tubo se cerró herméticamente y se calentó en condiciones de microondas a 150 °C durante 10 minutos. La reacción se enfrió, se filtró, y se concentró para retirar la mayor parte
- 35 del etanol. El residuo se recogió a continuación en 10 ml de acetato de etilo y se lavó sucesivamente con agua y solución saturada de cloruro sódico. La fase orgánica se secó con MgSO₄, se filtró, y se concentró. El material se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, 100:0 de CHCl₃/MeOH a 95:5 de CHCl₃/MeOH) para proporcionar ALB 30350 en forma de un sólido de color blanco (70 mg, 40 %): p.f. 126-127 °C.; RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8,67 (s a, 1H), 7,77-7,85 (m, 2H), 7,21-7,37 (m, 3H), 7,02 (d, 1H, J = 7,7 Hz), 6,90-6,97 (m, 2H), 6,82 (dd, 1H, J = 2,5 Hz, J = 8,6 Hz), 6,76 (dd, 1H, J = 2,4 Hz, J = 12,4 Hz), 4,49 (d, 2H, J = 5,9 Hz), 4,15 (t, 2H, J = 5,7 Hz), 3,83 (s, 2H), 3,71-3,78 (m, 4H), 2,83 (t, 2H, J = 5,7 Hz), 2,56-2,63 (m, 4H); HPLC (Método A) > 99 % (AUC), t_R = 4,026 min.; APCI MS m/z 468 [M+H]⁺.

1-(2-(4-Bromo-3-fluorofenoxi)etil)-4-metilpiperazina:

- 5 Un matraz se cargó con 4-bromo-3-fluorofenol (5,00 g, 26 mmol) y trifetilfosfina (10,30 g, 39 mmol). Se añadió cloruro de metileno (120 ml) seguido de 2-(4-metilpiperazin-1-il)etanol (4,61 g, 32 mmol) y la solución se agitó en un baño de agua enfriada con hielo hasta enfriarse. Después de 5 minutos, se añadió azodicarboxilato de diisopropilo (7,6 ml, 39,1 mmol) durante 6 a 8 minutos. La reacción se mantuvo en agitación en el baño de refrigeración hasta calentarse lentamente a temperatura ambiente durante una noche. La reacción se concentró y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (25 % a 100 % de EtOAc en hexanos) para proporcionar el producto en forma de un aceite incoloro (2,62 g, 33 %).

1-(2-(3-Fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi)etil)-4-metilpiperazina:

- 15 Un tubo de reacción de microondas de 40 ml con cierre de septo y agitador se cargó con 1-(2-(4-bromo-3-fluorofenoxi)etil)-4-metilpiperazina (428 mg, 1,35 mmol), bis(pinacolato)diboro (375 mg, 1,48 mmol), Pd(dppf)Cl₂-CH₂Cl₂ (63 mg, 77 μmol) y acetato potásico (410 mg, 4,18 mmol). Se añadió DME (10 ml) y el tubo se cerró herméticamente. El tubo se evacuó/rellenó con N₂ (5 ciclos) y se calentó en un microondas a 100 °C durante 30 minutos. Se añadió una cantidad adicional de Pd(dppf)Cl₂-CH₂Cl₂ (63 mg, 77 μmol) y la reacción se calentó en un microondas a 100 °C durante 60 minutos. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, 1 % a 2 % de MeOH en CHCl₃) para proporcionar el producto en forma de un aceite oscuro (354 mg, 72 %).

Síntesis del Compuesto 137. KX2-394

- 30 Un tubo de reacción de microondas de 10 ml con cierre de septo se cargó con 1-(2-(3-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi)etil)-4-metilpiperazina (340 mg, 0,93 mmol), 2-(5-bromopiridin-2-il)-N-(3-fluorobencil)acetamida (201 mg, 0,62 mmol) y FibreCat 1007 (125 mg, 0,06 mmol). Se añadió etanol (3 ml) seguido de solución acuosa de carbonato potásico (1,00 ml, 1,0 M, 1,00 mmol). El tubo se cerró herméticamente y se calentó en condiciones de microondas a 150 °C durante 10 minutos. La reacción se enfrió, se filtró, y se concentró para retirar la mayor parte del etanol. El residuo se recogió a continuación en 10 ml de acetato de etilo y se lavó sucesivamente con agua y solución saturada de cloruro sódico. La fase orgánica se secó con MgSO₄, se filtró, y se concentró. El material se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, 98:2 de CHCl₃/MeOH a 90:10 de CHCl₃/MeOH) para proporcionar ALB 30352-2 en forma de una goma de color canela (28 mg, 9 %): RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,66 (s, 1H), 7,78-7,94 (m, 2H), 7,20-7,40 (m, 3H), 6,88-7,06 (m, 3H), 6,70-6,85 (m, 2H), 4,47 (d, 2H, J = 5,9 Hz), 4,14 (t, 2H, J = 5,7 Hz), 3,83 (s, 2H), 2,85 (t, 2H, J = 5,7 Hz), 2,41-2,77 (m, 8H), 2,34 (s, 3H); HPLC (Método A) > 99 % (AUC), t_R = 3,778 min.; APCI MS m/z 481 [M+H]⁺.

Ejemplo 2: inhibición del crecimiento celular

La concentración de fármaco necesaria para bloquear el crecimiento celular neto en un 50 % con respecto a una muestra de control se mide como la IC₅₀. Las IC₅₀ para varios de los compuestos de la invención se sometieron a ensayo como se describe en el presente documento.

La línea celular HT29 es una línea celular de carcinoma de colon humano estándar del NCI. Se obtuvieron células HT-29 de la ATCC en el paso 125 y se usaron para estudios de inhibición entre los pasos 126 -151. Las células HT29 se cultivaron de forma rutinaria en medio 5A de McCoy complementado con Suero Bovino Fetal (1,5 % en v/v) y L-glutamina (2 mM).

La c-Src 3T3 es una línea celular normal 3T3 del NIH de fibroblasto de ratón que se ha transfectado con un mutante puntual de c-Src humana en el que la tirosina 527 se ha convertido en una fenilalanina. Esta mutación da como resultado c-Src "constitutivamente activa" debido a que la fosforilación sobre la tirosina 527 da como resultado la autoinhibición de la Src al hacer que se pliegue sobre su propio dominio SH2. Con una Phe en ese lugar, esta fosforilación no se puede producir y por lo tanto no se puede producir la autoinhibición. Por lo tanto, la siempre totalmente activa Src mutante convierte a continuación los fibroblastos normales de ratón en células tumorales de crecimiento rápido. Dado que la Src hiperactiva es el principal factor que dirige el crecimiento en estas células (particularmente cuando se cultivan en condiciones de suero de bajo crecimiento), se cree que los compuestos activos en el bloqueo de este crecimiento funcionan mediante el bloqueo de la señalización de Src (por ejemplo, como un inhibidor directo de la Src quinasa o como un inhibidor que actúa en cualquier otro lugar en la cascada de señalización de Src). Las células se cultivaron de forma rutinaria en DMEM complementado con Suero Bovino Fetal (2,0 % en v/v), L-glutamina (2 mM) y Piruvato Sódico (1 mM).

En el ensayo de BrdU para la inhibición del crecimiento celular, la cuantificación de la proliferación celular se basó en la medida de la incorporación de BrdU durante la síntesis del ADN. El kit de ensayo de BrdU ELISA de Proliferación Celular (colorimétrico) se obtuvo en Roche Applied Science y se realizó siguiendo las instrucciones del vendedor.

La inhibición del crecimiento se expresó como una IC₅₀ en la que la IC₅₀ es la dosis de muestra que inhibe un 50 % el crecimiento celular. La inhibición del crecimiento (IC) se determina a partir de la fórmula $IC = (T_0 - T_n \times 100 / T_0 - CON_n)$ en la que T₀ es el crecimiento de BrdU de células sin tratar en el punto temporal "0", T_n es el crecimiento de BrdU de células tratadas en el día "n" y CON_n es el crecimiento de BrdU de control de las células de control en el día "n". La IC₅₀ se extrapólo y los datos se representaron usando el software XL-Fit 4.0.

Los cultivos en crecimiento activo se tripsinizaron y las células se volvieron a suspender en 190 µl de medio de cultivo apropiado complementado con FBS al 1,05 % en cada pocillo de una placa de cultivo de 96 pocillos (1000 células HT-29; 2500 células c-Src 3T3). Para experimentos en placas de cultivo de 96 pocillos, el medio de c-Src 3T3 se complementó con tampón HEPES 10 mM. Las células HT-29 se sembraron en placas convencionales de cultivo de tejido de 96 pocillos y las células c-Src 3T3 se sembraron en placas de 96 pocillos revestidas con Poli-D-lisina (BIOCOAT™). Para aumentar la difusión de CO₂, se incubaron placas de 96 pocillos con c-Src 3T3 con sus tapas abiertas ~2 mm usando tapones estériles de goma.

Se dejó que las placas de 96 pocillos sembradas se unieran durante la noche durante 18-24 horas, a 37 °C y CO₂ al 5 % para HT-29 o a 37 °C y CO₂ al 10 % para c-Src 3T3. Aproximadamente de 18-24 horas después de la siembra, se determinó el crecimiento inicial de las células (T₀) para las células sin tratar usando el ensayo de BrdU. Las muestras se reconstituyeron en DMSO a 20 mM y se prepararon diluciones intermedias usando DMEM que contenía FBS al 10 %. Las concentraciones finales del ensayo fueron un 1,5 % para FBS y un 0,05 % para DMSO. Las muestras se añadieron como alícuotas de 10 µl por triplicado y las placas se incubaron como se ha hecho anteriormente durante ~72 horas. Se incluyeron controles negativo (vehículo) y positivo (por ejemplo, AZ (KX2-328)). Las placas se sometieron a ensayo para BrdU y los datos se analizaron como se ha hecho anteriormente para la IC₅₀.

Los resultados se muestran en la Tabla 7. En esta tabla, los datos se indican como % de Crecimiento del Control, de modo que un número inferior a una concentración indicada indica una potencia más elevada del compuesto en el bloqueo del crecimiento de esa línea celular tumoral. Todos los compuestos se prepararon inicialmente como soluciones de reserva de DMSO 20 mM y a continuación se diluyeron en tampón para los ensayos de crecimiento tumoral *in vitro*. NC se refiere a ningún crecimiento celular más allá del control y T se refiere a que el número de células en los pocillos tratados con fármaco fue inferior al del control (es decir, pérdida celular neta). NT indica que el ensayo no se realizó. El compuesto AZ (KX2-328) es un inhibidor de la tirosina quinasa competitivo con ATP, tal como se describe en Plé *et al.*, J Med. Chem, 47: 871-887 (2004).

Tal como se muestra en la Tabla 7, se obtuvieron las IC₅₀ para un número de los compuestos en otras líneas celulares. Estas IC₅₀ se determinaron usando ensayos convencionales de inhibición del crecimiento tumoral, similares a los descritos en detalle para la línea celular HT29 mencionada anteriormente, y las siguientes líneas celulares: líneas celulares KM12 de tumor de colon, línea celular H460 de cáncer de pulmón y línea celular A549 de cáncer de pulmón (todas son líneas celulares tumorales estándar del NCI).

ES 2 500 165 T3

Tabla 7:

KX N°	COMP.	Crecimiento de HT-29, % de media de control, n = 3			IC ₅₀	Crecimiento de c-Src 3T3, % de media de control, n = 3		
		5 uM	500 nM	50 nM		10 uM	1,0 uM	100 nM
KX2-328	AZ	T	10,0	73,0	99 nM (c-Src 3T3), 794 nM (HT29)	T	T	13,0
KX1-136	1	T	T	83,1	53 nM (c-Src 3T3), 484 nM (HT29) 105 nM (KM12) 280 nM (H460) 330 nM (A549)	T	T	46,3
KX1-305	2	T	T	107,7	349 nM (c-Src 3T3), 877 nM (HT29), 410 nM (KM12) 890 nM (H460) 1,03 uM (A549)	T	T	35,0
KX1-307	4	39,4	93,8	85,9		4,2	45,3	65,7
KX1-308	5	32,3	76,1	87,9		67,1	77,7	94,5
KX1-312	9	33,7	67,6	93,7		12,1	94 5	98,5
KX1-306	3	T	T	124,4		T	T	47,0
KX1-313	10	T	T	80,2		T	T	91 6
KX1-319	16	T	T	101,2		T	T	88,2
KX1-309	6	T	T	29,5		T	T	T
KX1-310	7	T	T	93,3		T	T	101,8
KX1-311	8	T	T	60,4		T	T	81 3
KX1-327	24	T	T	31,6	> 200 nM (c-Src 3T3), 680 nM (HT29)	T	T	81,3
KX1-316	13	T	45,1	77,8	> 200 nM (c-Src 3T3)	T	T	88,2
KX1-315	12	T	50,3	66,0		T	88,1	89,3
KX1-315	11	14,4	83,7	53,21		39,3	884	936
KX 1-317	14	T	64,0	83,5		T	85,6	91,2
KX1-318	15	T	93,2	164,7		T	71,0	91,4
KX1-320	17	86,2	132,0	111,2		73,1	865	904
KX1321	18	23,7	118,1	127,2		55,8	96,2	95,5
KX1-322	19	T	87,2	114,1	3730 nM (Src 3T3)	T	T	94,6
KX1-323	20	60,8	106,9	105,6		93,2	97,3	96,6
KX1 324	21	NG	95,7	91,0		T	900	96,0
KX1-325	22	T	T	85,0	207 nM (c-Src 3T3), 215 nM (HT29)	T	54,2	97,6
KX1 326	23	43,7	73,2	65,4		55 7	87,3	92,2
KX1-329	25	T	T	101	269 nM (c-Src 3T3), 338 nM (HT29)	T	T	960
KX1-357	26	NT	NT	NT		9,0	954	101,3
KX1-358	27	NT	NT	NT		82,7	91,4	92 2
KX2-359	28	T	T	T	34 nM (c-Src 3T3), 45 nM (HT29)	T	T	T

ES 2 500 165 T3

KX Nº	COMP.	Crecimiento de HT-29, % de media de control, n = 3			IC ₅₀	Crecimiento de c-Src 3T3, % de media de control, n = 3		
		5 µM	500 nM	50 nM		10 µM	1,0 µM	100 nM
KX2-360	54	T	T	91		T	T	106,0
KX2-361	76	T	T	T	11 nM (c-Src 3T3) 10 nM (HT29)	T	T	T
KX2-362	78	T	T	86	56 nM (c-Src 3T3) 56 nM (HT29)	T	T	101
KX2-363	79	T	67	92		100	70	92
KX2-364	82	T	80	105		T	81	92
KX2-365	40	T	T	88	133 nM (c-Src 3T3), 93 nM (HT29)	T	T	88
KX2-366	75	T	54	89		T	83	103
KX2-367	41	T	6	64		T	T	102
KX2-368, ligeramente insoluble	29	T	70	107		27	101	99
KX2-369	55	T	72	87		T	101	100
KX2-370	77	81	93	112		106	105	104
KX2-371	81	16	33	98		16	72	75
KX2-372	80	T	T	T	58 nM (c-Src 3T3); 67 nM (HT-29)	T	T	T
KX2-373	72	T	T	64	96 nM (c-Src 3T3); 639 nM (HT-29)	T	T	97
KX2-374	115	T	57	74		T	84	110
KX2-375	36	T	T	99	206 nM (c-Src 3T3); 354 nM (HT-29)	T	T	T
KX2-376	74	T	93	96	> 1,600 nM (c-Src 3T3); > 400 nM (HT-29)	T	T	T
KX2-377	38	T	T	T	118 nM (c-Src 3T3); 111 nM (HT-29)	T	T	T
KX2-378	31	T	61	88		48	107	122
KX2-379	70	T	88	89		T	104	106
KX2-380	30	T	50	100		T	119	124
KX2-381	33	T	T	58	914 nM (c-Src 3T3); 375 nM (HT 29)	T	T	116
KX2-382	68	50	97	80		103	114	117
KX2-383	116				327 nM (c-Src 3T3); 248 nM (HT 29)			
KX2-384	64				1430 nM (c-Src 3T3); inactivo (HT-29)			
KX2-385	83				232 nM (c-Src 3T3)			
KX2-386	37				897 nM (c-Src 3T3); inactivo (HT-29)			
KX2-387	38				inactivo (c-Src 3T3); 1860 nM (HT-29)			

KX Nº	COMP.	Crecimiento de HT-29, % de media de control, n = 3			IC ₅₀	Crecimiento de c-Src 3T3, % de media de control, n = 3		
		5 uM	500 nM	50 nM		10 uM	1,0 uM	100 nM
KX2-388	66				> 1600 nM (c-Src 3T3); 906 nM (HT-29)			
KX2-389	60				inactivo (c-Src 3T3); inactivo (HT-29)			
KX1-329 N-óxido	135				inactivo (c-Src 3T3); inactivo (HT-29)			
KX2-390	114				797 nM (c-Src 3T3); 868 nM (HT-29)			
KX2-391	133				13 nM (c-Src 3T3); 23 nM (HT-29)			
KX2-392	134				13 nM (c-Src 3T3); 21 nM (HT-29)			
KX2-393	136				24 nM (c-Src 3T3); 52 nM (HT-29)			
KX2-394	137				13 nM (c-Src 3T3); 26 nM (HT-29)			

NC = ningún crecimiento, inhibición total del crecimiento; T = efecto citotóxico en crecimiento negativo de células; NT = no sometido a ensayo

La Tabla 7A que sigue a continuación muestra la inhibición de KXO1 en el crecimiento de células tumorales dirigido por Src en comparación con los inhibidores de Src competitivos con ATP actualmente en ensayos clínicos.

Tabla 7A

Compuesto	IC ₅₀ c-Src527F/NIH3T3 (nM)	IC ₅₀ HT29 (Colon) (nM)
KXO1	23	25
AZ28	87	647
Dasatinib	3	20
SKI-606	208	173
AZD0530	203	330

5

Ejemplo 3: inhibición de quinasas aisladas

Se cree que la conformación de Src en el exterior de las células frente al interior de las células es notablemente diferente, debido a que en el interior de las células Src está embebida en complejos de señalización de múltiples proteínas. Por lo tanto, debido a que en la Src aislada el sitio de unión al sustrato peptídico no está bien formado (como se muestra en estructuras de rayos X de Src), se cree que la actividad frente a la Src aislada para un inhibidor de unión a sustrato peptídico debería ser débil. La unión a este sitio necesitará que el inhibidor capture el muy pequeño porcentaje de proteína Src total en el ensayo de enzima aislada que está en la misma conformación que existe en el interior de las células. Esto requiere un gran exceso del inhibidor para que consuma cantidades significativas de la enzima del ciclo catalítico en el ensayo.

Sin embargo, en el interior de las células este gran exceso de inhibidor no es necesario debido a que las proteínas de unión al dominio de SH2 y SH3 ya han cambiado la conformación de Src de modo que el sitio de unión al sustrato peptídico está totalmente formado. Ahora, bajas concentraciones del inhibidor pueden retirar la enzima del ciclo catalítico ya que todas las enzimas están en una conformación de unión fuerte.

KX2-328 es el inhibidor de Src competitivo con ATP publicado por AstraZeneca (AZ28) y se usa como control positivo en muchos de los experimentos que se describen en el presente documento. Se debe observar que KX2-391 tiene una actividad débil frente a quinasas aisladas debido a que el sitio de unión peptídico no está bien formado en el exterior de las células (un análogo cercano, KX2-394, es un poco más potente frente a Src aislada), pero tiene una actividad muy potente en el interior de las células completas. Sin el deseo de quedar ligados a ninguna teoría,

se cree que la diferencia en la actividad se atribuye al hecho de que el sitio de unión peptídico está ahora totalmente formado en las células debido a los efectos alostéricos de la unión de compañeros proteicos en los complejos de señalización multiproteicos, con respecto a los ensayos de quinasas aisladas.

- 5 La Tabla 8 ilustra el porcentaje de actividad de las quinasas aisladas en presencia del inhibidor competitivo con ATP de AstraZeneca (KX2-328, AZ-28) o de KX2-391 con respecto a las quinasas aisladas de control (sin tratar).

Tabla 8

Diana	AZ28 @ 10 µM	KX2-391 @ 10 µM
Abl(h)	1	120
CHK1 (h)	NT	105
EGFR(h)	3	134
FGFR2 (h)	94	94
Fyn(h)	2	85
IGF-1R(h)	110	101
IR(h)	125	112
Lck(h)	1	109
Lyn(h)	0	113
MAPK2 (h)	105	112
PDGFRβ(h)	98	110
PKCα(h)	111	111
PyK2 (h)	43	97
Yes(h)	1	92
ZAP-70 (h)	97	108
P13 quinasa	99	100

- 10 El inhibidor competitivo con ATP de AstraZeneca muestra la actividad habitual de inhibición de quinasa fuera de objetivo de los inhibidores competitivos con ATP, con escasa selectividad como se pone en evidencia mediante la fuerte inhibición de Abl, EGFR TK, Fyn, Lck, Lyn y Yes. Por el contrario, la escasa inhibición de estas quinasas fuera de objetivo se observa con KX2-391.

- 15 Sin embargo, KX2-391 es un inhibidor más potente del crecimiento celular dirigido por Src, sometido a ensayo como se describe en el Ejemplo 2. En la línea celular c-Src/NIH-3T3 sometida a ingeniería, la IC₅₀ para AZ28 es 99 nM, frente a 13 nM para KX2-391, y en la línea celular HT29 de cáncer de colon humano del NCI, la IC₅₀ para AZ28 es 794 nM, frente a 23 nM para KX2-391. Del mismo modo que KX2-391, la IC₅₀ para KX2-394 en la línea celular c-Src/NIH-3T3 sometida a ingeniería es 13 nM, y en la línea celular HT29 de cáncer de colon humano del NCI, la IC₅₀ para KX2-394 es 794 nM, frente a 33 nM.

- 20 En ejemplos distintos, los datos de titulación indican que AZ28 es un inhibidor potente de la Src aislada (CI₅₀ = 8 nM). Los datos de titulación con FAK muestran que AZ28 es al menos aproximadamente 100 veces menos potente frente a la FAK aislada (CI₅₀ > 500 nM). Sin embargo, los datos de titulación indican que KX2-391 y KX2-394 son inhibidores menos potentes de la Src aislada (CI₅₀ = 46 µM y 5 µM, respectivamente). Los datos de titulación con FAK muestran que KX2-391 y KX2-394 son igualmente potentes frente a la FAK aislada (CI₅₀ > 48 µM).

- 30 Se debe observar que AZ28 es 10-100 veces menos potente frente al crecimiento celular que frente a la Src aislada. Esto es habitual en los inhibidores competitivos con ATP dado que la concentración de ATP competitiva es mucho más elevada en células completas que en los ensayos de enzimas aisladas.

Los compuestos de la Figura 43 muestran la actividad de KXO1 frente a c-Src y FAK aisladas. KXO1 exhibió una CI₅₀ = 46 nM frente a c-Src.

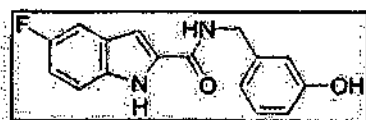
Ejemplo 4: efecto de los compuestos en los niveles de fosforilación intracelular

- 35 Se trataron las líneas celulares HT29 (cáncer de colon) y c-Src527F/NIH-3T3 (Src transformado) con KX2-391 o con inhibidor de Src competitivo con ATP AZ28 de AstraZeneca. AZ28 sirve como un comparador positivo para mostrar

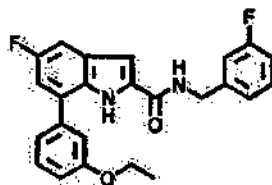
- lo que un inhibidor de Src validado debería hacer en estos ensayos. Después del tratamiento con el compuesto, las células se lisaron, se sometieron a PAGE y se sondearon con una batería de anticuerpos. Los anticuerpos se seleccionaron para determinar si los compuestos causaban cambios en la fosforilación de sustratos de Src conocidos. Además, también se investigó la fosforilación de proteínas fuera de objetivo. Además, se evaluó la inducción de la apoptosis mediante la escisión de la Caspasa 3. Se sometieron a ensayo múltiples dosis de cada compuesto debido a que las tendencias en respuesta al aumento de la concentración del fármaco son el indicador más seguro de la actividad.
- Se generó una curva de respuesta a la dosis para KX2-391 usando la IC_{50} para este compuesto en cada una de las dos líneas celulares como la concentración 1x. Además, se sometieron a ensayo tres dosis adicionales múltiples de la IC_{50} , 0,2x, 5x y 25x, además de un control sin fármaco "C". Se realizó como comparación el mismo intervalo de múltiplos de la IC_{50} para AZ28 en estas dos líneas celulares. Como se muestra en la Figura 1, se obtuvo la respuesta a la dosis esperada para la autofosforilación de Src-Y416 en ambas líneas celulares, y para ambos compuestos. Estos datos indican que KX2-391 es un inhibidor de Src en el interior de las células.
- La Figura 2 muestra la fosforilación de Tyr 925 de FAK, un sustrato conocido de transfosforilación de Src dentro de las células. KX2-391 y AZ28 inhibieron la transfosforilación de Src. Estos datos indican que KX2-391 es un inhibidor de Src en el interior de las células.
- La Figura 3 muestra la fosforilación de Shc Y239/240, un sustrato conocido de transfosforilación de Src dentro de las células. KX2-391 y AZ28 inhibieron la transfosforilación de Src. Estos datos indican que KX2-391 es un inhibidor de Src en el interior de las células.
- La Figura 4 muestra la fosforilación de Paxilina Y-31, un sustrato conocido de transfosforilación de Src dentro de las células. KX2-391 y AZ28 inhibieron la transfosforilación de Src. Este dato indica que KX2-391 es un inhibidor de Src en el interior de las células. Observación: la paxilina Y-31 no se detectó en células HT29 células con o sin fármaco añadido.
- La escisión de la Caspasa-3 es una buena medida de la inducción de la apoptosis. Se sabe que AZ28 no es eficaz en la inducción de la apoptosis en líneas celulares HT29 (cáncer de colon) y c-Src527F/NIH-3T3 (Src transformada). Por el contrario, como se muestra en la Figura 5, KX2-391 es muy eficaz en la inducción de la apoptosis.
- Dado que la actividad de Src es muy elevada en las líneas celulares tanto HT29 (cáncer de colon) como c-Src527F/NIH-3T3 (Src transformada), los investigadores deberían esperar observar una reducción de los niveles totales de fosfotirosina cuando se inhibe la actividad de Src. La Figura 6 indica que esto es cierto tanto para AZ28 como para KX2-391. Estos datos indican que KX2-391 es un inhibidor de Src en el interior de las células.
- La tirosina quinasa receptora de PDGF se autofosforila en Y572/574. Se cree que este no es un sustrato directo de Src en células. Se sabe que AZ28 no es un inhibidor potente de la tirosina quinasa receptora de PDGF aislada (véase la Tabla 8). Sin embargo, se observa una reducción de la respuesta a la dosis en la autofosforilación del receptor de PDGF con AZ28, como se muestra en la Figura 7. Esto sugiere que es un efecto indirecto. Se observa un cierto efecto con KX2-391, aunque en cierto modo es menos potente. Por lo tanto, KX2-391 es menos activo que AZ28 frente a la inhibición indirecta de la autofosforilación de PDGF. La tirosina quinasa receptora de PDGF, Y572/574, no se detectó en células HT29 sin fármaco añadido (así como con fármaco añadido).
- FAK Y3 97 es principalmente un sitio de autofosforilación de FAK y solo un mal sitio de transfosforilación de Src. AZ28 no es un inhibidor potente de FAK (véanse los datos de enzimas aisladas en la Tabla 8). Sin embargo, en la Figura 8 se muestra una cierta inhibición de la autofosforilación de FAK en células c-Src527F/NIH3T3 con AZ28. Sin embargo, no se observa inhibición de la autofosforilación de FAK en células c-Src527F/NIH3T3 con KX-391. Lo opuesto es cierto en la línea celular HT29 de cáncer de colon humano del NCI.
- Los datos de enzimas aisladas que se muestran en la Tabla 8 demostraron que AZ28 es un inhibidor potente de la tirosina quinasa de EGFR. De acuerdo con esto, los datos de células tumorales de la Figura 9 muestran que AZ28 inhibe potentemente la autofosforilación de la tirosina quinasa de EGFR. Este sitio no es un sitio de fosforilación directa de Src. Los datos de células tumorales de la Figura 9 también muestran que KX-391 es menos activo frente a la autofosforilación fuera de objetivo de EGFR TK.
- La inhibición de la autofosforilación correlaciona con las IC_{50} de los compuestos de la invención. Las Figuras 44A y 44B muestran la inhibición de la autofosforilación de Src (Y416) por KXO1 en comparación con Az28 en células c-Src527F/NIH-3T3 y en células HT-29. La inhibición de la transfosforilación también correlaciona con las IC_{50} de los compuestos de la invención. Las Figuras 44D y 44E muestran la inhibición de la transfosforilación de Src de Shc Y239/240 por KXO1 en comparación con Az28 en células c-Src527F/NIH-3T3 y en células HT-29.
- Los compuestos de la presente invención muestran una selectividad de proteína tirosina quinasa muy elevada en ensayos de células completas. Por ejemplo, la Figura 45 muestra la selectividad de KXO1 para proteínas tirosina quinasas en comparación con el Dasatinib.

Ejemplo 5: protección frente a la pérdida de audición inducida por ruido usando inhibidores de PTK

Se usaron chinchillas (N = 6) en estudios de pérdida de audición inducida por ruido. La sensibilidad auditiva de los animales se midió usando técnicas electrofísicas convencionales antes de la manipulación experimental. En particular, los umbrales de audición se midieron mediante potenciales evocados desde electrodos de registro implantados crónicamente en el cóliculo inferior, siguiendo procedimientos convencionales de laboratorio. Los animales se anestesiaron, se abrieron las bullas auditivas, y se visualizaron las cócleas izquierda y derecha. La ventana redonda que conduce a la escalera timpánica de la cóclea se usó como el punto de acceso para la aplicación del fármaco. Los animales se trataron con KX1-004, KX1-141, KX1-329 o KX2-328 (un inhibidor no competitivo con ATP de AstraZeneca, KX2-238), emulsionados en DMSO, en 1000 mM de solución salina, que se colocaron en la ventana redonda de un oído. KX1-004:



KX1-141



Se colocó una solución de control de DMSO 3 mM en 1000 mM de solución salina en la ventana redonda del otro oído. Se dejó la solución en la ventana redonda durante 30 minutos, y a continuación se cerraron las bullas auditivas. Posteriormente, los animales se expusieron a un ruido de 105 dB SPL en la banda de 4 kHz durante cuatro horas. Después de la exposición al ruido, la audición de los animales se sometió a ensayo el día 1, el día 7, y el día 21 para determinar los desplazamientos de umbral de los potenciales evocados. El desplazamiento de umbral permanente se calculó en el día 21.

Las Figuras 10-12 muestran los desplazamientos de umbral promedio para animales tratados con KX1-004, KX1-141, KX1-329 o KX2-328. En particular, la Figura 10 muestra los desplazamientos de umbral promedio después de exposición a ruido de banda de 0,5 kHz, 1 kHz, 2 kHz, 4 kHz, y 8 kHz en el día 1 después de la manipulación experimental. La Figura 11 muestra los desplazamientos de umbral promedio después de la exposición a ruido de banda de 0,5 kHz, 1 kHz, 2 kHz, 4 kHz, y 8 kHz en el día 7 después de la manipulación experimental. La Figura 12 muestra los desplazamientos de umbral promedio después de la exposición a ruido de banda de 0,5 kHz, 1 kHz, 2 kHz, 4 kHz, y 8 kHz en el día 21 después de la manipulación experimental. Como se muestra en las Figuras 10-12, en la mayoría de los casos, los desplazamientos de umbral promedio en dB para los oídos tratados con KX1-004, KX1-141, KX1-329 o KX2-328 eran más bajos, lo que indica que los compuestos redujeron el nivel de pérdida de audición en los animales tratados con respecto a los animales de control sin tratar.

Ejemplo 6: protección frente a la pérdida de audición inducida por cisplatino usando inhibidores de PTK

Los efectos del ruido de nivel elevado y de los fármacos ototóxicos, tales como cisplatino o la clase de los aminoglucósidos, comparten varias características comunes en el oído interno. En primer lugar, el ruido y/o los fármacos alteran los niveles de radicales libres/antioxidantes de la cóclea (oído interno). Se ha mostrado que el aumento de radicales libres es un factor causal de la muerte apoptótica de las células sensoriales. Se usaron cobayas (N = 7) en estudios de pérdida de audición inducida por cisplatino. La sensibilidad de audición de los animales se midió usando técnicas electrofísicas convencionales antes de la manipulación experimental. En particular, se midieron los umbrales de audición mediante potenciales evocados desde electrodos de registro implantados crónicamente en el cóliculo inferior, siguiendo procedimientos convencionales de laboratorio. Los animales se anestesiaron y se trataron con cisplatino. Posteriormente, la audición de los animales se sometió a ensayo para determinar los desplazamientos de umbral de los potenciales evocados.

La Figura 13 muestra los desplazamientos de umbral para un número de cobayas después de exposición a ruido de banda de 2 kHz, 4 kHz, 8 kHz, 12 kHz, 16 kHz y 20 kHz después de tratamiento con cisplatino. La Figura 14 muestra los desplazamientos de umbral para animales tratados con KX1-004. KX1 es CH65. Los animales se trataron por vía subcutánea con KX1-004 antes de la pérdida de audición inducida por cisplatino. La Figura 15 muestra los umbrales

medios de CAP después de la pérdida de audición inducida por cisplatino tanto para los animales de control sin tratar como para los animales tratados con KX1-004 (CH65). Como se muestra en la Figura 15, el tratamiento con KX1-004 protegió frente a la pérdida de audición inducida por cisplatino.

5 Ejemplo 7: efecto de los compuestos en la formación de osteoclastos

Para determinar el efecto de los compuestos en la formación de osteoclastos, los compuestos se añadieron a precursores de osteoclastos derivados de células de bazo. Para la generación de osteoclastos derivados del bazo, se trataron células de bazo que comprenden precursores de osteoclastos con Rapamicina, KX1-141, KX2-328 (compuesto de AstraZeneca), o KX1-329 durante 5 días en presencia de ligando del receptor activador del factor nuclear κ B (RANKL) y factor estimulante de colonias de macrófagos (M-CSF). En modelos de osteoclastos murinos o humanos *in vitro*, el RANKL soluble permite que los precursores de osteoclastos se diferencien en presencia de M-CSF (Quinn, *et al.*; 1998, *Endocrinology*, 139, 4424-4427; Jimi, *et al.*; 1999, *J. Immunol.*, 163, 434-442). Las células de control sin tratar se incubaron en presencia de RANKL y M-CSF solos. Se usó rapamicina como control positivo para la inhibición de la formación de osteoclastos. La Figura 16 muestra que se añadieron concentraciones crecientes de Rapamicina (0,0001 μ M, 0,001 μ M, 0,01 μ M, o 0,1 μ M), KX1-141 (0,5 μ M, 2,5 μ M, 12,5 μ M, o 20 μ M), KX2-328 (0,02 μ M, 0,1 μ M, 0,5 μ M, o 2,5 μ M), o KX1-329 (0,06 μ M, 0,3 μ M, 1,5 μ M o 7,5 μ M) a las células de bazo. Las células se tiñeron como se muestra en la Figura 16. Los cuatro compuestos, incluyendo el control positivo de Rapamicina, inhibieron la formación de osteoclastos en comparación con el control sin tratar.

Para generar osteoclastos derivados del bazo, se trataron las células de bazo como se ha descrito anteriormente. La Figura 17 muestra que se añadieron concentraciones crecientes de Rapamicina (0,1 nM, 1 nM, 10 nM, o 100 nM), KX1-141 (0,5 μ M, 2,5 μ M, 12,5 μ M, o 20 μ M), KX2-328 (0,02 μ M, 0,1 μ M, 0,5 μ M, o 2,5 μ M), o KX1-329 (0,06 μ M, 0,3 μ M, 1,5 μ M o 7,5 μ M) a las células de bazo. Las células se tiñeron a continuación con un marcador de osteoclastos, fosfatasa ácida resistente a tartrato (TRAP), para visualizar las células diferenciadas. Se hizo el recuento del número de osteoclastos positivos para TRAP. Los cuatro compuestos, incluyendo el control positivo de Rapamicina, redujeron el número de osteoclastos positivos para TRAP en comparación con el control sin tratar (Ctr).

30 Ejemplo 8: efecto de los compuestos en la supervivencia de osteoclastos

Para determinar el efecto de los compuestos en la supervivencia de osteoclastos, los osteoclastos se trataron con Rapamicina, KX1-141, KX2-328, o KX1-329 durante 48 horas en presencia de RANKL y M-CSF. Las células de control sin tratar se incubaron en presencia de RANKL y M-CSF solos. La rapamicina se usó como control positivo para la inhibición de la supervivencia de osteoclastos. La Figura 18 muestra que se añadieron concentraciones crecientes de Rapamicina (0,001 μ M, 0,01 μ M, 0,1 μ M, o 1 μ M), KX1-141 (0,5 μ M, 2,5 μ M, 12,5 μ M, o 20 μ M), KX2-328 (0,02 μ M, 0,1 μ M, 0,5 μ M, o 2,5 μ M), o KX1-329 (0,06 μ M, 0,3 μ M, 1,5 μ M o 7,5 μ M) a los osteoclastos. Las células se tiñeron como se muestra en la Figura 18. Los cuatro compuestos, incluyendo el control positivo de Rapamicina, inhibieron la supervivencia de los osteoclastos en comparación con el control sin tratar.

40 Como se ha descrito anteriormente, los osteoclastos se trataron con Rapamicina, KX1-141, KX2-328, o KX1-329 durante 48 horas en presencia de RANKL y M-CSF. La Figura 19 muestra que se añadieron concentraciones crecientes de Rapamicina (0,1 nM, 1 nM, 10 nM, o 100 nM), KX1-141 (0,5 μ M, 2,5 μ M, 12,5 μ M, o 20 μ M), KX2-328 (0,02 μ M, 0,1 μ M, 0,5 μ M, o 2,5 μ M), o KX1-329 (0,06 μ M, 0,3 μ M, 1,5 μ M o 7,5 μ M) a los osteoclastos. Las células se tiñeron a continuación con TRAP y se hizo el recuento del número de osteoclastos positivos para TRAP. Los cuatro compuestos, incluyendo el control positivo de Rapamicina, redujeron el número de osteoclastos positivos para TRAP en comparación con el control sin tratar.

55 Ejemplo 9: efecto de los compuestos en la resorción ósea *in vitro*

Para determinar los efectos de los compuestos en la formación de osteoclastos en secciones óseas, las secciones óseas se trataron con Rapamicina, KX1-141, KX2-328, o KX1-329. La Figura 20A muestra que se añadieron concentraciones crecientes de Rapamicina (0,1 nM, 1 nM, o 10 nM), KX1-141 (2,5 μ M, 12,5 μ M, o 20 μ M), KX2-328 (0,1 μ M, 0,5 μ M, o 2,5 μ M), o KX1-329 (0,3 μ M, 1,5 μ M o 7,5 μ M) a las secciones óseas. Se hizo el recuento del número de osteoclastos en las secciones óseas. Los cuatro compuestos, incluyendo el control positivo de Rapamicina, redujeron el número de osteoclastos en las secciones óseas en comparación con el control sin tratar (Ctr).

60 Durante la resorción ósea, los osteoclastos forman fosas de resorción. Para determinar los efectos de los compuestos en la formación de fosas de resorción en las secciones óseas, las secciones óseas se trataron con Rapamicina, KX1-141, KX2-328, o KX1-329, como se ha descrito anteriormente. La Figura 20B muestra que se añadieron concentraciones crecientes de Rapamicina (0,1 nM, 1 nM, o 10 nM), KX1-141 (2,5 μ M, 12,5 μ M, o 20 μ M), KX2-328 (0,1 μ M, 0,5 μ M, o 2,5 μ M), o KX1-329 (0,3 μ M, 1,5 μ M o 7,5 μ M) a las secciones óseas. Se determinó el número de fosas de resorción en las secciones óseas. Los compuestos redujeron el número de fosas de resorción en las secciones óseas en comparación con el control sin tratar (Ctr).

65

Las secciones óseas se trataron como se ha indicado anteriormente. La Figura 21A muestra que se añadieron concentraciones crecientes de Rapamicina (0,001 μM , 0,01 μM , o 0,1 μM), KX1-141 (2,5 μM , 12,5 μM , o 20 μM), KX2-328 (0,1 μM , 0,5 μM , o 2,5 μM), o KX1-329 (0,3 μM , 1,5 μM o 7,5 μM) a las secciones óseas. Las secciones óseas se tiñeron a continuación con TRAP. Los cuatro compuestos, incluyendo el control positivo de Rapamicina, redujeron el número de osteoclastos positivos para TRAP en las secciones óseas en comparación con el control sin tratar. En particular, KX1-141 12,5 μM redujo considerablemente el número de osteoclastos positivos para TRAP en las secciones óseas en comparación con el control sin tratar.

Las secciones óseas se trataron como se ha indicado anteriormente. La Figura 21B muestra que se añadieron concentraciones crecientes de Rapamicina (0,001 μM , 0,01 μM , o 0,1 μM), KX1-141 (2,5 μM , 12,5 μM , o 20 μM), KX2-328 (0,1 μM , 0,5 μM , o 2,5 μM), o KX1-329 (0,3 μM , 1,5 μM o 7,5 μM) a las secciones óseas. Las secciones óseas se tiñeron con Azul de Toluidina para revelar fosas de resorción, que son indicadores de resorción ósea mediada por osteoclastos. Los cuatro compuestos, incluyendo el control positivo de Rapamicina, redujeron el número de fosas de resorción en las secciones óseas en comparación con el control sin tratar.

Ejemplo 10: efecto de los compuestos en los osteoblastos

La enzima fosfatasa alcalina se ha usado como indicador de la actividad de los osteoblastos, ya que está implicada en hacer que el fosfato esté disponible para la calcificación ósea. Para determinar los efectos de los compuestos en la actividad de los osteoblastos, los osteoblastos se trataron con KX1-141 (0,5 μM , 2,5 μM , 12,5 μM , o 20 μM), KX2-328 (0,02 μM , 0,1 μM , 0,5 μM , o 2,5 μM), o KX1-329 (0,06 μM , 0,3 μM , 1,5 μM o 7,5 μM) y se determinó la expresión de fosfatasa alcalina (fosfatasa alcalina nM/ μg de proteína/min (Figura 22)). Como controles, se trataron los osteoblastos solamente con medio, dimetilsulfóxido (DMSO), o proteína morfogénica ósea 2 (BMP2). Se cree que las BMP, definidas como osteoinductores por su capacidad para inducir la osteogénesis cuando se implantan en sitios extraesqueléticos, median la transformación de células mesenquimales sin diferenciar en osteoblastos productores de hueso.

Para determinar los efectos de los compuestos en la actividad de los osteoblastos y la expresión de proteínas, los osteoblastos se trataron con medio, DMSO, BMP2, KX1-141, KX2-328, o KX1-329 como se ha indicado anteriormente. Se determinó la concentración de proteínas en lisados celulares ($\mu\text{g}/10 \mu\text{l}$) (Figura 23). En particular, KX1-141 aumentó la concentración de proteínas cuando se administró en concentraciones de 0,5 μM y 2,5 μM , pero redujo la concentración de proteínas en los lisados celulares cuando se administró en concentraciones de 12,5 μM y 20 μM . Además, KX1-329 aumentó la concentración de proteínas cuando se administró en concentraciones de 0,06 μM y 0,3 μM , pero redujo la concentración de proteínas cuando se administró en concentraciones de 1,5 μM y 7,5 μM .

Ejemplo 11: efecto de los compuestos en la obesidad

El siguiente ejemplo ilustra que los compuestos de la presente invención se podrían usar para tratar la obesidad. Los compuestos se someten a ensayo usando un método que se ha descrito anteriormente (Minet-Ringuet, *et al.*; 2006, Psychopharmacology, publicación electrónica antes de impresión, incorporada en el presente documento por referencia). Treinta ratas Sprague-Dawley macho que pesaban inicialmente 175-200 g se alojan en jaulas individuales de Plexiglas con un ciclo artificial de luz-oscuridad de 12:12 h (las luces encienden a las 08:00 h) en una habitación mantenida a $24 \pm 1 \text{ }^\circ\text{C}$ y un $55 \pm 5 \%$ de humedad. A lo largo del periodo, están disponibles alimento y agua a voluntad. Todas las ratas se alimentan con una dieta con un contenido medio en grasa (energía metabolizable de 17,50 kJ/g) compuesta por 140 g/kg de proteínas de leche entera, 538,1 g/kg de almidón de maíz, 87,6 g/kg de sacarosa, y 137 g/kg de aceite de semilla de soja, y esta dieta se complementa con minerales y vitaminas (35 g/kg de sales minerales, 10 g/kg de vitaminas, 50 g/kg de celulosa, y 2,3 g/kg de colina). Este alimento, denominado P14-L, que se parece a la dieta humana habitual (14 % de proteínas, 31 % de lípidos, y 54 % de hidratos de carbono) se prepara en el laboratorio en forma de polvo.

Se someten a ensayo varias dosis del compuesto de la presente invención: 0,01, 0,1, 0,5, y 2 mg/kg, además de la solución de control. El compuesto se solubiliza en agua y a continuación se incorpora a la dieta. Se registra la ingesta basal de alimentos durante el periodo de adaptación y se usa para determinar la cantidad diaria de compuesto de la presente invención que se incorpora al alimento. El compuesto se mezcla con el alimento en el laboratorio. Después de 1 semana de adaptación a las condiciones de laboratorio, las ratas se separan en cinco grupos ($n = 6$ por grupo) con un peso homogéneo y reciben el compuesto de la presente invención en su alimento durante 6 semanas. Se registra el peso tres veces por semana. Se mide la composición corporal al final del estudio por disección y pesado de los órganos y tejidos principales. En resumen, las ratas se anestesian profundamente mediante una inyección intraperitoneal de una sobredosis de anestésico (48 mg/kg de pentobarbital sódico) y se heparinizan (100 U de heparina/100 g de peso corporal). Se desangran (para evitar coagulación en los tejidos) seccionando la vena cava y la aorta abdominal antes de retirar y pesar los principales órganos (hígado, bazo, riñones, y páncreas) y tejidos frescos (tejido perirrenal y adiposo marrón escapular, tejidos adiposos blancos del epidídimo, retroperitoneal, visceral, y subcutáneo (WAT), y el cuerpo definido por músculos y esqueleto). Los compuestos de la invención, que reducen el peso corporal de los animales, se pueden usar para tratar la obesidad en un sujeto.

Ejemplo 12: efecto de los compuestos en la translocación de GLUT4 inducida por insulina en adipocitos 3T3-L1

5 El siguiente ejemplo ilustra que los compuestos de la presente invención se podrían usar para tratar diabetes. Los compuestos se someten a ensayo usando un método que se ha descrito anteriormente (Nakashima, *et al.*; 2000, J. Biol. Chem., 275, 12889-12895). La IgG de control, o el compuesto de la presente invención, se inyecta en el núcleo de adipocitos 3T3-L1 diferenciados en cubreobjetos. Cada una de las proteínas de fusión de la glutatión S-transferasa se inyecta conjuntamente con 5 mg/ml de IgG de oveja con fines de detección. Antes de la tinción, se permite que las células se recuperen durante un periodo de 1 h. Las células se mantienen en ayunas durante 2 h en medio sin suero, se estimulan con o sin insulina (0,5 nM o 17 nM) durante 20 min y se fijan.

15 Se realiza la inmunotinción usando anti-GLUT4 policlonal de conejo (F349) (1 µg/ml). Se evalúa en cada célula microinyectada positiva para isotiocianato de fluoresceína la presencia de tinción de GLUT4 asociada a la membrana plasmática. Las células de control se inyectan con IgG de oveja preinmunizada y a continuación se procesan de la misma manera que las células inyectadas experimentalmente. Tal como se cuantifica mediante la tinción de GLUT4 por inmunofluorescencia, la insulina conduce a un aumento de translocación de GLUT4 a la membrana plasmática. Las células se incuban con wortmanina como control para bloquear la translocación de GLUT4 basal e inducida por insulina. Los compuestos de la presente invención pudieron estimular la translocación inducida por insulina, lo que podría indicar que la administración de los compuestos de la invención inhibió la actividad de quinasa, por ejemplo, la función de PTEN, dando como resultado un aumento de los niveles intracelulares de 3,4,5-trifosfato de fosfatidilinositol, que estimula la translocación de GLUT4.

Ejemplo 13: efecto de los compuestos en la neovascularización retiniana

25 El siguiente ejemplo ilustra que los compuestos de la presente invención se podrían usar para tratar enfermedades oculares, por ejemplo, degeneración macular, retinopatía y edema macular. El efecto de los compuestos en la neovascularización retiniana se determina usando un modelo de neovascularización retiniana como se ha descrito anteriormente (Aiello, *et al.*; 1995, Proc. Natl. Acad. Sci., 92, 10457-10461). En resumen, se exponen ratones C57B1/6J a O₂ al 75 % desde el día 7 después del nacimiento (P7) hasta el P12 junto con las madres nodrizas. En el P12, los ratones se devuelven al aire ambiente. Se realizan inyecciones intraoculares en el P12 y en ocasiones en el P14, como se describe posteriormente. En el P17, los ratones se sacrifican mediante perfusión cardiaca de paraformaldehído al 4 % en solución salina tamponada con fosfato y los ojos se enuclean y se fijan en paraformaldehído al 4 % durante una noche a 4 °C antes de embeberlos en parafina.

35 Los ratones se anestesian profundamente con tribromoetanol para todos los procedimientos. Se abre una fisura en el párpado (por ejemplo, usando una cuchilla de escalpelo nº 11) y el ojo se somete a proptosis. Se realizan inyecciones intravítreas entrando primero en el ojo izquierdo con una aguja de sutura TG140-8 de Ethicon en el limbo posterior. Se usan una aguja Hamilton del calibre 32 y una jeringa para administrar el compuesto de la presente invención diluido en solución salina equilibrada con Alcon a través del sitio de entrada existente. A continuación, se reposiciona el ojo y los párpados se aproximan sobre la córnea. Se realizan inyecciones repetidas a través de una sección sin manipulación previa del limbo 2 días después. Como control, se inyectan al ojo derecho cantidades iguales de solución salina.

45 Se obtienen aproximadamente 50 secciones axiales seriadas de 6 µm embebidas en parafina comenzando en la base del nervio óptico. Después de tinción con ácido peryódico/reactivo de Schiff y hematoxilina (Pierce, *et al.*; 1995, Proc. Natl. Acad. Sci. USA., 92, 905-909; Smith *et al.*; 1994, Invest. Oftal. vis. Sci., 35, 101-111), se evalúan 10 secciones intactas de la misma longitud, separadas cada una 30 µm, para una extensión de 300 µm. Los ojos que presentan desprendimiento de retina o endoftalmítis se excluyen de la evaluación. Se hace el recuento de todos los núcleos celulares vasculares de la retina anteriores a la membrana limitante interna en cada sección mediante un protocolo totalmente enmascarado. La media de las 10 secciones contadas proporciona el promedio de los núcleos celulares neovasculares por sección de 6 µm por ojo. No se observa ningún núcleo celular vascular anterior a la membrana limitante interna en los animales normales sin manipular (Smith *et al.*; 1994, Invest. Oftal. Vis. Sci., 35, 101-111). Se pudo observar una reducción de neovascularización en los ojos tratados con los compuestos de la presente invención en comparación con los ojos del grupo de control salino.

Ejemplo 14: identificación de compuestos que modulan la cascada de señalización de quinasa asociada con apoplejía

60 Se han desarrollado y caracterizado numerosos modelos animales para la apoplejía; véanse, por ejemplo, Andaluz, *et al.*, Neurosurg. Clin. North Am., vol. 13:385-393 (2002); Ashwal, S. y W. J. Pearce., Curr. Opin. Pediatr., vol. 13:506-516 (2001); De Lecinana, *et al.*, Cerebrovasc. Dis., vol. 11 (Supl. 1): 20-30 (2001); Ginsberg y Busto, Stroke, vol. 20: 1627-1642 (1989); Lin, *et al.*, J. Neurosci. Methods, vol. 123: 89-97 (2003); Macrae, I. M., Br. J. Clin. Pharmacol., vol. 34: 302-308 (1992); McAuley, M. A., Cerebrovasc. Brain Metab. Rev., vol. 7: 153-180 (1995); Megyesi, *et al.*, Neurosurgery, vol. 46: 448-460 (2000); Stefanovich, V. (ed.), Stroke: animal models. Pergamon Press, Oxford (1983); y Traystman, R. J., ILAR J. 44: 85-95 (2003), cada uno de los cuales se incorpora por la presente por referencia en su totalidad. Para una revisión de los modelos animales de isquemia cerebral focal

(apoplejía) y global (parada cardiaca), véanse, por ejemplo, Traystman, ILAR J., vol. 44 (2): 85-95 (2003) y Carmichael, NeuroRx®: The Journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics, vol. 2: 396-409 (2005), cada uno de los cuales se incorpora por la presente por referencia en su totalidad.

- 5 Los compuestos que modulan la muerte celular en la apoplejía se identifican usando cualquiera de los modelos reconocidos en la técnica para la apoplejía. En los estudios que se describen en el presente documento, se usa como un modelo para muerte celular en la apoplejía la oclusión por sutura intraarterial de la arteria cerebral media (MCA), un procedimiento conocido como MCAo, a través de la arteria carótida interna. En el grupo de control y de ensayo de ratas, se secciona transversalmente la arteria carótida externa, se liga la arteria carótida común, y a
 10 continuación se usa la arteria carótida externa como vía para pasar una sutura a través de la arteria carótida interna, en la que se aloja la sutura en la unión de las arterias anterior y media. Para reducir la hemorragia subaracnoidea y la reperfusión prematura, la sutura se reviste preferentemente con un agente tal como silicona. La sutura se usa para ocluir la MCA, por ejemplo, con una duración de 60, 90, o 120 minutos y para ocluir permanentemente la MCA.
- 15 En el grupo de ensayo, se administra a las ratas un compuesto de la invención en una diversidad de momentos antes, durante y después de la oclusión de la MCA con la sutura. Los efectos del compuesto en el grupo de ensayo se comparan con los efectos observados en el grupo de control, por ejemplo, midiendo el alcance de la muerte celular en cada grupo MCAo. Habitualmente, en el grupo de control el patrón de muerte celular sigue una progresión desde el infarto temprano en el cuerpo estriado hasta el infarto retardado en la corteza dorsolateral que recubre el
 20 cuerpo estriado. El de cuerpo estriado es principalmente necrótico y se produce rápidamente. El patrón de muerte celular en el grupo de ensayo se compara con el del grupo de control para identificar compuestos que modulan la muerte celular en la apoplejía.

25 **Ejemplo 15: identificación de compuestos que modulan la cascada de señalización de quinasas asociada con aterosclerosis**

Se han desarrollado y caracterizado numerosos modelos animales para la aterosclerosis. Para una revisión de modelos animales de investigación en aterosclerosis, reestenosis e injerto endovascular, véase, por ejemplo, Narayanaswamy *et al.*, JVIR, vol. 11(1): 5-17 (2000), que se incorpora por la presente por referencia en su totalidad.
 30 Se induce la aterosclerosis en un modelo animal adecuado usando una dieta alta en grasa/alta en colesterol (HFHC). El animal de ensayo es un animal que contiene colesterol éster transferasa, tal como conejo o cerdo. La dieta HFHC se produce, por ejemplo, usando comida comercial complementada con grasa. La ingesta de colesterol está entre un 0,5-2,0 % de la dieta. Un grupo de ensayo de animales, por ejemplo, conejos o cerdos, recibe un compuesto de la invención. El efecto del compuesto de ensayo se compara con los efectos de la aterosclerosis en el
 35 grupo de animales de control, sin tratar. Los efectos que se comparan incluyen, por ejemplo, el grado de formación de placas, el número y/o frecuencia de infartos de miocardio observados en cada grupo de animales, y el alcance del daño tisular como consecuencia del infarto de miocardio presentado en el tejido coronario.

El infarto de miocardio se estudia usando una diversidad de modelos animales tales como ratas y ratones. La mayor
 40 parte de los infartos de miocardio es un resultado de la oclusión trombótica aguda de placas ateroscleróticas preexistentes en las arterias coronarias, que se imita en modelos animales por ligadura de la arteria coronaria izquierda, por ejemplo, en ratas y ratones. El infarto de miocardio induce cambios globales en la arquitectura ventricular, un proceso denominado remodelación ventricular. El corazón infartado se dilata progresivamente y acelera el deterioro de la disfunción ventricular que con el tiempo da como resultado insuficiencia cardíaca.

Se induce isquemia de miocardio en los grupos de ensayo y de control de animales, por ejemplo, ratones o ratas, por ligadura de la arteria coronaria descendente anterior izquierda. El tejido cardíaco afectado se pone en contacto con un compuesto de la invención, por ejemplo, mediante inyecciones intraperitoneales (i.p.), después de la inducción de la isquemia. La formación de imágenes por resonancia magnética de alta resolución (MRI), y las medidas de peso en seco, extensión del infarto, volumen del corazón, y área con riesgo se determinan 24 horas después de la cirugía. Las tasas de supervivencia y la ecocardiografía se determinan en diversos momentos después de la cirugía en las ratas que reciben inyecciones del compuesto de la invención. Se comparan otros efectos del compuesto de ensayo con el grupo de ratas de control. Por ejemplo, los cambios en la geometría y la función del ventrículo izquierdo se caracterizan usando ecocardiografía para comparar los diámetros diastólicos
 50 terminales, el espesor relativo de la pared, y el porcentaje de reducción fraccional. En los corazones extirpados, se calculó el alcance del infarto y se expresó como porcentaje del área superficial del ventrículo izquierdo.

60 **Ejemplo 16: identificación de compuestos que modulan la cascada de señalización de quinasas asociada con dolor neuropático**

Se han desarrollado y caracterizado numerosos modelos animales para el dolor neuropático, tal como dolor neuropático crónico; véanse, por ejemplo, Bennett y Xie, Pain, vol. 33, 87-107 (1988); Seltzer *et al.*, Pain, vol. 43, 205-18 (1990); Kim y Chung, Pain, vol. 50, 355-63 (1992); Malmberg y Basbaum, Pain, vol. 76, 215-22 (1998); Sung *et al.*, Neurosci Lett., vol. 246, 117-9 (1998); Lee *et al.*, Neuroreport, vol. 11, 657-61 (2000); Decosterd y Woolf, Pain, vol. 87, 149-58 (2000); Vadakkan *et al.*, J Pain, vol. 6, 747-56 (2005), cada uno de los cuales se incorpora por la presente por referencia en su totalidad. Para una revisión de modelos animales usados para dolor neuropático,
 65

véase, por ejemplo, Eaton, J. *Rehabilitation Research and Development*, vol. 40 (4 Suplemento): 41-54 (2003), cuyos contenidos se incorporan por la presente por referencia en su totalidad.

Los compuestos que modulan el dolor neuropático se identifican usando cualquiera de los modelos reconocidos en la técnica para el dolor neuropático. Por ejemplo, los modelos para el dolor neuropático implican generalmente lesión en el nervio ciático, aunque el método usado para inducir la lesión varía. Por ejemplo, el nervio ciático se lesiona debido a constricción parcial, sección transversal completa, congelación del nervio, y lesiones metabólicas, químicas, o inmunes del nervio. Se ha mostrado que los animales con estos tipos de lesión nerviosa desarrollan sensaciones de dolor anómalo similares a las informadas por los pacientes con dolor neuropático. En los estudios que se describen en el presente documento, se lesiona el nervio ciático de los grupos de ensayo y de control de sujetos, tales como ratones. En el grupo de ensayo, se administra a los sujetos un compuesto de la invención en una diversidad de momentos antes, durante y después de lesionar el nervio ciático. Los efectos del compuesto en el grupo de ensayo se comparan con los efectos observados en el grupo de control, por ejemplo, mediante observación y examen físico de los sujetos. Por ejemplo, en ratones, se usa la pata trasera del sujeto para someter a ensayo la respuesta a estímulos no nocivos, tales como estimulación táctil, o para someter a ensayo la respuesta del sujeto a estímulos que serían nocivos en el transcurso de sucesos normales, por ejemplo, calor radiante proporcionado a la pata trasera. La evidencia de alodinia, una afección en la que los estímulos normalmente no dolorosos provocan dolor, o de hiperalgesia, la sensibilidad o susceptibilidad excesiva al dolor, en los sujetos de ensayo indica que el compuesto de ensayo no es eficaz en la modulación del dolor neuropático en los sujetos de ensayo.

Ejemplo 17: identificación de compuestos que modulan la cascada de señalización de quinasas asociada con hepatitis B

Se han desarrollado y caracterizado numerosos modelos animales para la hepatitis B. Para una revisión de modelos animales de hepatitis B, véase, por ejemplo, Guha *et al.* *Lab Animal*, vol. 33 (7): 37-46 (2004), que se incorpora por la presente por referencia en su totalidad. Los modelos animales adecuados incluyen, por ejemplo, el chimpancé, musarañas de árbol (animales pequeños no roedores que son filogenéticamente cercanos a los primates; véase Walter *et al.*, *Hepatology*, vol. 24 (1): 1-5 (1996), que se incorpora por la presente por referencia en su totalidad), y modelos alternativos tales como marmota, pato y ardilla de tierra (véase, por ejemplo, Tennant y Gerin, *ILAR Journal*, vol. 42 (2): 89-102 (2001), que se incorpora por la presente por referencia en su totalidad).

Por ejemplo, se aíslan hepatocitos primarios de hígados de la especie *tupaia belangeri* de musaraña de árbol y se infectan con VHB. La infección *in vitro* da como resultado la síntesis de ADN y ARN viral en los hepatocitos y la secreción de antígeno de superficie de hepatitis B (HBsAg) y de antígeno e de hepatitis B (HBeAg) en el medio de cultivo. Las tupayas también se pueden infectar con el VHB *in vivo*, dando como resultado la replicación del ADN viral y la expresión génica en hígados de tupaya. Del mismo modo que la hepatitis B aguda, autolimitada en seres humanos, HBsAg se elimina rápidamente del suero, seguido de seroconversión en anti-HBe y anti-HBs.

Los compuestos que modulan la hepatitis B se identifican usando cualquiera de los modelos reconocidos en la técnica para la hepatitis B. En los estudios que se describen en el presente documento, se infectan con el VHB los grupos de ensayo y de control de animales, por ejemplo, chimpancés o musarañas de árbol. En el grupo de ensayo, se administra a los sujetos un compuesto de la invención en una diversidad de momentos antes, durante y después de la exposición al VHB. Los efectos del compuesto en el grupo de ensayo se comparan con los efectos observados en el grupo de control, por ejemplo, mediante observación y examen físico de los sujetos y mediante análisis de sangre o de suero para determinar en qué punto temporal se elimina la infección del sujeto. Por ejemplo, los ensayos se realizan para detectar la presencia y/o la cantidad de virus de la hepatitis B denominados antígenos de superficie y fragmentos de los mismos. Además o alternativamente, se analiza el hígado del sujeto. Los ensayos de la función hepática analizan los niveles de determinadas proteínas y enzimas, tales como, por ejemplo, aspartato aminotransferasa (AST, anteriormente glutámico-oxalacético transaminasa en suero (SGOT)) y alanina aminotransferasa (ALT, anteriormente glutamato-piruvato transaminasa en suero (SGPT)).

Ejemplo 18: efecto de los compuestos en la inhibición de tirosina quinasa

El siguiente ejemplo ilustra que los compuestos de la presente invención se podrían usar para tratar enfermedades autoinmunes. Los compuestos se someten a ensayo usando un método que se ha descrito anteriormente (Goldberg, *et al.*; 2003, *J. Med. Chem.*, 46, 1337-1349). La actividad de quinasa se mide usando DELFIA (fluoroinmunoensayo de disociación potenciado por lantánidos), que usa anticuerpos anti-fosfotirosina marcados con quelato de europio para detectar la transferencia de fosfato a un polímero aleatorio, poli-Glu4-Tyr1 (PGTYR). El ensayo de quinasa se realiza en una placa de color blanco de 96 pocillos revestida con neutravidina en tampón de ensayo de quinasa (HEPES 50 mM, pH 7,0, MgCl₂ 25 mM, MnCl₂ 5 mM, KCl 50 mM, Na₃VO₄ 100 μM, BSA al 0,2 %, CHAPS al 0,01 %). Las muestras de ensayo (compuestos de la presente invención) disueltos inicialmente en DMSO a 1 mg/ml se diluyeron previamente para la respuesta a la dosis (10 dosis con una concentración final de 1 μg/ml, 1-3,5 diluciones seriadas) con el tampón de ensayo. Se añaden secuencialmente a cada pocillo una alícuota de 25 μl de esta muestra diluida y una alícuota de 25 μl de enzima diluida (Ick) (concentración final 0,8 nM). La reacción comienza con 50 μl/pocillo de una mezcla de sustratos que contiene ATP 2 μM (la concentración final de ATP es 1 μM) y 7,2 ng/μl de PGTYR-biotina en tampón de quinasa. Los pocillos de fondo se incuban solamente con tampón y sustratos.

Después de 45 min de incubación a temperatura ambiente, la placa de ensayo se lava tres veces con 300 µl/pocillo de tampón de lavado para DELFIA. Se añade a cada pocillo una alícuota de 100 µl/pocillo de anti-fosfotirosina marcada con europio (Eu³⁺-PT66, 1 nM, Wallac CR04-100) diluida en tampón de ensayo para DELFIA y se incuba durante 30 min a temperatura ambiente. Después de la finalización de la incubación, la placa se lava cuatro veces con 300 µl/pocillo de tampón de lavado y 100 µl/pocillo de tampón de lavado para DELFIA. Se añade a cada pocillo solución de potenciación (Wallac). Después de 15 min, se mide la fluorescencia en tiempo resuelto en el analizador de LJL (excitación a 360 nm, emisión a 620 nm, espejo dicróico EU 400) después de un tiempo de retardo de 250 µs. El compuesto de la presente invención podría inhibir la actividad de quinasa de 1ck, lo que indica que el compuesto se puede usar para tratar una enfermedad autoinmune en un sujeto.

Ejemplo 19: CI₅₀ de KXO1 y Dasatinib en líneas celulares resistentes a Dasatinib; doce (12) concentraciones de inhibidor en cada línea celular

Se cultivaron líneas celulares de cáncer que en la bibliografía actual se indica que son resistentes a Dasatinib (es decir, COLO-320DM, H460, H226, y HCT-116) en presencia del inhibidor de Src, KXO1/KX2-391, o control de Dasatinib para determinar el efecto de KXO1/KX2-391 en la inhibición del crecimiento celular. La proliferación celular/inhibición del crecimiento se evaluó usando el ensayo colorimétrico MTT. Además, se determinó la CI₅₀ tanto de KXO1/KX2-391 como del control de Dasatinib. La Tabla 9 proporciona una lista de las líneas celulares usadas en este estudio de inhibición del crecimiento.

Tabla 9.

Nombre	Nº de ATCC	Tipo
H460	HTB-177	NSCLC
H226	CRL-5826	NSCLC
COLO-320DM	CCL-220	adenocarcinoma colorrectal
HCT116	CCL-247	carcinoma colorrectal

Se cultivaron líneas celulares COLO-320DM, H460, H226, y HCT-116 de cáncer humano de forma rutinaria y se mantuvieron en medio basal que contenía FBS al 2 % a 37 °C, CO₂ al 5 %. Para los experimentos, las células se siembran a 4,0 x 10³/190 µl y 8,0 x 10³/190 µl por pocillo de placa de 96 pocillos en medio basal/FBS al 1,5 %. Las células se cultivan durante una noche (16 h) en placas de 96 pocillos a 37 °C en condiciones apropiadas de CO₂ antes de la adición de KXO1/KX2-391 y de Dasatinib.

Para las diluciones de KXO1/KX2-391 y de Dasatinib (BMS354825), se diluyeron muestras de solución de reserva 20 mM en serie en medio basal/FBS al 1,5 % usando 1.3 diluciones, proporcionando concentraciones 20x en el intervalo de 131 µM a 0,74 nM. A continuación, se añaden 10 µl de diluciones 20x a los pocillos apropiados (n = 3) que contienen 190 µl de líneas celulares de cáncer, proporcionando un intervalo de concentraciones finales de 6561 nM a 0,037 nM. Se usaron los siguientes controles. Vehículo de control de células y ninguna muestra, Medio de Control de células, ninguna muestra, y DMSO al 0,03 % (la concentración de DMSO más elevada presente en las muestras; no se indica en los resultados).

Se incubaron las células cancerosas tratadas durante 3 días (78 horas) a 37 °C, en condiciones apropiadas de CO₂. En el Día 3, se añadieron a cada pocillo 10 µl de MTT (5 mg/ml). A continuación, las células se incubaron en presencia de MTT durante 4 horas a 37 °C, en condiciones apropiadas de CO₂. Después de este periodo de incubación, se añadieron a cada pocillo 90 µl de SDS (+ HCl) al 10 % para lisar las células y solubilizar el formazán. A continuación, las células se incubaron durante una noche a 37 °C, en condiciones apropiadas de CO₂.

Se midió la DO₅₇₀ usando un lector de microplacas. Se determinaron las curvas de inhibición del crecimiento y la CE₅₀/CI₅₀ usando el software estadístico GraphPad Prism 4. Los datos se normalizaron para representar el porcentaje de respuesta máxima y se muestra en las Figuras 24, 26, 28, y 30. La Figuras 25, 27, 29, y 31 proporcionan los datos en formato de señal de DO₅₇₀ pura.

La Tabla 10 muestra las CI₅₀ de KXO1/KX2-391 y Dasatinib en líneas celulares de cáncer (8,0 x 10³ células/pocillo, FBS al 1,5 %) a las 78 h (resultados a partir de datos de respuesta normalizada).

Tabla 10.

Línea celular de tumor sólido humano	KXO1 nM			Dasatinib nM			Dasatinib nM
	Cl ₅₀	Cl ₈₀	Cl ₉₀	Cl ₅₀	Cl ₈₀	Cl ₉₀	Cl ₅₀ de la bibliografía
H460	51	105	162	90	7,110	48,880	1.800*
H226	98	277	490	163	7,758	34,340	10.000*
COLO-320DM	30	80	144	1	2	14	10.000**
HCT116	31	106	195	880	NA	NA	5.000**

* Johnson *et al.* Clin Cancer Res 2005;11(19) 6924-6932, 1 de octubre de 2005
 ** Puputti *et al.*, Mol Cancer Ther 2006 5 (12) 927-934, diciembre de 2006

Ejemplo 20: efecto de KXO1/KX2-391 en células de leucemia resistentes a Dasatinib e Imatinib.

- 5 Se cultivaron células Ba/F3 (véanse por ejemplo, Palacios *et al.*, Nature 309: 126-131 (1984), Palacios *et al.*, Cell 41 727 734 (1985)) en placas de 96 pocillos en medios completos + IL-3. Además, se transfectaron cultivos de células Ba/F3 para expresar Bcr-Abl de tipo silvestre (WT), mutación E255K de Bcr Abl, o mutación T315I de Bcr-Abl y se cultivaron en placas de 96 pocillos en medios completos sin IL-3. La línea celular de Ba/F3 se hace resistente al Gleevec cuando está presente la mutación E225K en la tirosina quinasa Bcr/Abl. La línea celular de Ba/F3 se hace resistente tanto a Gleevec como a Dasatinib cuando está presente la mutación T315I en la tirosina quinasa Bcr/Abl. Las células de cada grupo se trataron a continuación sin fármaco, con Dasatinib 0,1 - 10,000 nM, o con KXO1 0,1-10.000 nM en diluciones con factor de dilución de 10 durante 96 h. Se realizaron ensayos MTT (lector de placas a 570 nM). Todos los ensayos son por triplicado.
- 10
- 15 Los resultados de este estudio, resumidos en las Figuras 32-33 y en la Tabla 11 que sigue a continuación, muestran que KXO1 inhibe el mutante T315I de BCR-Abl con IC₅₀ = 35, mientras que Dasatinib no lo inhibe a 10.000 nM. Además, Dasatinib no inhibe la proliferación inducida por IL-3 de células Ba/F3 mientras que KXO1 es un inhibidor potente (IC₅₀ = 3,5 nM).

Tabla 11.

Línea celular	Valores de IC ₅₀ (nM)	
	Dasatinib	KXO1
Ba/F3	---	3,5
+ WT BCR-Abl	1	85
+ E225K	1	80
+T3151	> 10.000	35

20

Ejemplo 21: ensayo de IC₅₀ / BrdU en cinco líneas celulares con KX2-391 y BMS354825.

Evaluación de las IC₅₀ en cinco líneas celulares (SKOV-3, K562, HT-29, A549 y MDA-MB-231) con KX2-391 (KXO1 o Compuesto 134) y BMS354825 ensayadas a T = 0 y T = 72 usando BrdU.

25

Para estos experimentos, se sembraron células en dos placas de 96 pocillos por línea celular con el número de células indicado posteriormente en 200 µl de medios de crecimiento que contenían al FBS 1,5 %. Las líneas celulares que se van a evaluar son: SKOV-2, K562, HT-29, A549, y MDA231. Todas se siembran a 1000 células por pocillo excepto HT-29 (2000 células) y MDA MB 231 (5000 células). Las placas se incubaron durante 24 horas después de la siembra a 37 °C + CO₂ al 5 %. Excepto MDA231, esta línea se cultiva a 37 °C y CO₂ al 0 %.

30

Después de 24 horas tras de la siembra, se añadieron KX2-391 y BMS354825 a 128 nM, 64 nM, 32 nM, 16 nM, 8 nM, 4 nM, 2 nM, y 1 nM a 1 placa de cada línea celular (n = 3). Los conjuntos de placas de líneas celulares tratados con KX2-391 y BMS354825 se incubaron durante 72 horas a 37 °C + CO₂ al 5 %. Excepto MDA231, esta línea se cultiva a 37 °C y CO₂ al 0 %. El ensayo de BrdU se realizó a T = 0 y T = 72.

35

Inhibición del Crecimiento. Los datos de BrdU se usaron para determinar el % de inhibición del crecimiento para cada concentración de muestra usando la fórmula:

40

$$IC = [(T_1 - T_0) / (Con - T_0)] \times 100$$

en la que T_0 = fluorescencia de las células en el punto temporal 0, T_1 = fluorescencia de las células tratadas a las x horas, Con = fluorescencia de las células de control a las x horas. Los valores de $T_1 \leq$ valores de T_0 se designaron como T, citotoxicidad. La IC_{50} se estimó usando los valores de $T_1 \leq T_0$ (citotoxicidad) de exclusión por XLFit. Los resultados de este estudio se resumen en las Figuras 36-40 y en la Tabla 12 que sigue a continuación.

5

Tabla 12.

Resumen de datos de IC_{50}		
	KX2-391	BMS-354825
HT-29	1,54E-08 M	2,05E-08 M
SKOV-3	9,75E-09 M	3,24E-09 M
A549	9,39E-09 M	1,25E-08 M
K562	1,09E-08 M	< 1,0E-9 M
MDA-MB-321	1,98E-08 M	6,02E-09 M

Ejemplo 22: IC_{50} de Combinación de Gemzar y (KXO1/KX2-391) en la línea celular L3.6pl usando el ensayo de BrdU

10 Este estudio implicó la evaluación de la IC_{50} de Gemzar \pm KX2-391 en la línea celular L3.6pl sometida a ensayo a $T = 0$ y $T = 72$ usando el Ensayo de BrdU (Número de Catálogo de Roche, 11647229001). Se sembraron células L3.6pl, una línea celular de cáncer pancreático humano, en tres placas de 96 pocillos con 2000 células/pocillo para L3.6pl en 190 μ l de medios de cultivo que contenían FBS al 1 5 %. Las células L3.6pl se han descrito anteriormente en Trevino *et al.*, Am J Pathol 2006 Mar; 168 (3)-962-72, que se incorpora por la presente en el presente documento por referencia en su totalidad. Las células se incubaron durante 18-24 horas después de la siembra a 37 °C + 5 % CO_2 . Después de 24 horas, se añadieron Gemzar + KX2-391, Gemzar, y KX2-391 a las células L3.6pl ($n = 3$). Gemzar se evaluó a concentraciones de 8 nM, 4 nM, 2 nM, 1 nM, 0,5 nM, 0,25 nM, 0,125 nM, 0,063 nM. KX2-391 se evaluó a concentraciones de 100 nM, 50 nM, 25 nM, 12,5 nM, 6,25 nM, 3 125 nM, 1,56 nM, y 0,78 nM. Cada placa tratada con muestra se incubó durante 72 horas a 37 °C + CO_2 al 5 %. El ensayo de BrdU se realizó a $T = 0$ y de nuevo después de 72 horas de incubación, $T = 72$. Los resultados del estudio se proporcionan en las Figuras 34 y 20 35. La Tabla 13 proporciona un resumen de la IC_{50} calculada para Gemzar \pm KX2-391.

Tabla 13.

Resumen de datos de IC_{50}		
	KX2-391 nM	Gemzar nM
Individual	53,03	1,76
Combinado	1,15	0,09

Ejemplo 23: modelo ortotópico de próstata para la medida de metástasis *in vivo*

25

Se inyectaron ratones Nu/Nu (8-12 semanas de edad) con células de cáncer de próstata PC3-MM2 en la próstata como se ha descrito anteriormente en Pettaway *et al.*, Clin Cancer Res 1996, 2 1627-1636, que se incorpora por la presente en el presente documento por referencia en su totalidad. Catorce días después de la inyección ortotópica de células PC3-MM2, los ratones se clasificaron al azar en cuatro grupos. Se administró tratamiento con Dasatinib (15 mg/kg/día); tratamiento con KXO1 (5 mg/kg/día), tratamiento con KX2-391 (10 mg/kg/día); y control (vehículo). Se administraron Dasatinib, KXO1, y el vehículo mediante sonda oral. Todos los ratones se sacrificaron mediante dislocación cervical aproximadamente en el día 42. Se registró el volumen del tumor (medido con calibrador), peso, e índice de metástasis en los nódulos linfáticos regionales (celíaco o paraaórtico). Los resultados del experimento se indican en la Tabla 14 y se muestran en las Figuras 41 y 47.

35

Tabla 14.

	Incidencia del tumor	Peso del tumor (g)		Metástasis LN
		Media	(IQR)	
Control	5/6	2,27	(1,94 ~ 2,61)	5/5
KX 01 (5,0 mg/kg/día)	5/6	1,16	(0,94 ~ 1,28)	4/5
KX 01 (10,0 mg/kg/día)	5/6	0,35	(0,24 ~ 0,56)	2/5

	Incidencia del tumor	Peso del tumor (g)		Metástasis LN
		Media	(IQR)	
Dasatinib (15 mg/kg/día)	5/6	0,43	(0,30 ~ 1,34)	2/5

Ejemplo 24: Ensayo Primario de VHB

5 El ensayo primario de VHB desarrollado se realizó del mismo modo que el que se ha descrito en Korba *et al.*, (Antiviral Res 15: 217-228 (1991) y Antiviral Res 19: 55-70 (1992)) con la excepción de que la detección del ADN viral y la cuantificación se han mejorado y simplificado (Korba *et al.*, Antiviral Res. 19: 55-70 (1992)).

10 El Compuesto 38 (KX2-377), el Compuesto 136 (KX2-393), y el Compuesto 137 (KX2-394) se evaluaron para la actividad potencial anti-VHB usando una concentración individual elevada de los compuestos de ensayo en el ensayo antiviral estandarizado de HepG2-2.2.15. La HepG2-2.2.15 es una línea celular estable que produce niveles elevados de la cepa ayw1 de tipo silvestre del VHB. En resumen, se sembraron 15 células HepG2-2.2 en placas de 96 pocillos. Solamente se usaron los pocillos interiores para reducir los "efectos límite" observados durante el cultivo celular; los pocillos exteriores se llenan con medio completo para ayudar a minimizar la evaporación de la muestra. Al día siguiente, se lavó la monocapa confluyente de células HepG2-2.2.15 y el medio se reemplaza con medio 15 completo que contiene concentraciones de ensayo de una partícula de ensayo por triplicado. Se usó 3TC como control positivo, mientras que los medios individuales se añadieron a las células como control sin tratar. Tres días más tarde, el medio de cultivo se reemplazó con medio recién preparado que contenía el fármaco diluido apropiadamente. Seis días después de la administración inicial del compuesto de ensayo, se recogió el sobrenadante del cultivo celular, se trató con pronasa y ADNsa y a continuación se usó en un ensayo de PCR 20 cuantitativo en tiempo real con sonda TaqMan para la medida directa de las copias de ADN del VHB usando un sistema de detección de secuencias ABI Prism 7900 (Applied Biosystems, Foster City, CA).

25 La actividad antiviral de cada compuesto de ensayo se calculó por comparación de sus copias de ADN de VHB frente a las de las células de control sin tratar (100 %) para obtener el porcentaje del nivel de inhibición. Después de retirar el sobrenadante, las células restantes se sometieron a ensayo de proliferación celular en solución CellTiter 96 Aqueous One (basado en MTS) (Promega, Madison, WI) para medir la viabilidad celular. La citotoxicidad del compuesto se determinó por comparación de su viabilidad celular con las del control de células sin tratar para obtener el porcentaje del control celular. Los resultados de este estudio se proporcionan en la Tabla 15 que sigue a 30 continuación y en la Figura 42.

Tabla 15.

Compuesto	Concentración de ensayo	Actividad antiviral	Citotoxicidad	Interpretación
		Porcentaje de inhibición de control celular	Porcentaje del control celular	
3TC	1 µM	92,0 %	103,3 %	Activo
KX01:2HCl (KX2-391)	10 µM	48,2 %	51,3 %	Citotóxico
KX0-D (KX2-392)	10 µM	83,3 %	81,2 %	Activo
KX0-E (KX2-394)	10 µM	62,3 %	32,2 %	Citotóxico
KX0-C (KX2-377)	10 µM	69,62 %	94,5 %	Activo

Ejemplo 25: inhibición de la actividad de quinasa Src en células completas

35 Los compuestos de la invención inhiben la actividad de quinasa Src en células completas como se muestra en las Figuras 44A, 44B, 44C, y 44D. La Figura 44A es un gráfico que representa el efecto de KXO1 en la autofosforilación de Src en células c-Src/NIH-3T3; la Figura 44B es un gráfico que indica el efecto de KXO1 en la autofosforilación de Src en células HT-29; la Figura 44C es un gráfico que representa el efecto de KXO1 sobre la transfosforilación de Src en células c-Src/NIH-3T3; y la Figura 44D es un gráfico que indica el efecto de KXO1 en la autofosforilación de Src en células HT-29. KXO1 es un potente inhibidor de la actividad de quinasa Src en células completas. Como se 40 muestra en las Figuras 44A-44D, KXO1 es un potente inhibidor de la actividad de quinasa Src en células enteras. En particular, KXO1 fue un potente inhibidor de la autofosforilación de Src (Figuras 44A y 44B) y de la transfosforilación de Src (Figuras 44C y 44D) en diversas líneas celulares. Se obtuvieron resultados de inhibición de células enteras similares para sustratos de transfosforilación adicionales, es decir, FAK Y925 y paxilina Y31. Las fosforilaciones de PDGF Y572/574, EGF Y845, JAK1 Y1022/1023 y JAK2 Y1007/1008, Lck Y405 y ZAP70 Y319 no se inhibieron en 45 células enteras. Lyn Y416 y Bcr/Abl y 245 se inhibieron de forma menos potente.

Ejemplo 26: selectividad para proteínas tirosina quinasas en células enteras

5 Los compuestos de la invención son selectivos para las proteínas tirosina quinasas (PTK). La Figura 45 es una ilustración que representa la selectividad de KXO1 para las proteínas tirosina quinasas (PTK) en células completas en comparación con Dasatinib, un inhibidor de Src competitivo con ATP actualmente en ensayos clínicos. Las células SYF son fibroblastos de ratón que carecen de los miembros de la familia Src de quinasas: Src, Yes y Fyn. KXO1 demostró una selectividad de PTK muy elevada en células completas en comparación con el Dasatinib.

Ejemplo 27: potencia oral

10 Los compuestos de la invención demuestran una potencia oral elevada. Por ejemplo, la Figura 46 muestra la potencia oral de KXO1 en comparación con el Dasatinib. La potencia oral se determinó usando determinados xenoinjertos de ratón con HT29 (cáncer de colon humano) durante un periodo de 28 días de tratamiento. KXO1 se sometió a ensayo a 2,0 y 4 mg/kg dos veces al día. Dasatinib se sometió a ensayo a 25 mg/kg dos veces al día. En el día 5, la dosis de Dasatinib se redujo a 15 mg/kg dos veces al día debido a la pérdida de peso.

Ejemplo 28: ensayo primario de VHC

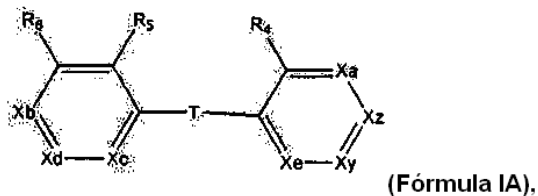
20 Los compuestos de la invención se podrían usar para tratar el VHC. Los compuestos se someten a ensayo usando el método de Pietschmann, T., *et al.*, J. Virol. 76: 4008-4021. La línea celular ET es una línea celular de hepatoma humano, Huh-7, que alberga un replicón del ARN del VHC (genotipo 1b) con un indicador de luciferasa (Luc) estable y tres mutaciones adaptables al cultivo celular. Las células se cultivan en medio esencial modificado con Dulbecco (DMEM), suero de bovino fetal al 10 % (FBS), penicilina-estreptomicina al 1 % (pen-estrep), glutamina al 1 %, y 5 mg/ml de G418 en una incubadora de CO₂ al 5 % a 36 °C. Todos los reactivos del cultivo celular son, por ejemplo, de Mediatech (Herndon, VA).

Otras Realizaciones

30 Aunque la invención se ha descrito junto con la descripción detallada de la misma, la descripción mencionada anteriormente pretende ilustrar y no limitar el alcance de la invención, que se define por el alcance de las reivindicaciones adjuntas. Otros aspectos, ventajas, y modificaciones están dentro del alcance de las siguientes reivindicaciones. Los expertos en la materia entenderán que se pueden hacer diversos cambios en forma y detalles en la misma sin apartarse del alcance de la invención que se incluye en las reivindicaciones adjuntas.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de acuerdo con la Fórmula IA



5 o una sal, solvato, o hidrato del mismo, en la que:

T es un enlace;

Xy es-CY, N, o N-O;

Xz es CZ;

10 Y se selecciona entre hidrógeno, hidroxilo, halógeno, alquilo (C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆) inferior, alcoxi C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆, O-alquil (C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆) inferior-arilo, y O-bencilo;

Xa es CR_a, N, o N-O;

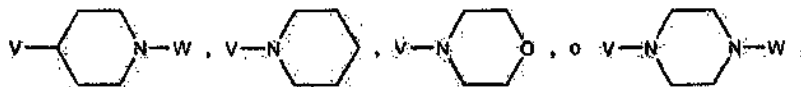
Xb es CR_b, N, o N-O;

Xc es CR_c, N, o N-O;

15 Xd es CR_d, N, o N-O;

Xe es CR_e, N, o N-O;

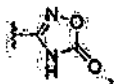
20 Ra, Rb, Rc, Rd, Re, R4, R5, y R6 son, independientemente, hidrógeno, hidroxilo, halógeno, P, alquilo C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆, alcoxi C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆, O-alquil (C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆) inferior-arilo, O-bencilo, alquil C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆-OH, COOH, COO-alquilo (C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆) inferior, SO₂H, SO₂-alquilo (C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆) inferior,



25 en las que W es H, o alquilo C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆, alquil C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆-arilo;

P es SO₃H, OSO₃H, PO₃H₂, OPO₃H₂, NH₂, NHR₁₉, NR₂₀R₂₁,

25

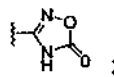


30 tetrazol, O-alquil (C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆) inferior-K, O-C(O)-alquil (C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆) inferior-L, NH-alquil (C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆) inferior-M, u O-aril-Q, en los que además alquilo (C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆) inferior es alquilo lineal o ramificado;

K es arilo, C(O)NH₂, COOH, SO₃H, OSO₃H, PO₃H₂, OPO₃H₂, NH₂, NHR₁₉, NR₁₉R₂₀, SO₂R₂₁, glicósido, alcoxi C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆ inferior, o

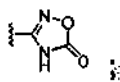
35

L es arilo, heteroarilo, OH, C(O)NH₂, COOH, SO₃H, OSO₃H, PO₃H₂, OPO₃H₂, NH₂, NHR₁₉, NR₁₉R₂₀, SO₂R₂₁, glicósido, alcoxi C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆ inferior, o



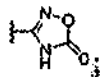
40

M es arilo, heteroarilo, OH, C(O)NH₂, COOH, SO₃H, OSO₃H, PO₃H₂, OPO₃H₂, NH₂, NHR₁₉, NR₁₉R₂₀, SO₂R₂₁, glicósido, alcoxi C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆ inferior, o



Q es arilo, heteroarilo, OH, C(O)NH₂, COOH, SO₃H, OSO₃H, PO₃H₂, OPO₃H₂, NH₂, NHR₁₉, NR₁₉R₂₀, SO₂R₂, glicósido, alcoxi C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆ inferior, o

5

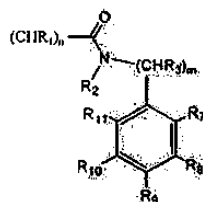


R¹⁹, R²⁰ y R²¹ son independientemente alquilo C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆ o R₁₉ y R₂₀ tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo de cinco miembros;

V es un enlace, -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂-, -O-CH₂-, -OCH₂CH₂- u -OCH₂CH₂CH₂-;

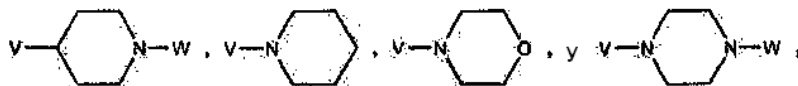
Z es

10



donde R₇, R₈, R₉, R₁₀, y R₁₁ se seleccionan entre hidrógeno, hidroxilo, halógeno, alquilo C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆, alcoxi C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆, O-alquil (C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆) inferior-arilo, O-bencilo, alquil C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆-OH, alquil C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆-O-alquilo C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆,

15



donde W es H, o alquilo C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆, alquil C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆-arilo;

R₁ es H o alquilo C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆;

R₂ y R₃ son cada uno H, y

n y m son cada uno 1,

con la condición de que al menos uno de R_a, R_b, R_c, R_d, R_e, R₄, R₅, y R₆ es P.

20

25

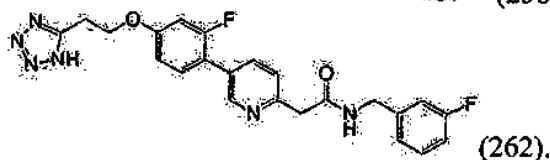
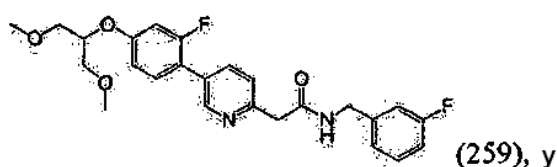
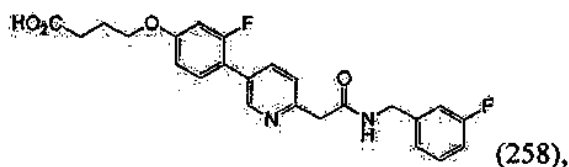
2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que al menos uno de X_a, X_b, X_c, X_d, X_e y X_y es N.

3. El compuesto de la reivindicación 1, en el que al menos uno de R₇, R₈, R₉, R₁₀ y R₁₁ es halógeno, alcoxi C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆, u O-bencilo.

30

4. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que R₄ y R₆ son cada uno H.

5. El compuesto de la reivindicación 1, en el que el compuesto se selecciona entre los Compuestos



35

6. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que dicho compuesto es un solvato, hidrato, una sal farmacéuticamente aceptable o una sal de adición de ácido, en el que dicha sal de adición de ácido es preferentemente una sal clorhidrato.

7. Una composición que comprende un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, y al menos un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

8. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, y al menos un excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable para su uso en la prevención o el tratamiento de un trastorno de proliferación celular.

9. El compuesto para el uso de la reivindicación 8, en el que el trastorno de proliferación celular es

- a) un trastorno hiperproliferativo seleccionado entre psoriasis, retinopatía diabética y degeneración macular;
- b) cáncer, en el que dicho cáncer es preferentemente un tumor sólido; o
- c) un quiste epidérmico, quiste dermoide, lipoma, adenoma, hemangioma capilar, o hemangioma cutáneo.

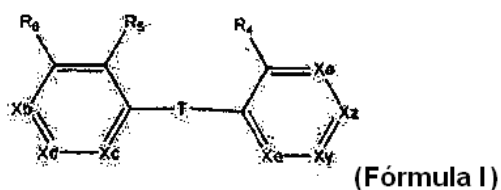
10. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-6, y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable para su uso en el tratamiento o la prevención de una enfermedad o trastorno seleccionado entre

- a) cáncer, precáncer, un trastorno hiperproliferativo, o una infección microbiana, preferentemente una infección bacteriana, fúngica, parasitaria y viral; y
- b) osteoporosis, pérdida de audición, enfermedad oftálmica, edema macular, un trastorno cardiovascular, apoplejía, artrosclerosis, diabetes de tipo II, obesidad, disfunción del sistema inmune, dolor neuropático crónico, y rechazo a transplante.

11. El compuesto para el uso de la reivindicación 9, en el que dicho cáncer es cáncer de pulmón, mama, colon, ovarios, cerebro, hígado, páncreas, o próstata, melanoma maligno, o cáncer de piel no melanómico o en el que dicho cáncer es un tumor hematológico, neoplasia hematológica, leucemia infantil, linfoma, mieloma múltiple, enfermedad de Hodgkin, linfoma de origen linfocítico o cutáneo, leucemia aguda o crónica, leucemia linfoblástica, leucemia mielocítica aguda, leucemia mielocítica crónica, neoplasia de células plasmáticas, neoplasia linfoide o un cáncer asociado con el SIDA.

12. El compuesto para el uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 8 a 11 en el que el medicamento se va a administrar por vía oral o tópica.

13. Un compuesto de acuerdo con la Fórmula I
Fórmula I:



o una sal, solvato, o hidrato del mismo, en la que:

T es un enlace;

X_y es CY, N, o N-O;

X_z es CZ;

Y se selecciona entre hidrógeno, hidroxilo, halógeno, alquilo (C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆) inferior, alcoxi C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆, O-alquil (C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆) inferior-arilo, y O-bencilo;

X_a es CR_a, N, o N-O;

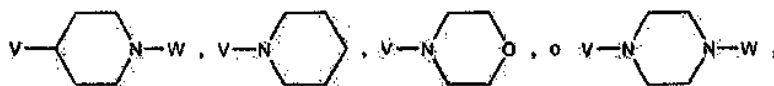
X_b es CR_b, N, o N-O;

X_c es CR_c, N, o N-O;

X_d es CR_d, N, o N-O;

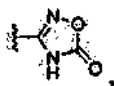
X_e es CR_e, N, o N-O;

R_a, R_b, R_c, R_d, R_e, R₄, R₅, y R₆ son, independientemente, hidrógeno, hidroxilo, halógeno, P, alquilo C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆, alcoxi C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆, O-alquil (C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆) inferior-arilo, O-bencilo, alquil C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆-OH, COOH, COO-alquilo (C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆) inferior, SO₂H, SO₂-alquilo (C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆) inferior,



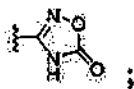
donde W es H, o alquilo C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆, alquil C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆-arilo;
P es SO₃H, OSO₃H, PO₃H₂, OPO₃H₂, NH₂, NHR₁₉, NR₂₀R₂₁,

5

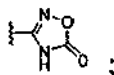


tetrazol, O-alquil (C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆) inferior-K, O-C(O)-alquil (C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆) inferior-L, NH-alquil (C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆) inferior-M, u O-aril-Q, en los que además alquilo inferior es alquilo lineal o ramificado;

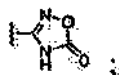
10 K es arilo, C(O)NH₂, COOH, SO₃H, OSO₃H, PO₃H₂, OPO₃H₂, NH₂, NHR₁₉, NR₁₉R₂₀, SO₂R₂₁, glicósido, alcoxi C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆ inferior, o



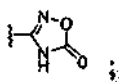
15 L es arilo, heteroarilo, OH, C(O)NH₂, COOH, SO₃H, OSO₃H, PO₃H₂, OPO₃H₂, NH₂, NHR₁₉, NR₁₉R₂₀, SO₂R₂₁, glicósido, alcoxi C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆ inferior, o



20 M es arilo, heteroarilo, OH, C(O)NH₂, COOH, SO₃H, OSO₃H, PO₃H₂, OPO₃H₂, NH₂, NHR₁₉, NR₁₉R₂₀, SO₂R₂₁, glicósido, alcoxi C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆ inferior, o



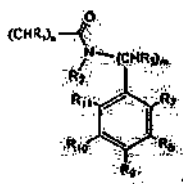
25 Q es arilo, heteroarilo, OH, C(O)NH₂, COOH, SO₃H, OSO₃H, PO₃H₂, OPO₃H₂, NH₂, NHR₁₉, NR₁₉R₂₀, SO₂R₂₁, glicósido, alcoxi C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆ inferior, o



30 R₁₉, R₂₀ y R₂₁ son alquilo C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆ o R₁₉ y R₂₀ tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo de cinco miembros;

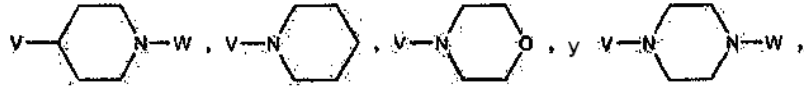
V es un enlace, -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂-, -O-CH₂-, -OCH₂CH₂- u -OCH₂CH₂CH₂-;

Z es



35

donde R₇, R₈, R₉, R₁₀, y R₁₁ se seleccionan entre hidrógeno, hidroxilo, halógeno, alquilo C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆, alcoxi C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆, O-alquil (C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆) inferior-arilo, O-bencilo, alquil C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆-OH, alquil C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆-O-alquilo C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆,



donde W es H, o alquilo C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆, alquil C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆-arilo; y n y m son cada uno 1;
 R₁ es H o alquilo C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆;

5 R₂ y R₃ son cada uno H,

y al menos un excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable para su uso en el tratamiento o la modulación de un trastorno mediado por quinasas seleccionado entre osteoporosis, pérdida de audición, edema macular, un trastorno cardiovascular, diabetes de tipo II, obesidad, disfunción del sistema inmune, dolor neuropático crónico, y rechazo a transplante.

10

14. El compuesto para el uso de la reivindicación 13, en el que el trastorno cardiovascular se selecciona entre apoplejía y artrosclerosis.

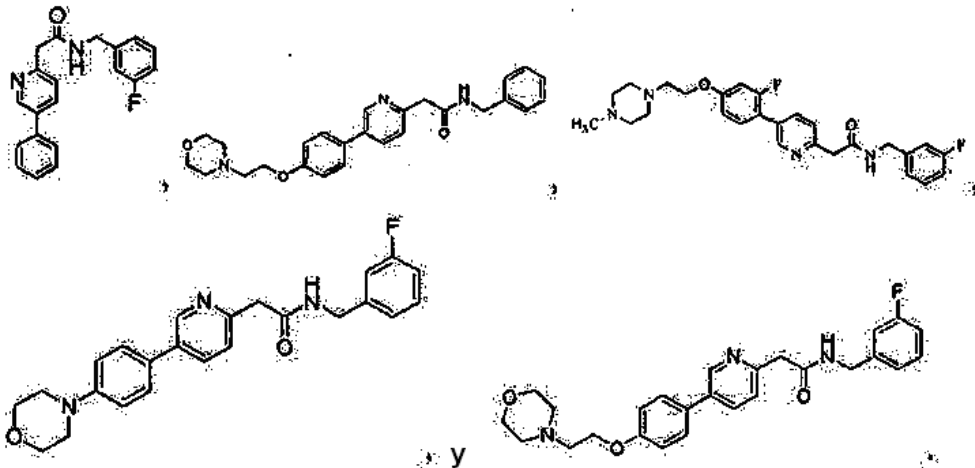
15

15. El compuesto para el uso de acuerdo con la reivindicación 13 o 14, en el que al menos uno de X_a, X_b, X_c, X_d, X_e, y X_y es N.

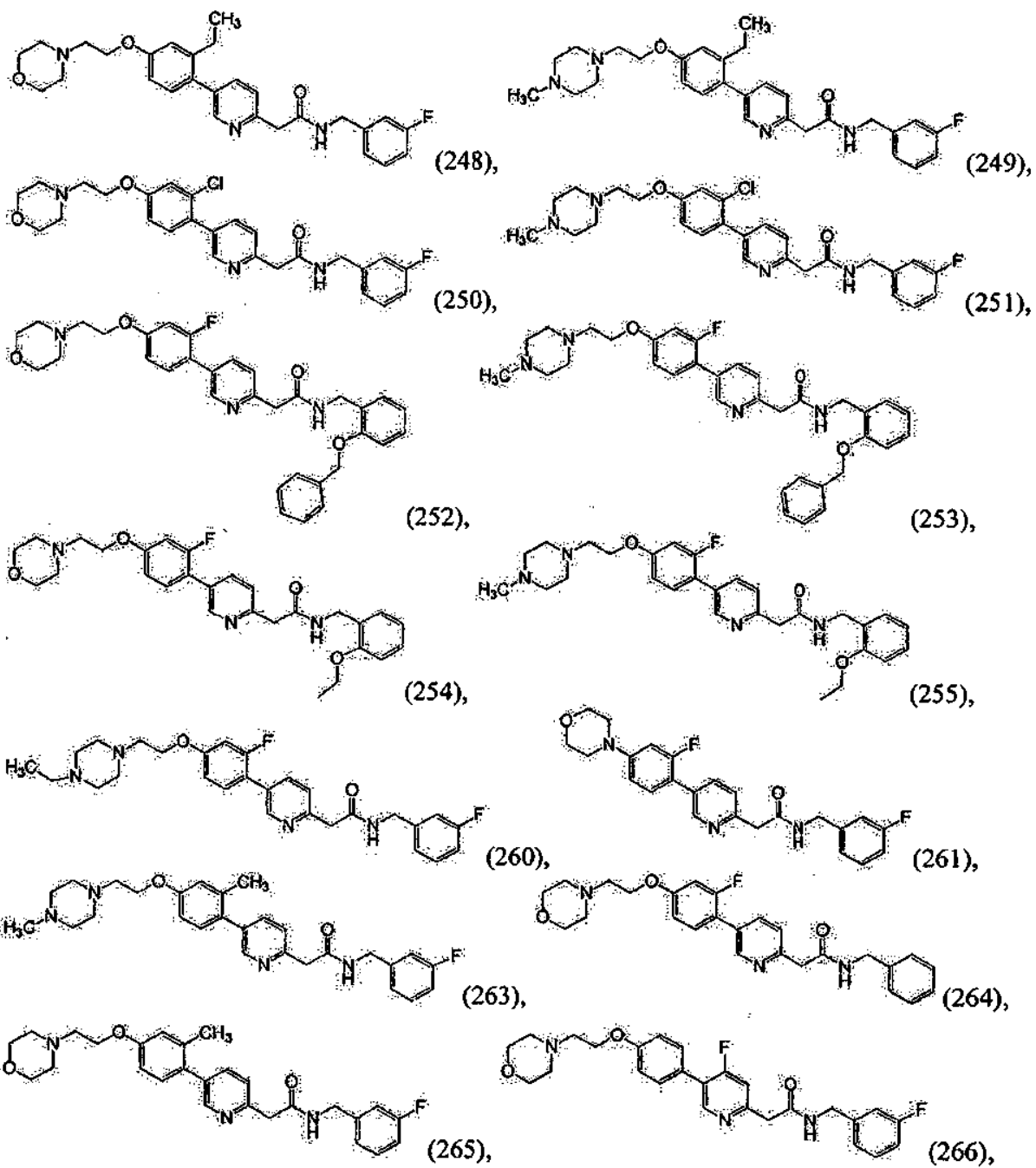
16. El compuesto para el uso de acuerdo con la reivindicación 13 o 15, en el que al menos uno de R₇, R₈, R₉, R₁₀ y R₁₁ es halógeno, alquilo C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆, u O-bencilo.

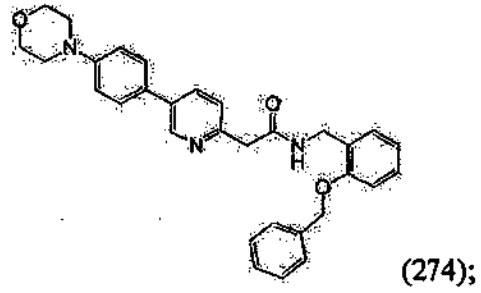
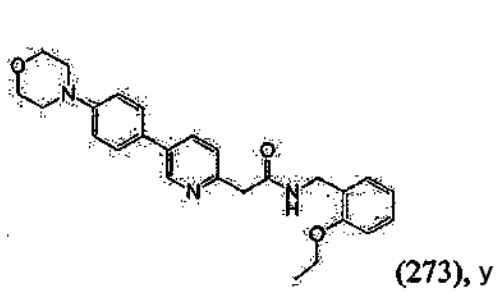
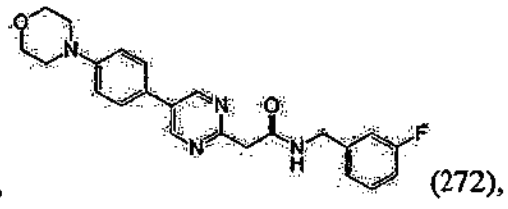
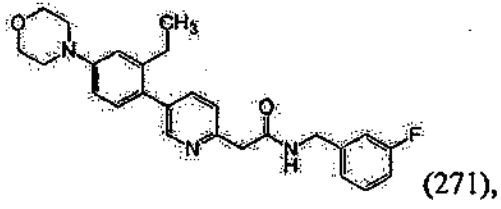
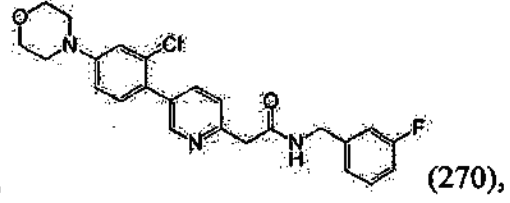
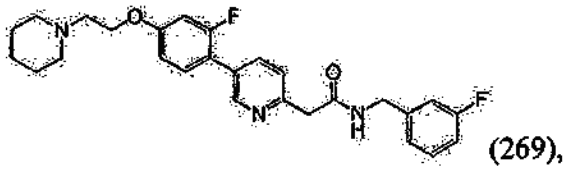
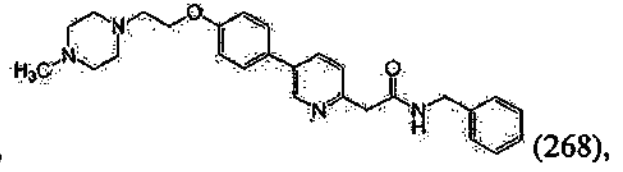
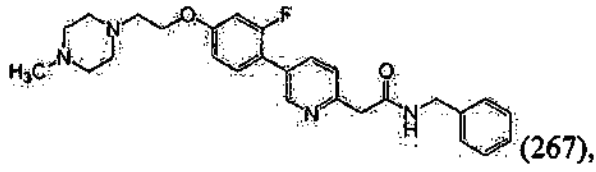
20

17. El compuesto para el uso de acuerdo con la reivindicación 13, en el que el compuesto se selecciona entre



18. Un compuesto seleccionado entre





o una sal, solvato, o hidrato del mismo.

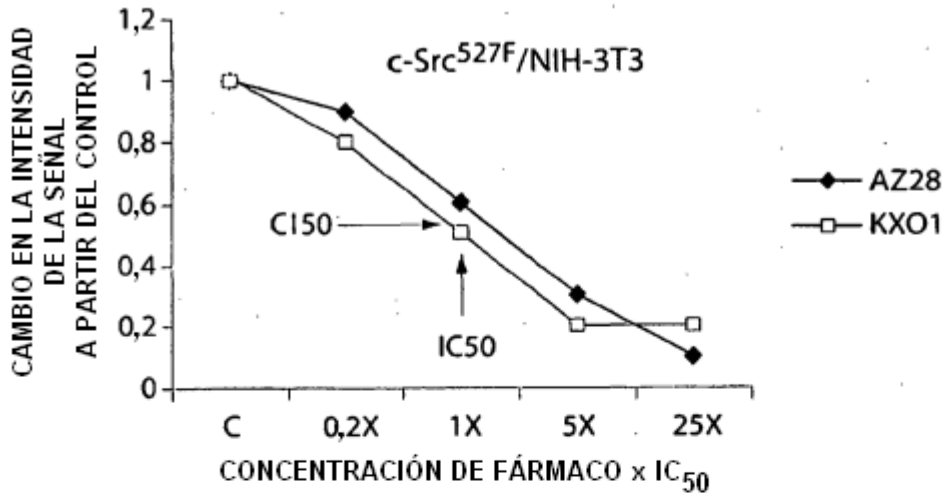


Fig. 1A

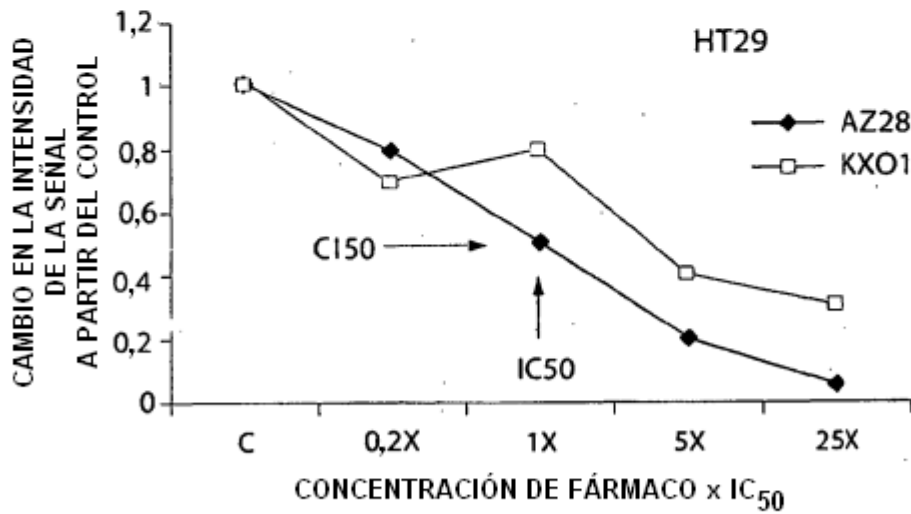


Fig. 1B

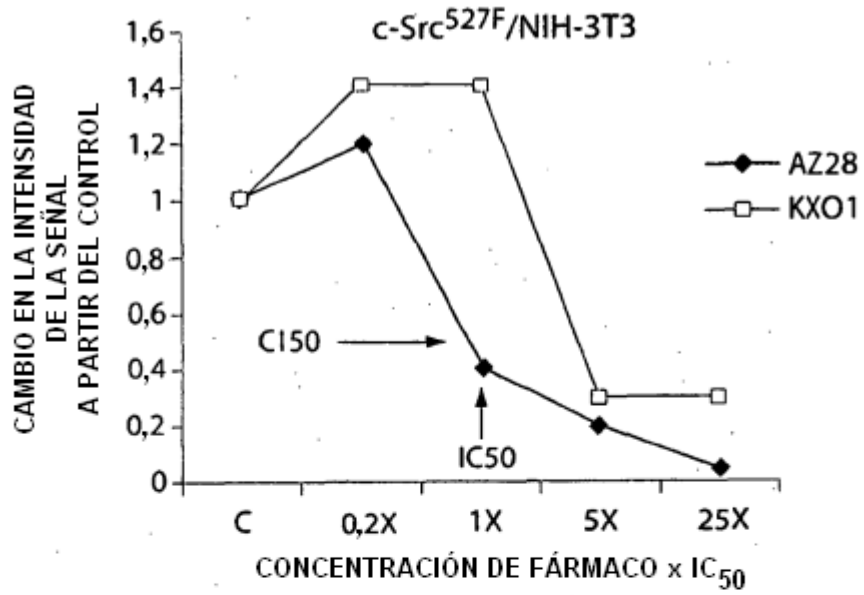


Fig. 2A

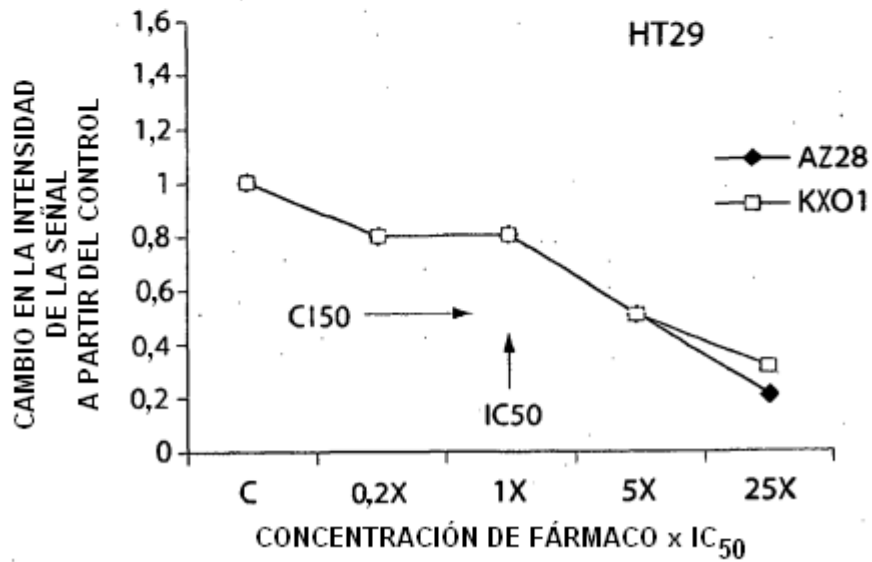


Fig. 2B

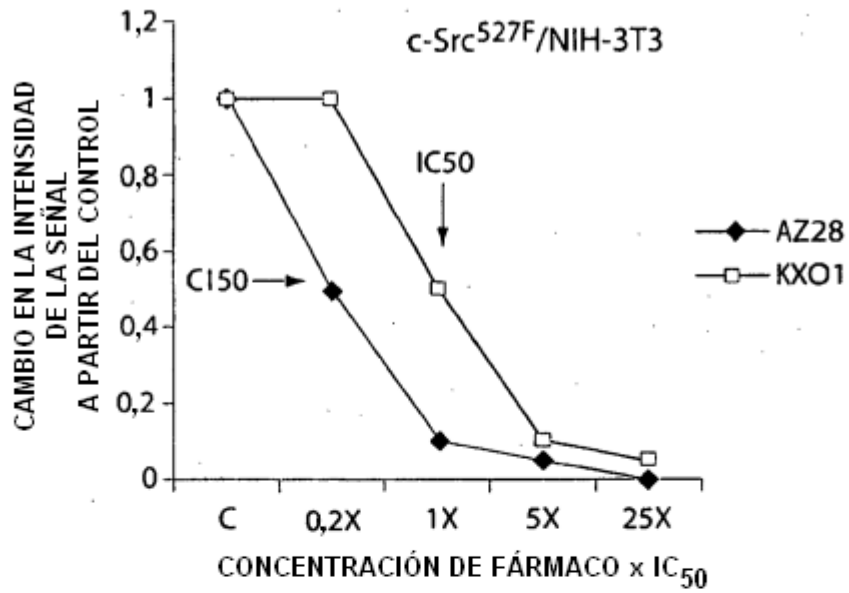


Fig. 3A

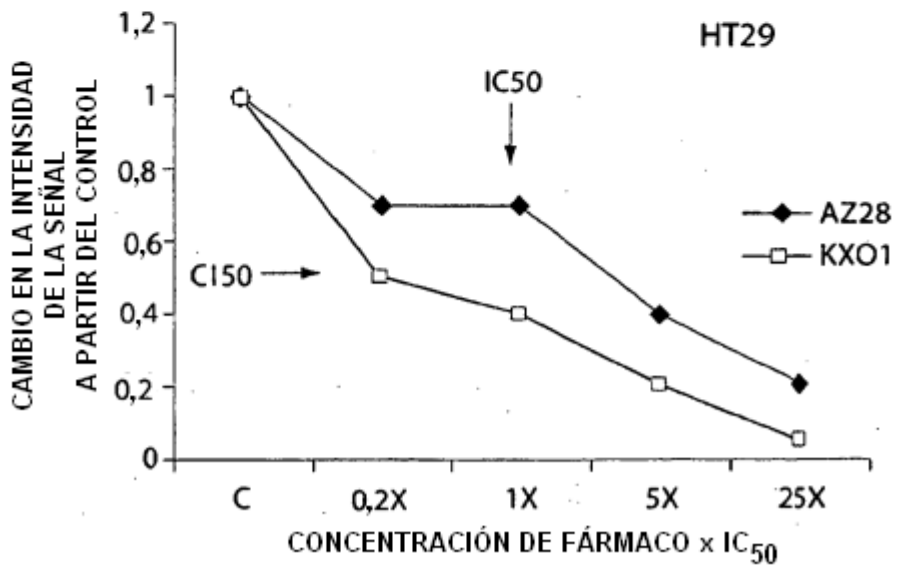


Fig. 3B

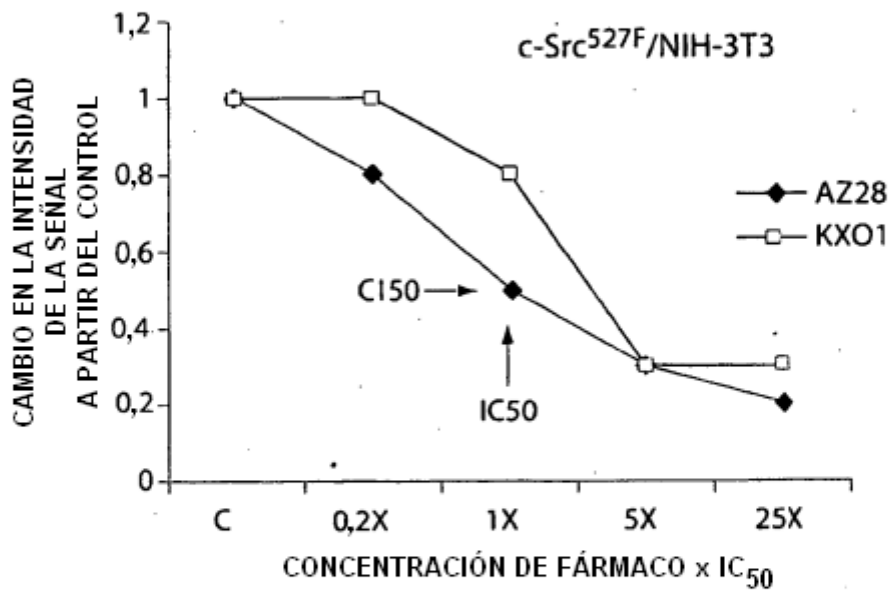


Fig. 4

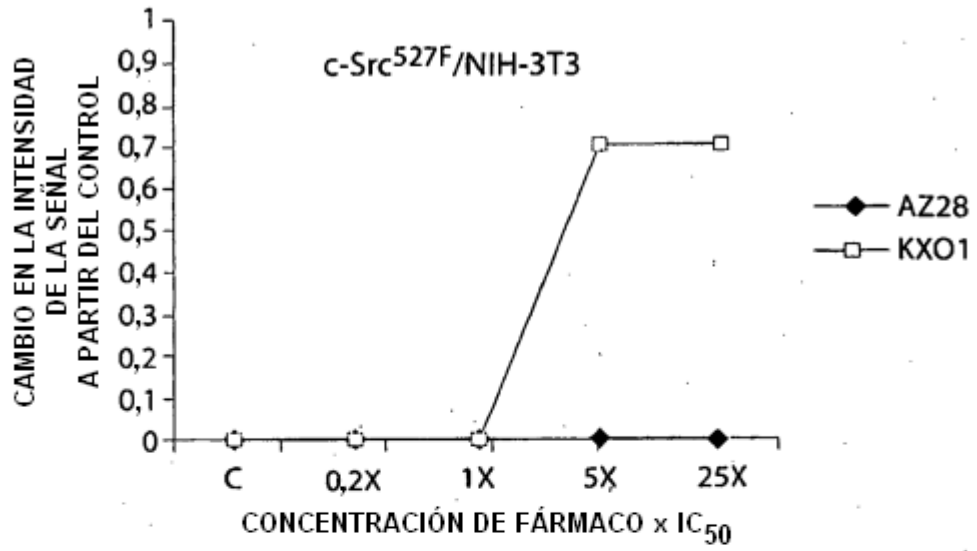


Fig. 5A

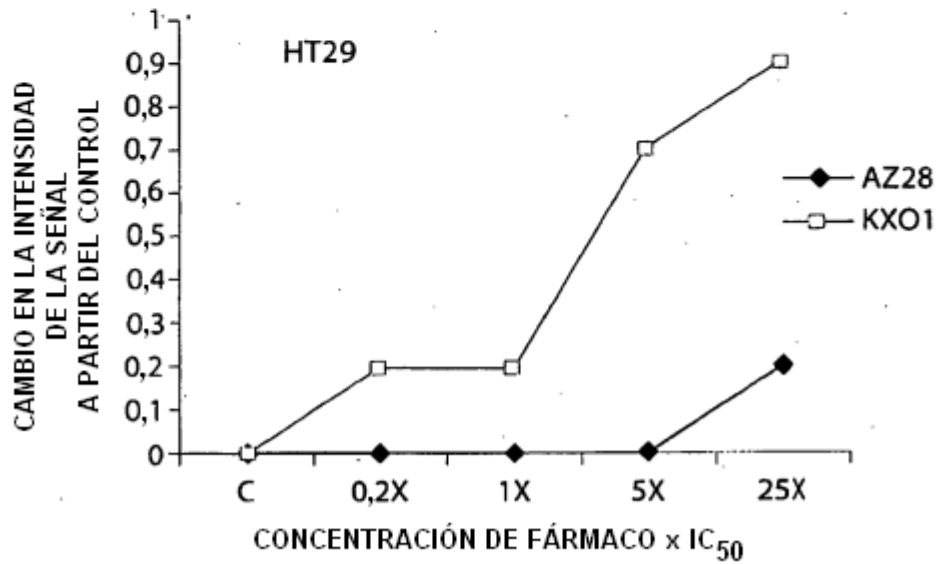


Fig. 5B

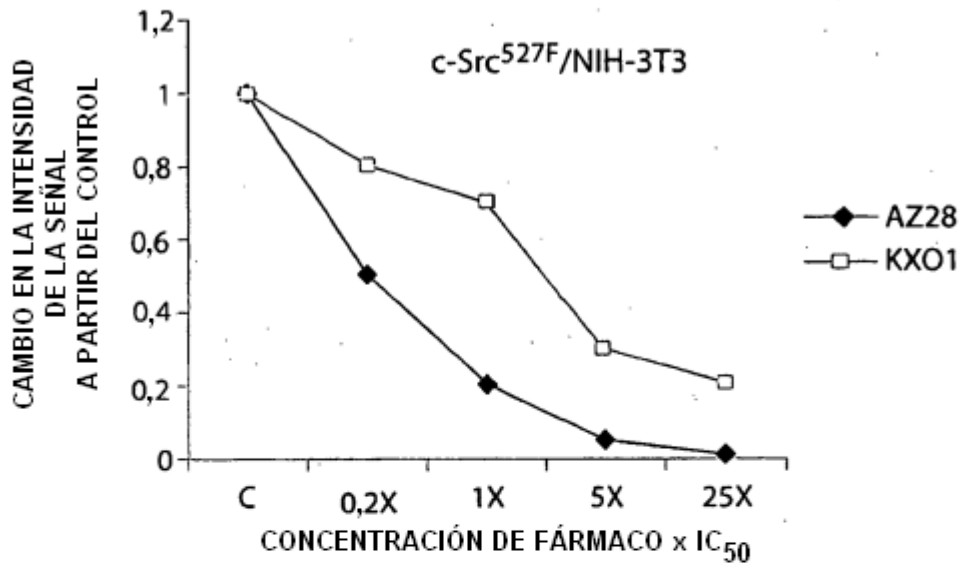


Fig. 6A

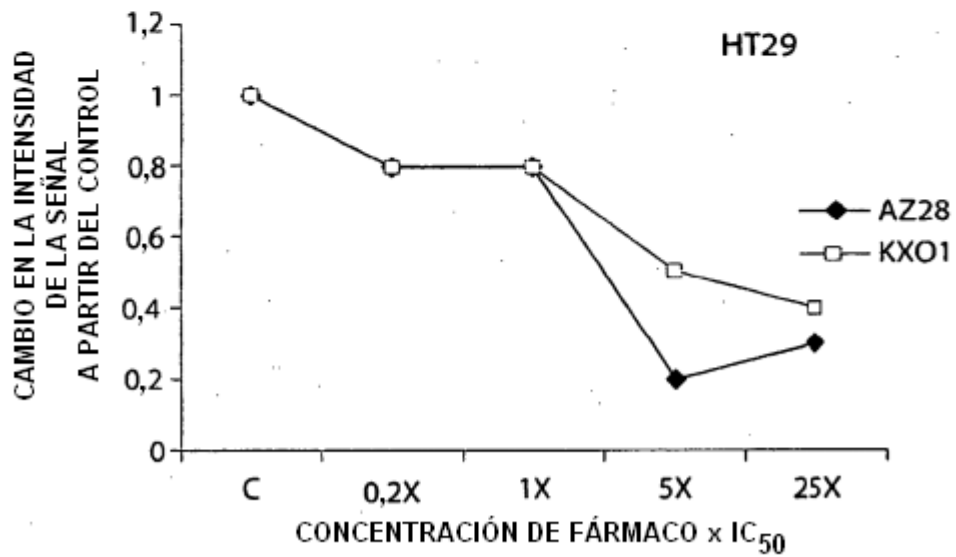


Fig. 6B

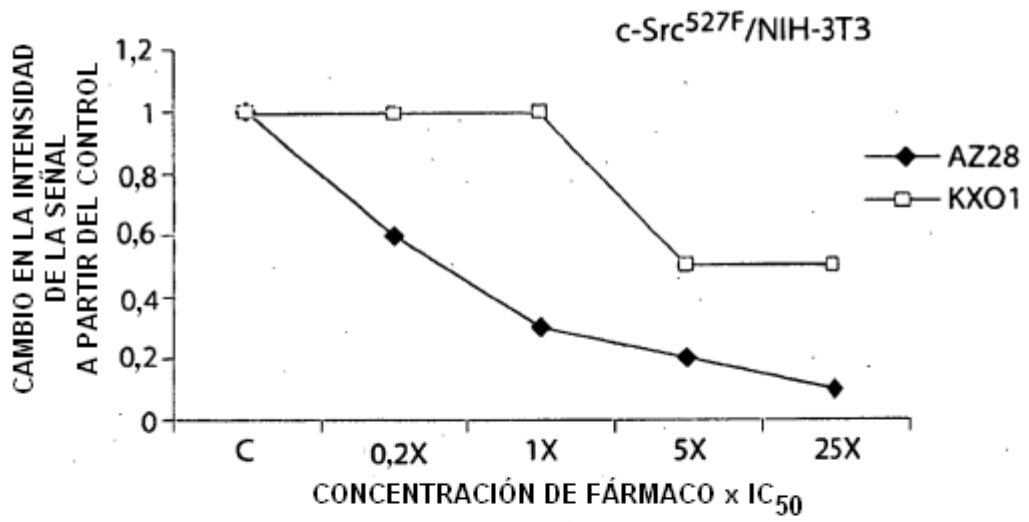


Fig. 7

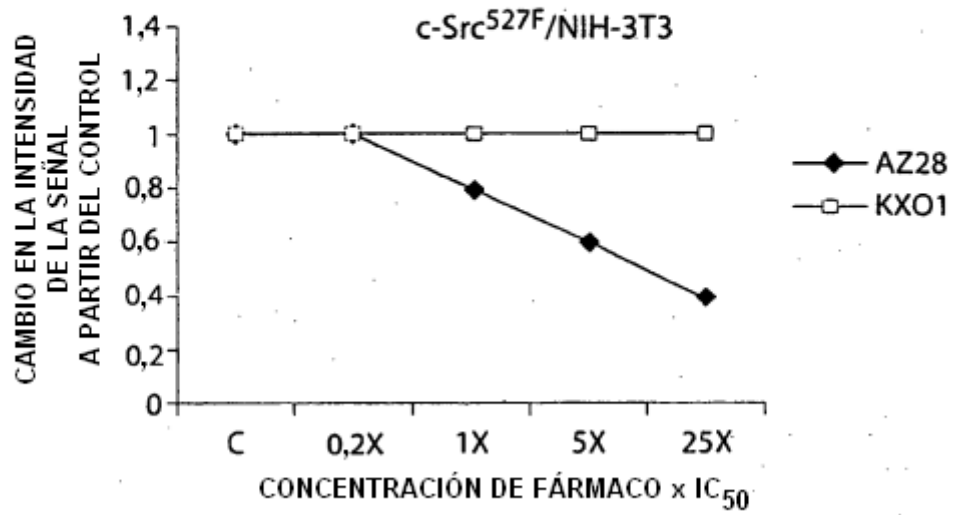


Fig. 8A

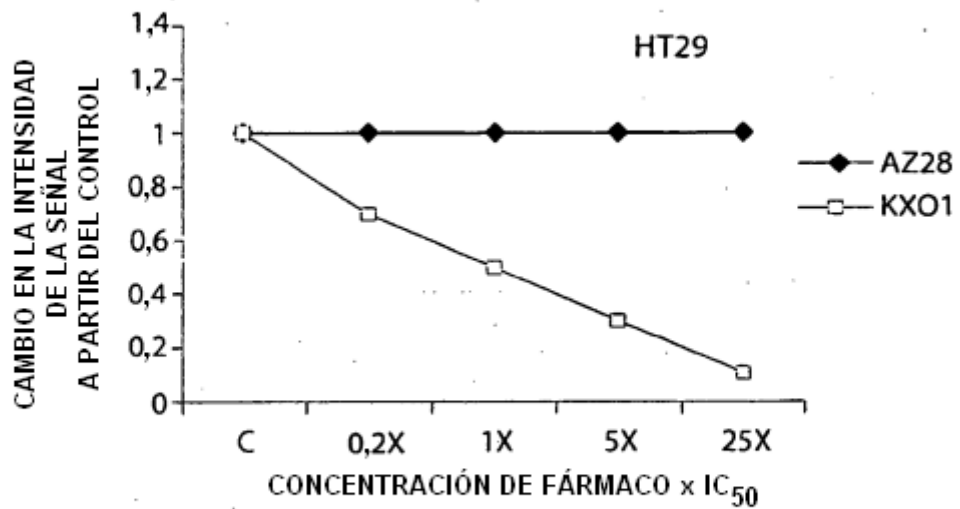


Fig. 8B

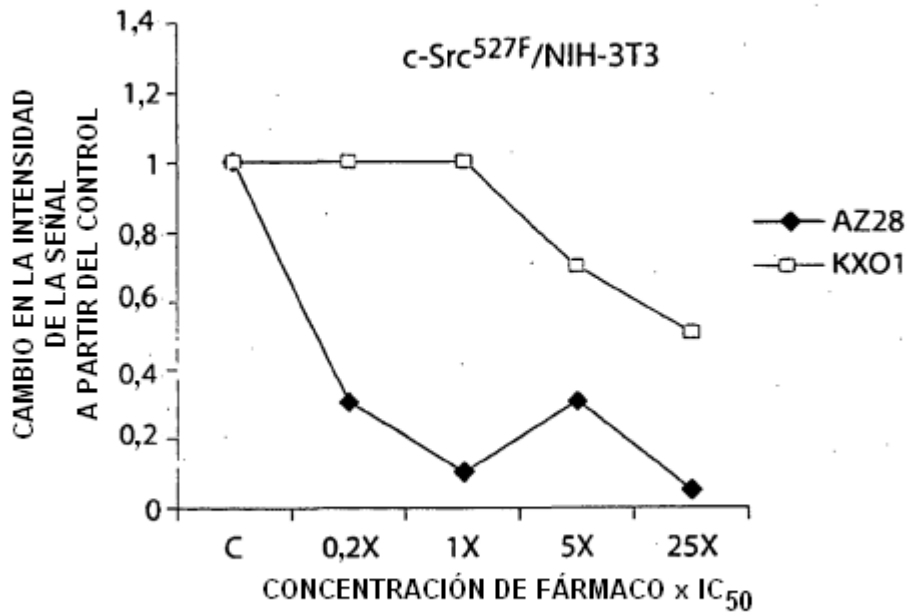


Fig. 9A

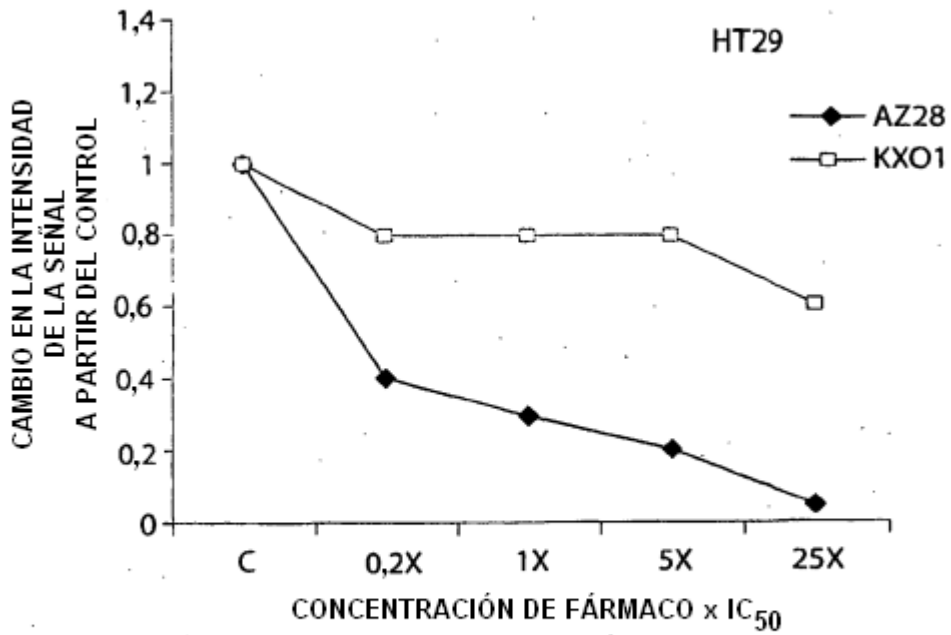


Fig. 9B

DESPLAZAMIENTO DE UMBRAL PROMEDIO EN EL DÍA 1

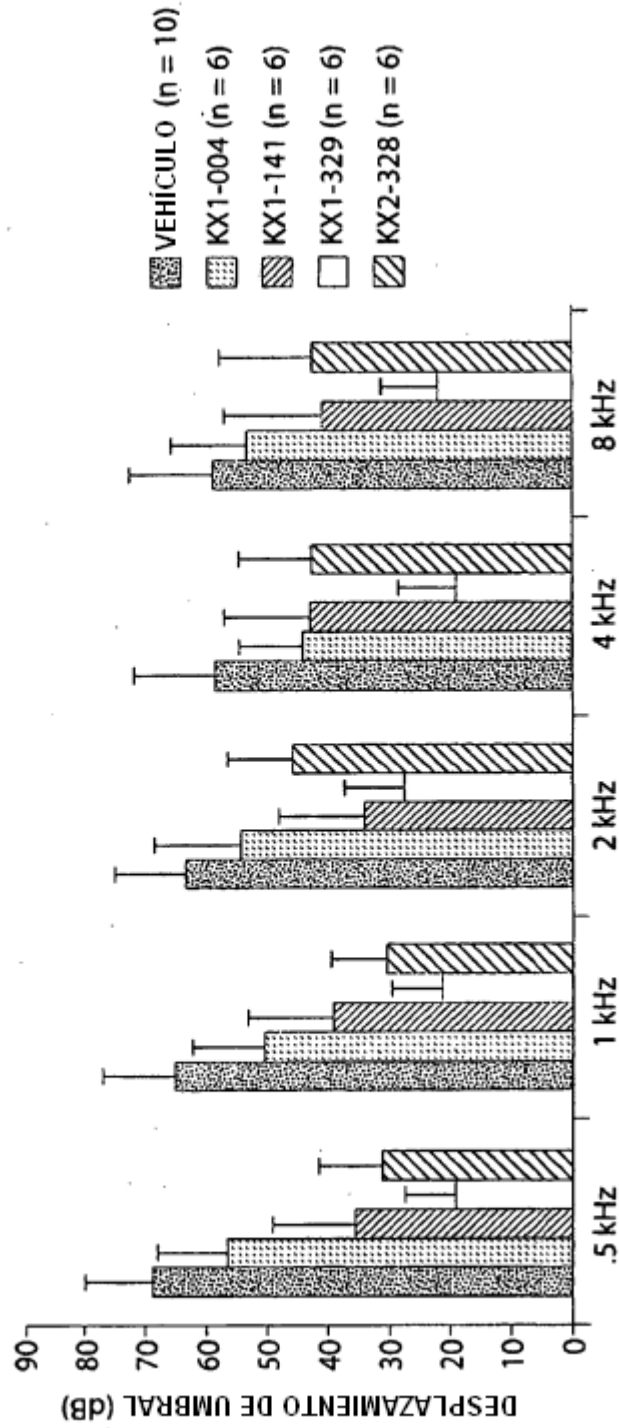


Fig. 10

DESPLAZAMIENTO DE UMBRAL PROMEDIO EN EL DÍA 7

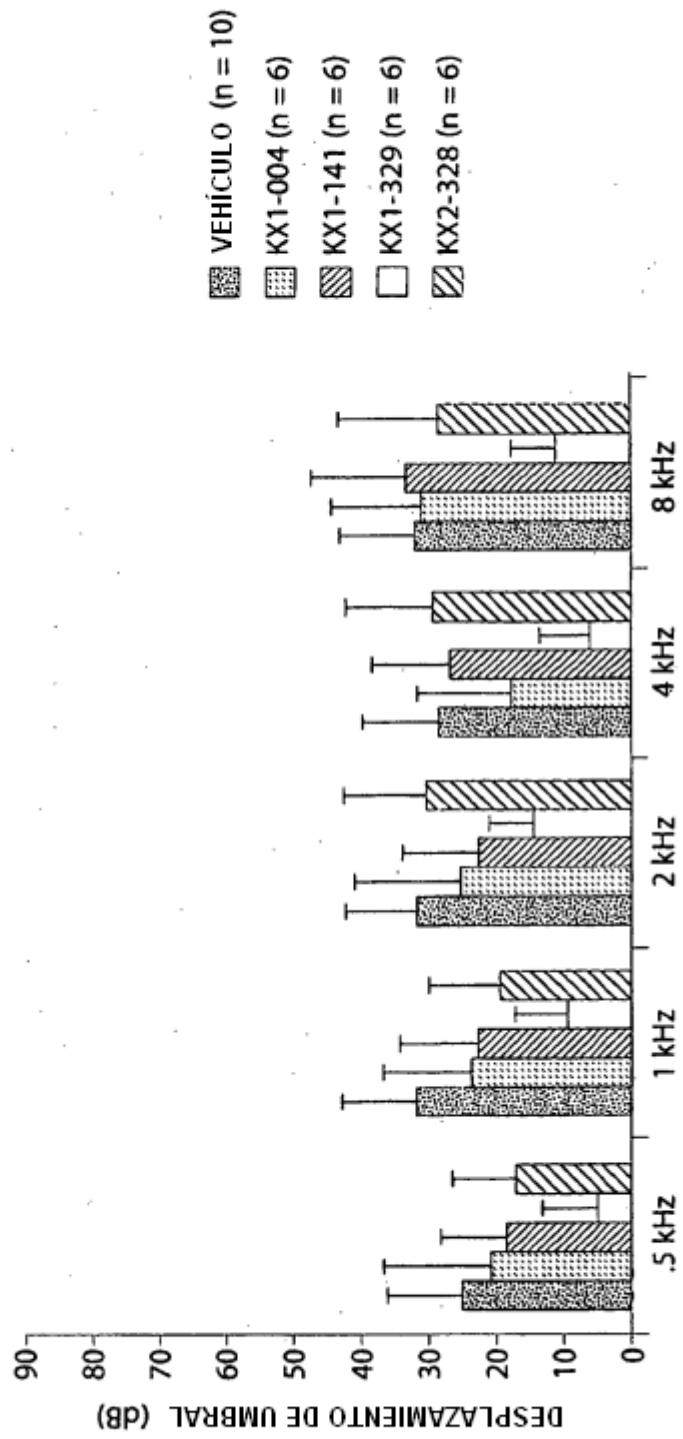


Fig. 11

DESPLAZAMIENTO DE UMBRAL PERMANENTE EN EL DÍA 21

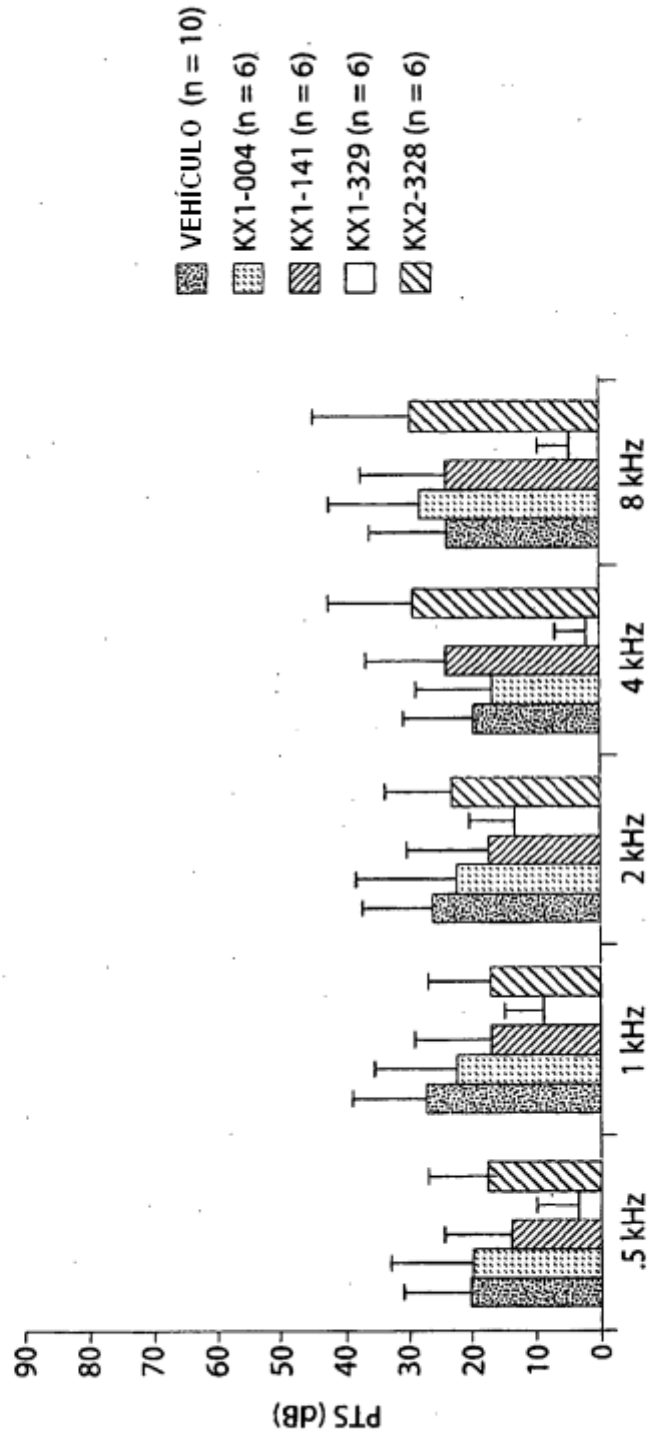


Fig. 12

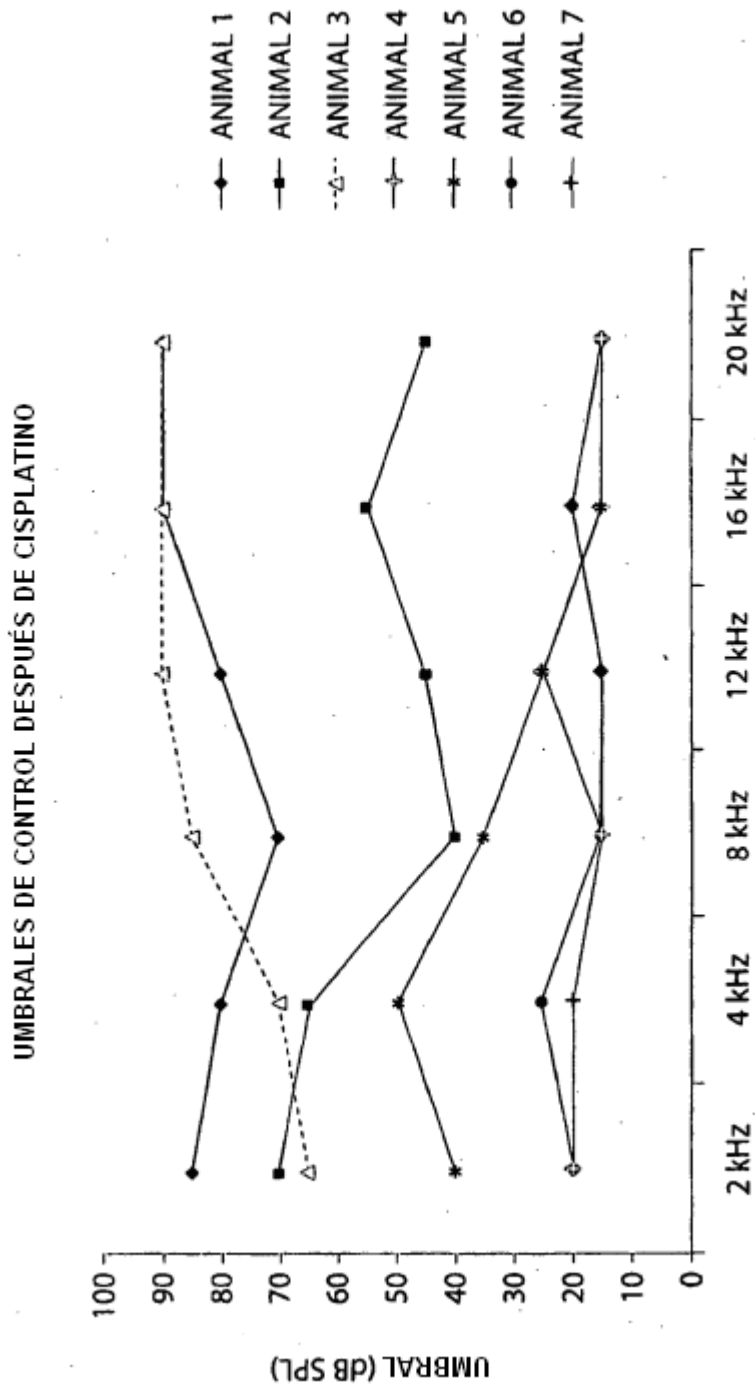


Fig. 13

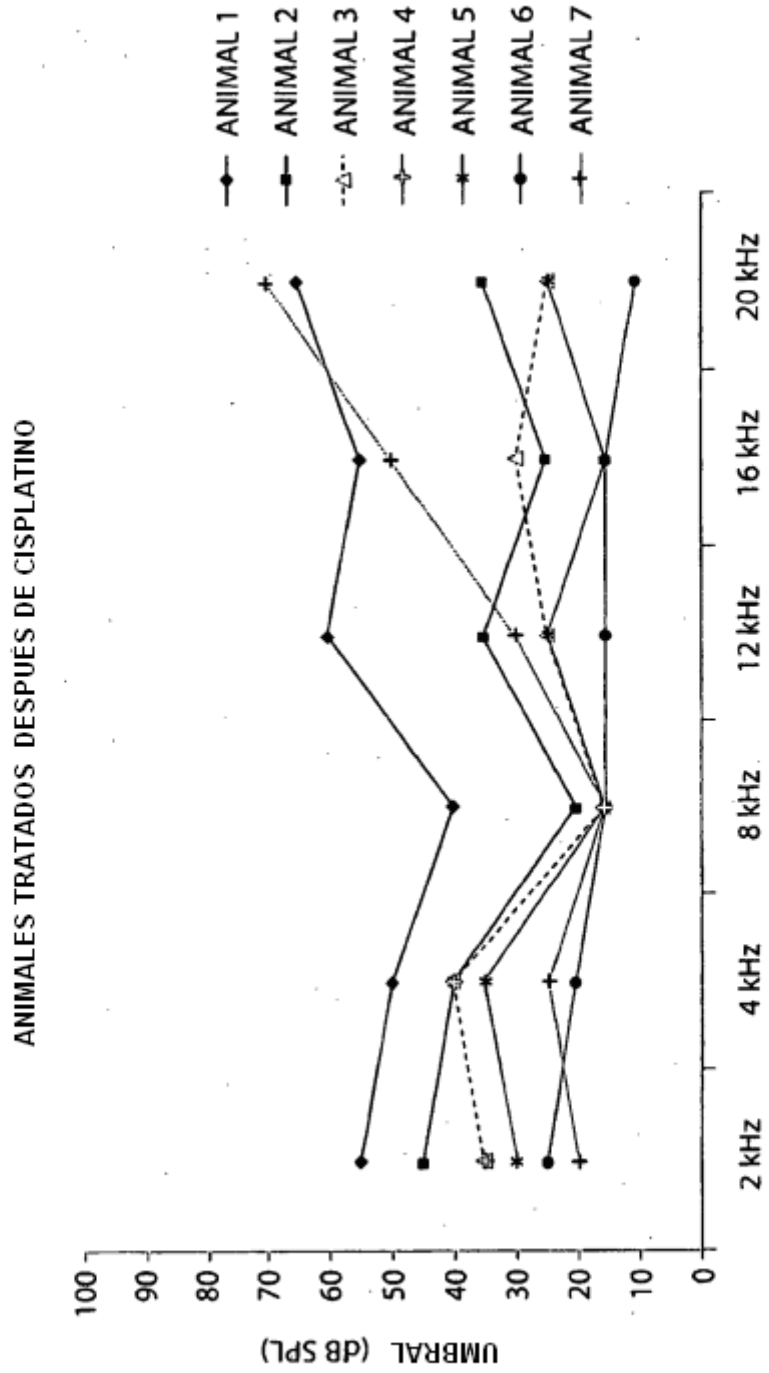
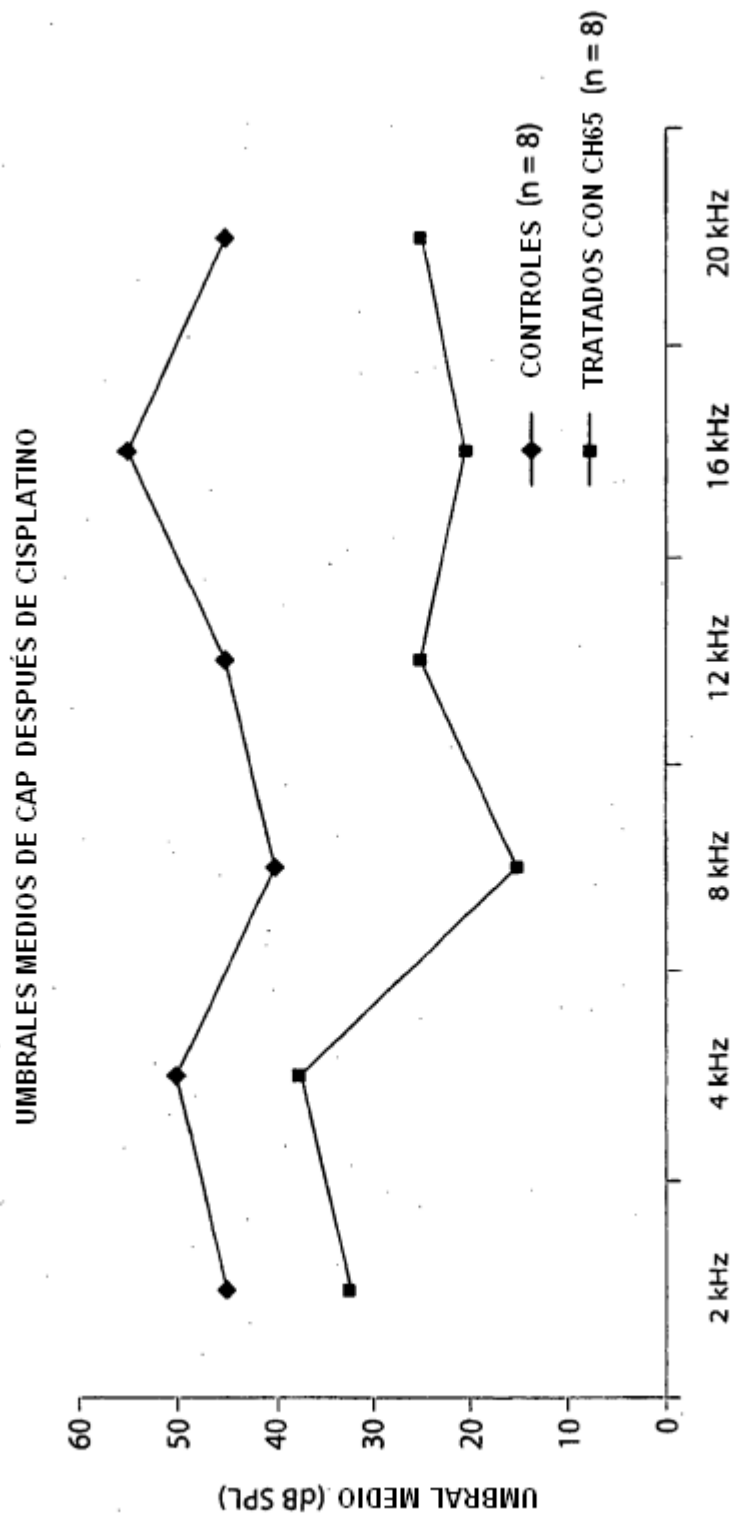


Fig. 14



FRECUENCIA

Fig. 15

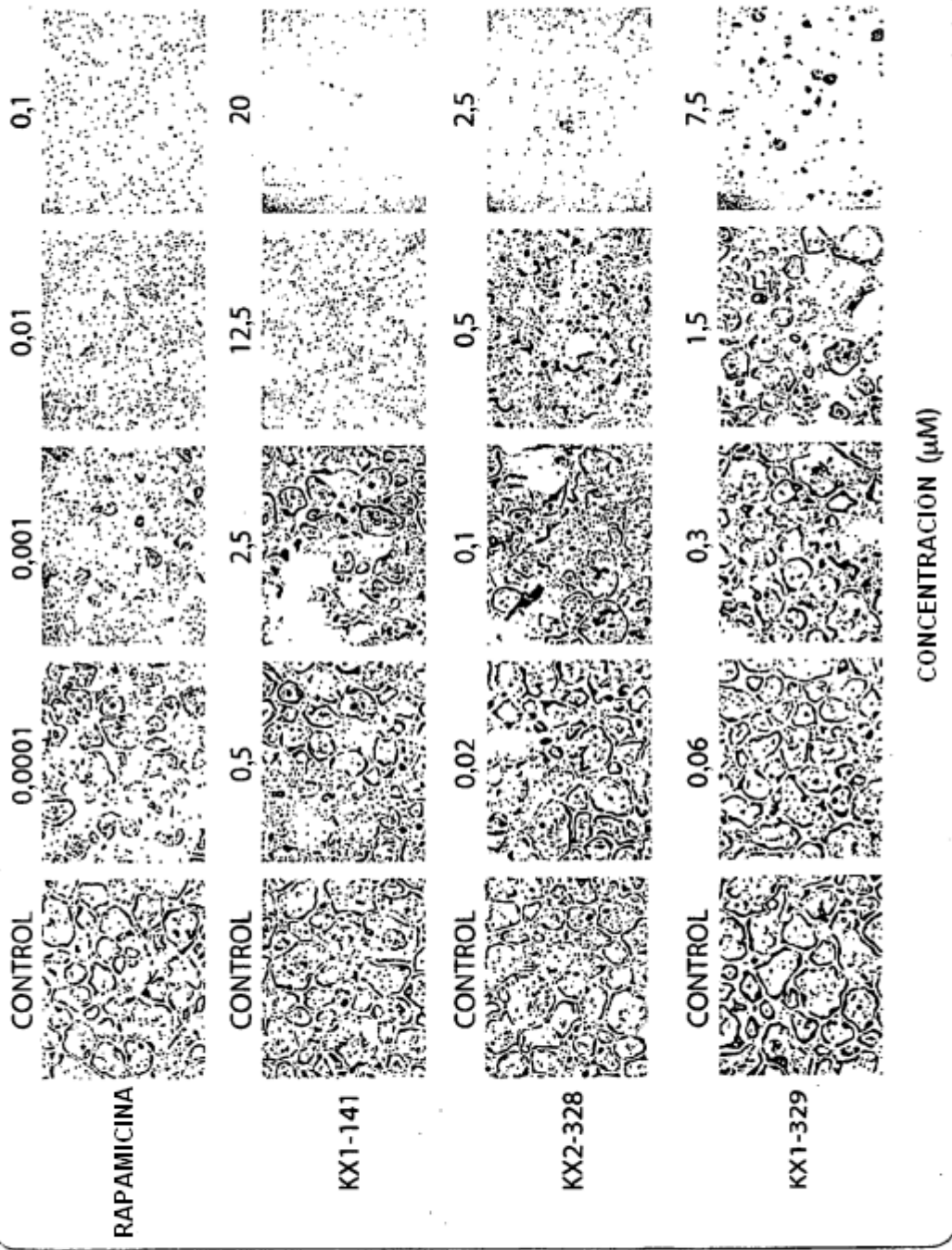


Fig. 16

GRÁFICO I

CRECIMIENTO DEL CULTIVO DE CÉLULAS SUSPENDIDAS ENTUMOR N015 DE OVARIO: SENSIBILIDAD A FÁRMACOS

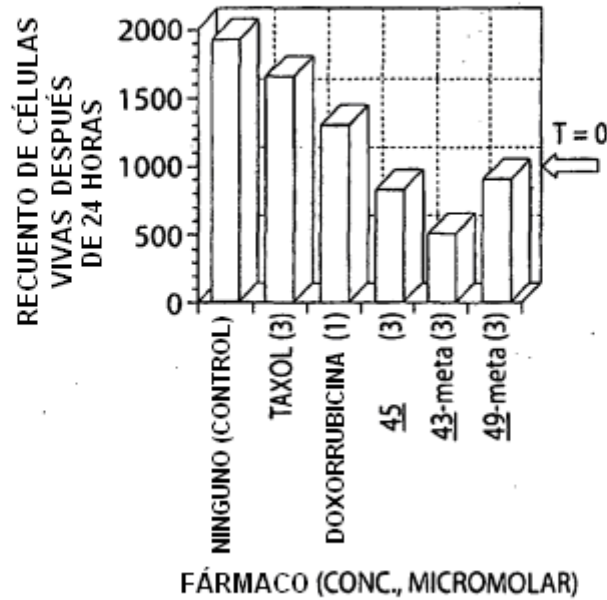


Fig. 16A

GRÁFICO II

CRECIMIENTO DEL CULTIVO CELULAR, SUBCONFLUENTE DE FIBROBLASTOS HUMANOS NORMALES, DEPENDIENTE DEL ANCLAJE: SENSIBILIDAD A INHIBIDORES DE Src

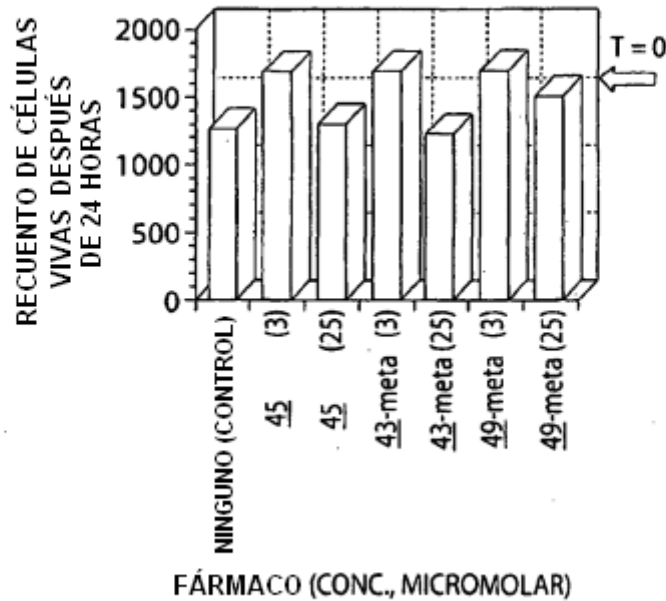


Fig. 16B

GRÁFICO III

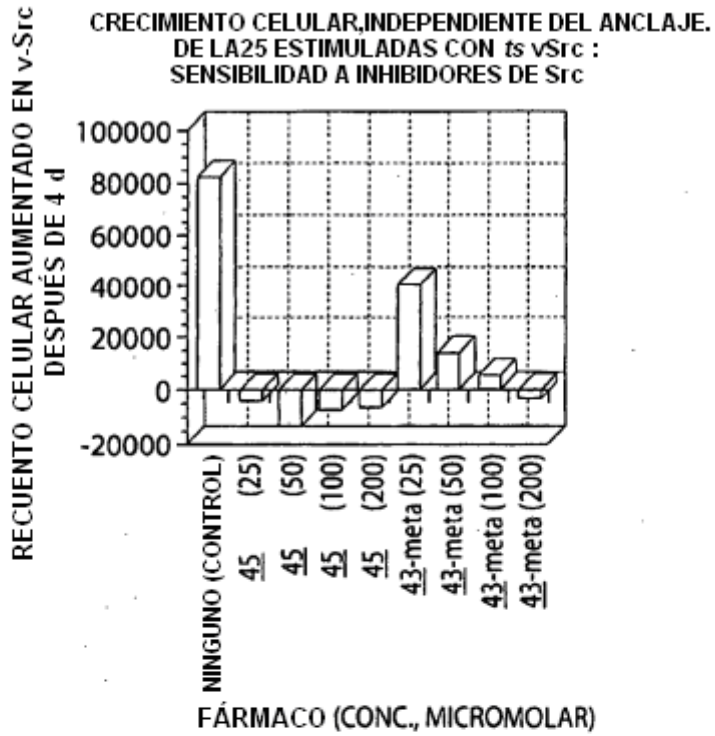


Fig. 16C

GRÁFICO IV

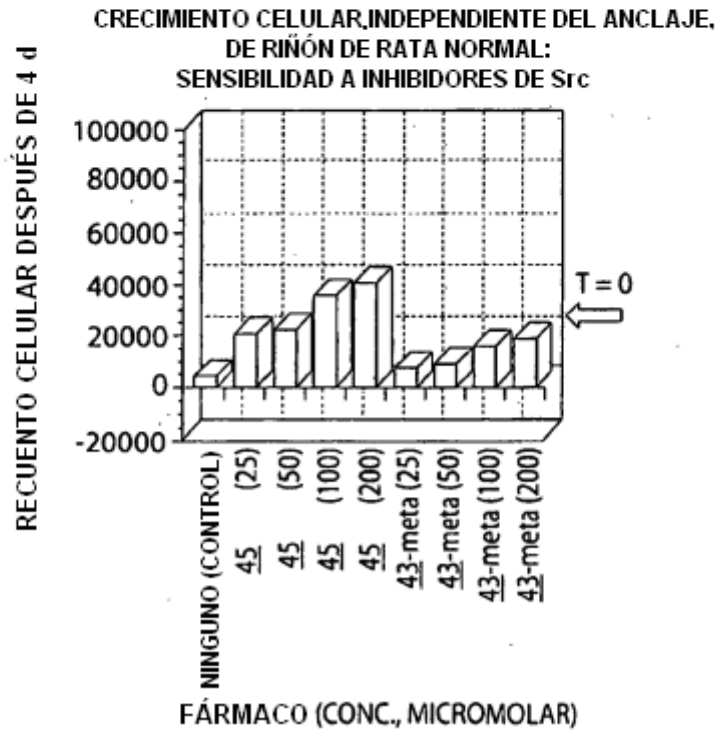


Fig. 16D

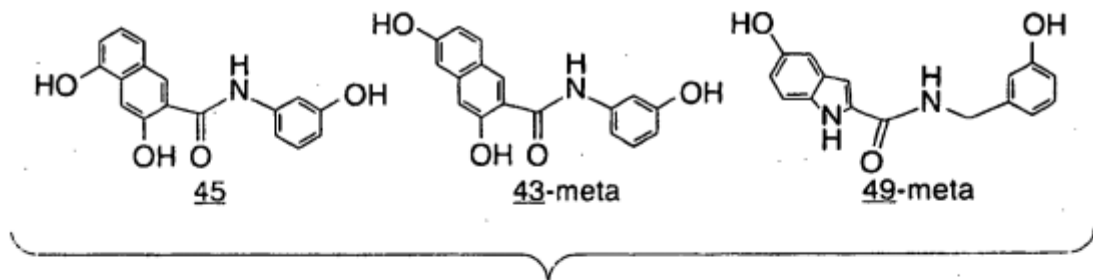


Fig. 16E

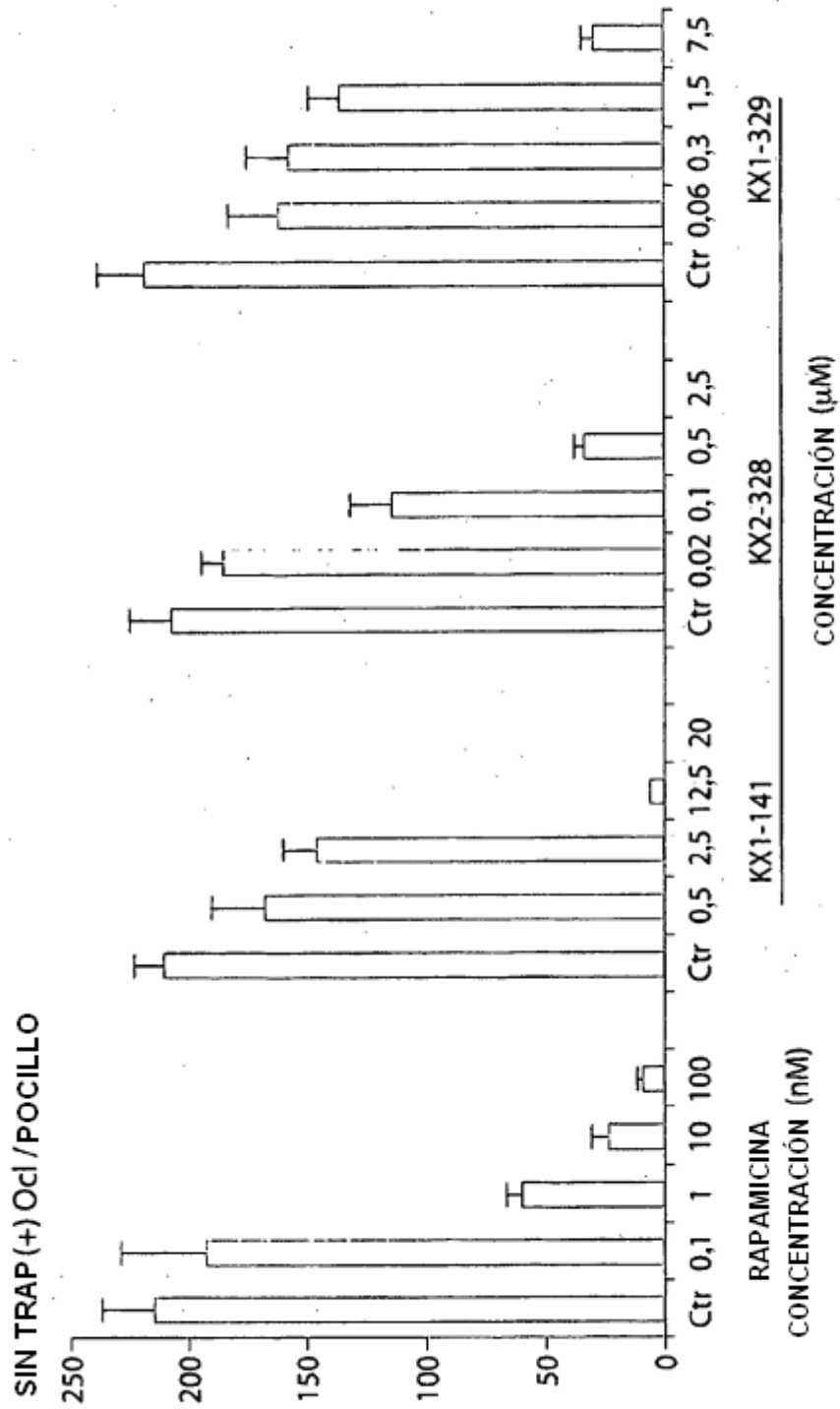


Fig. 17

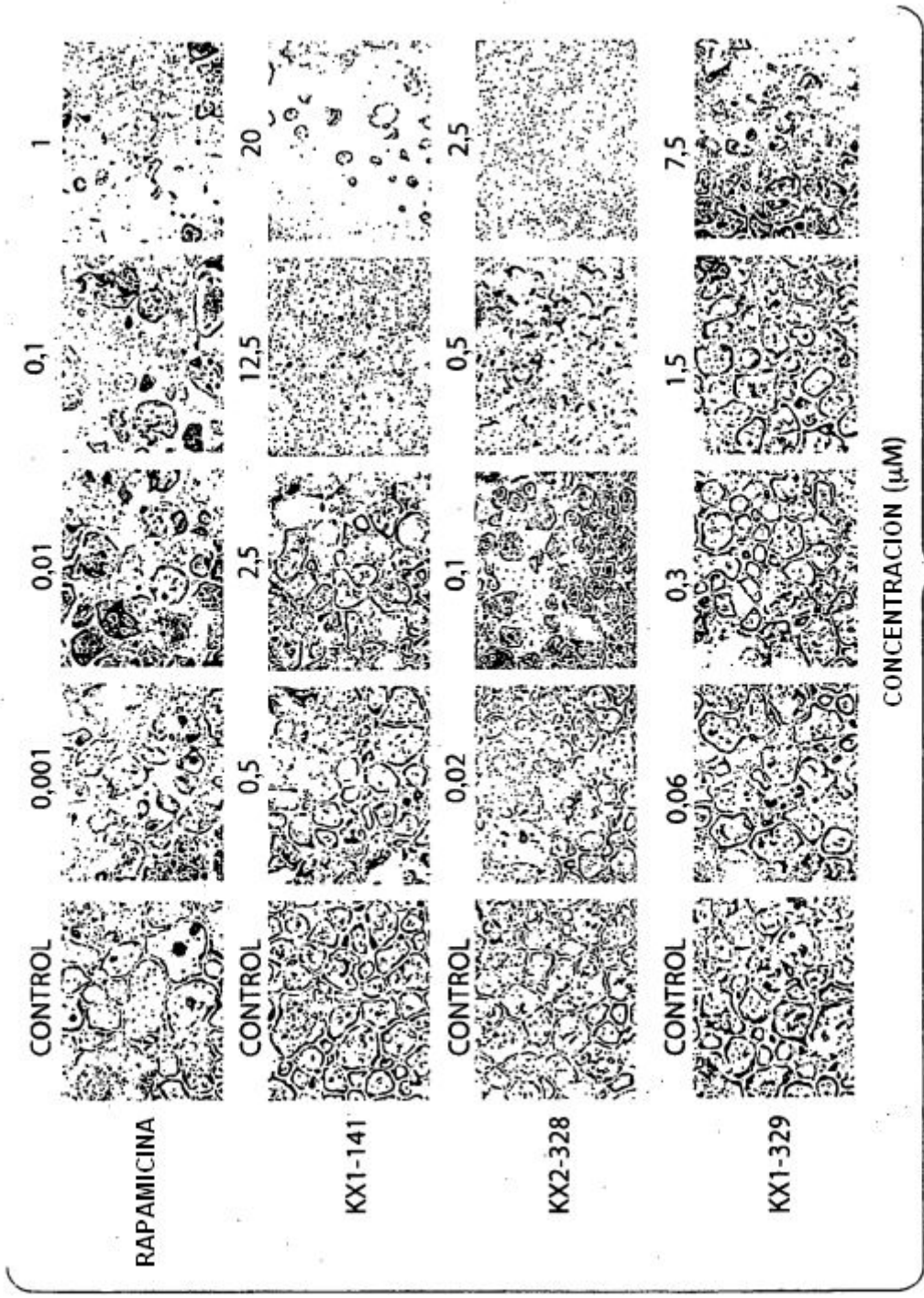


Fig. 18

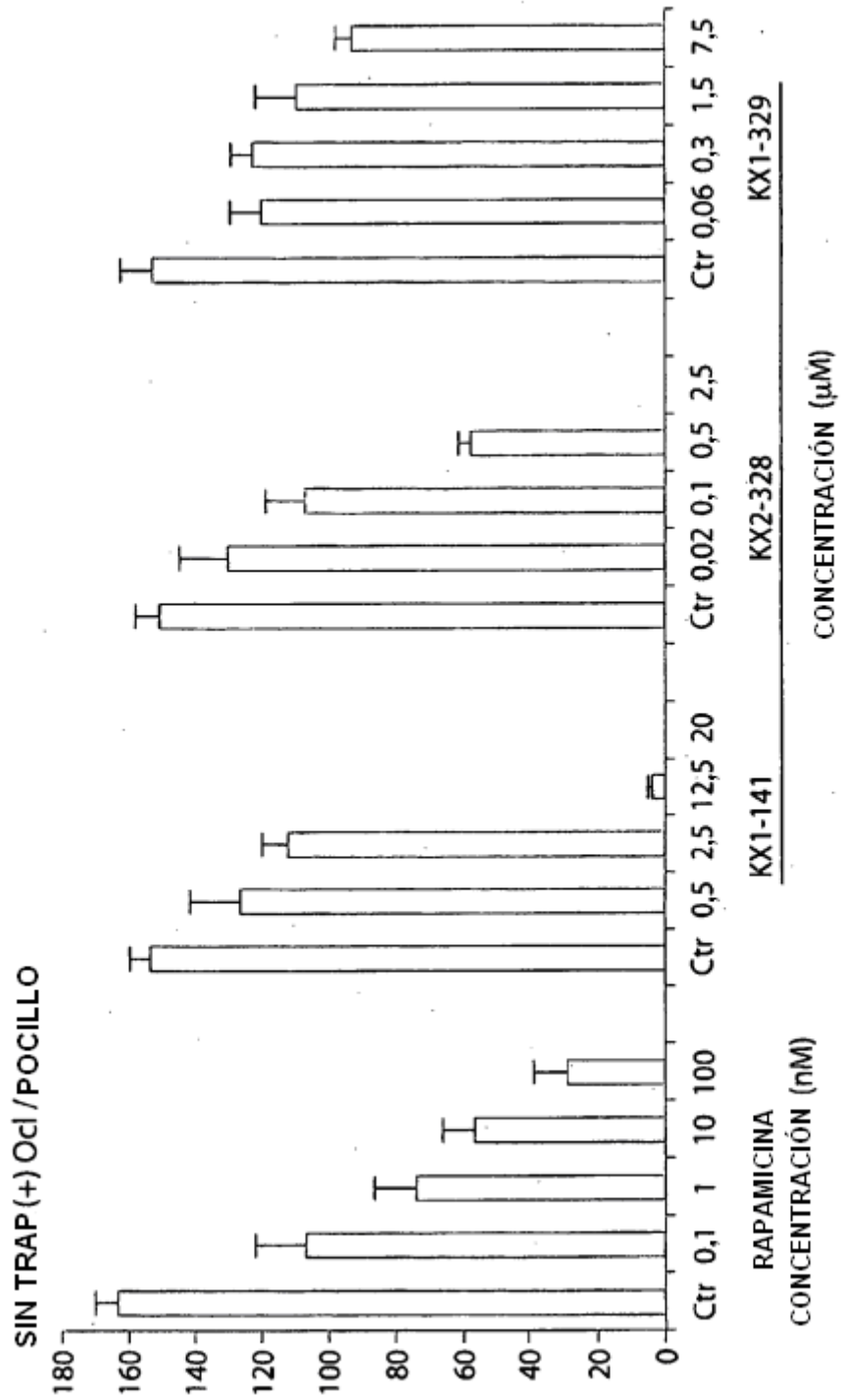


Fig. 19

FORMACIÓN DE OSTEOCLASTOS

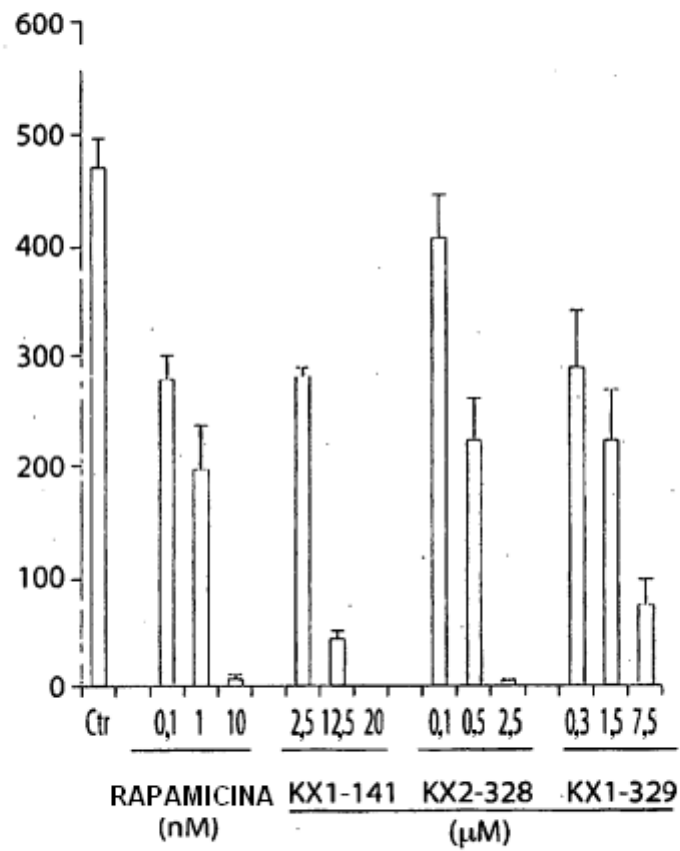


Fig. 20A

FORMACIÓN DE MARCA DE RESORCIÓN

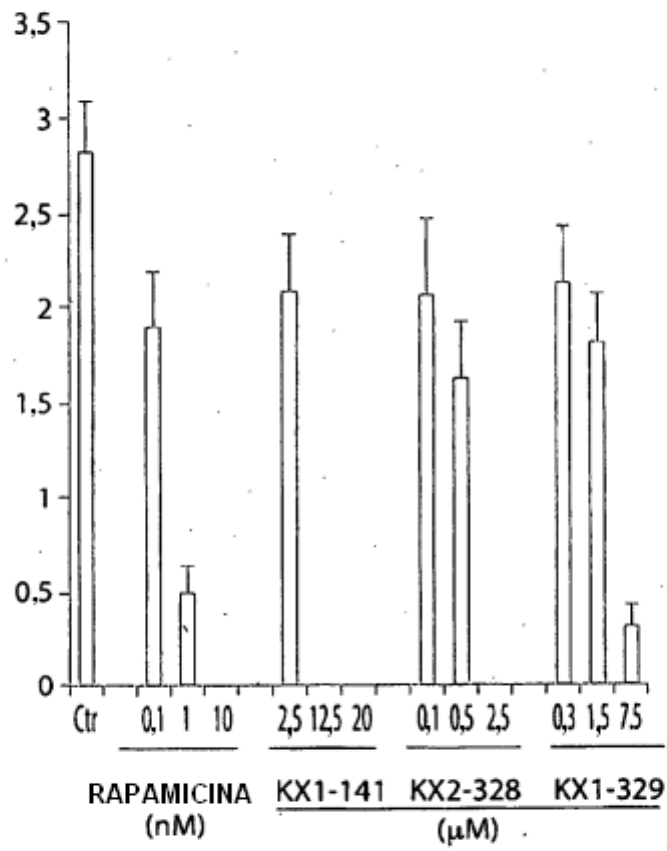


Fig. 20B

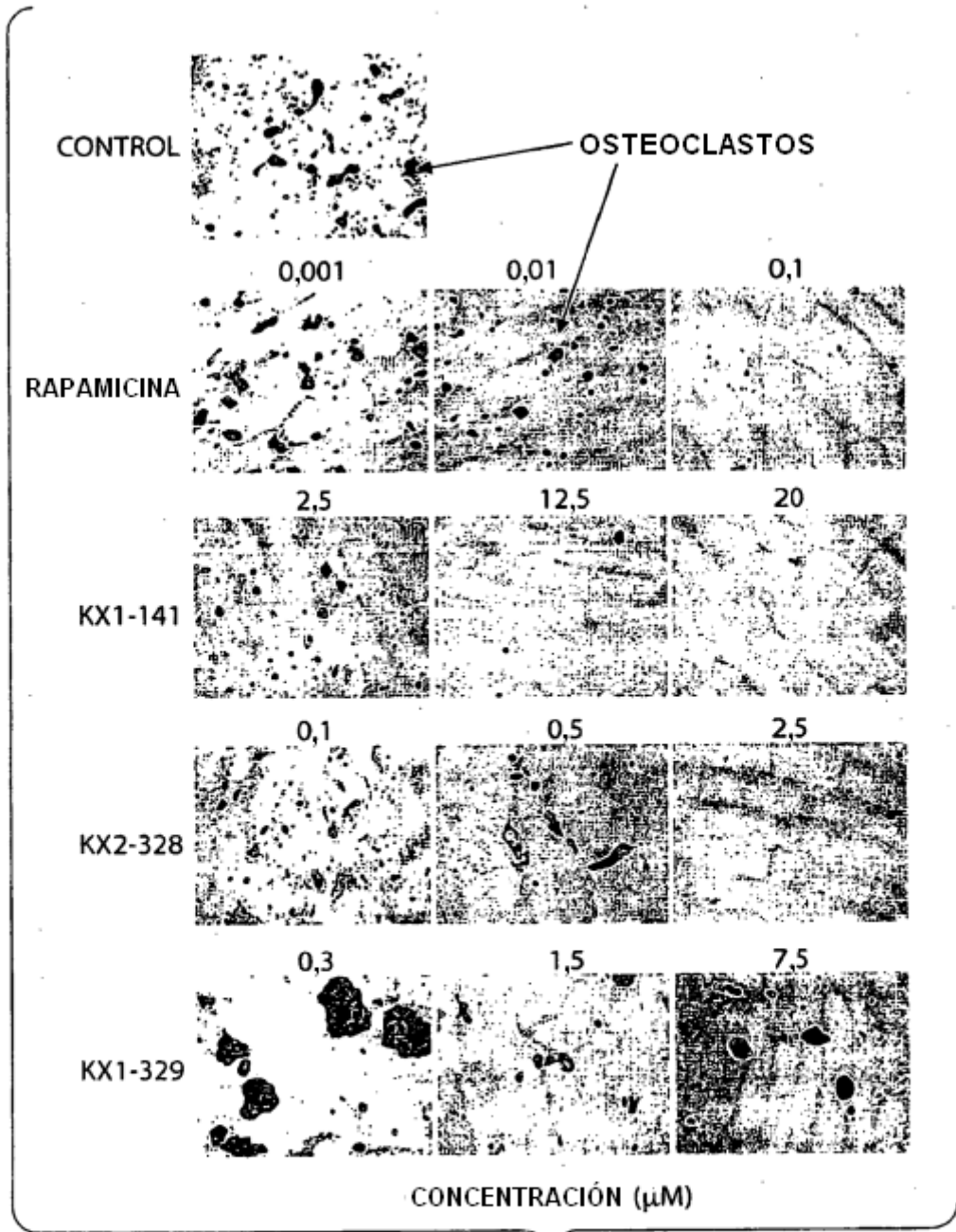


Fig. 21A

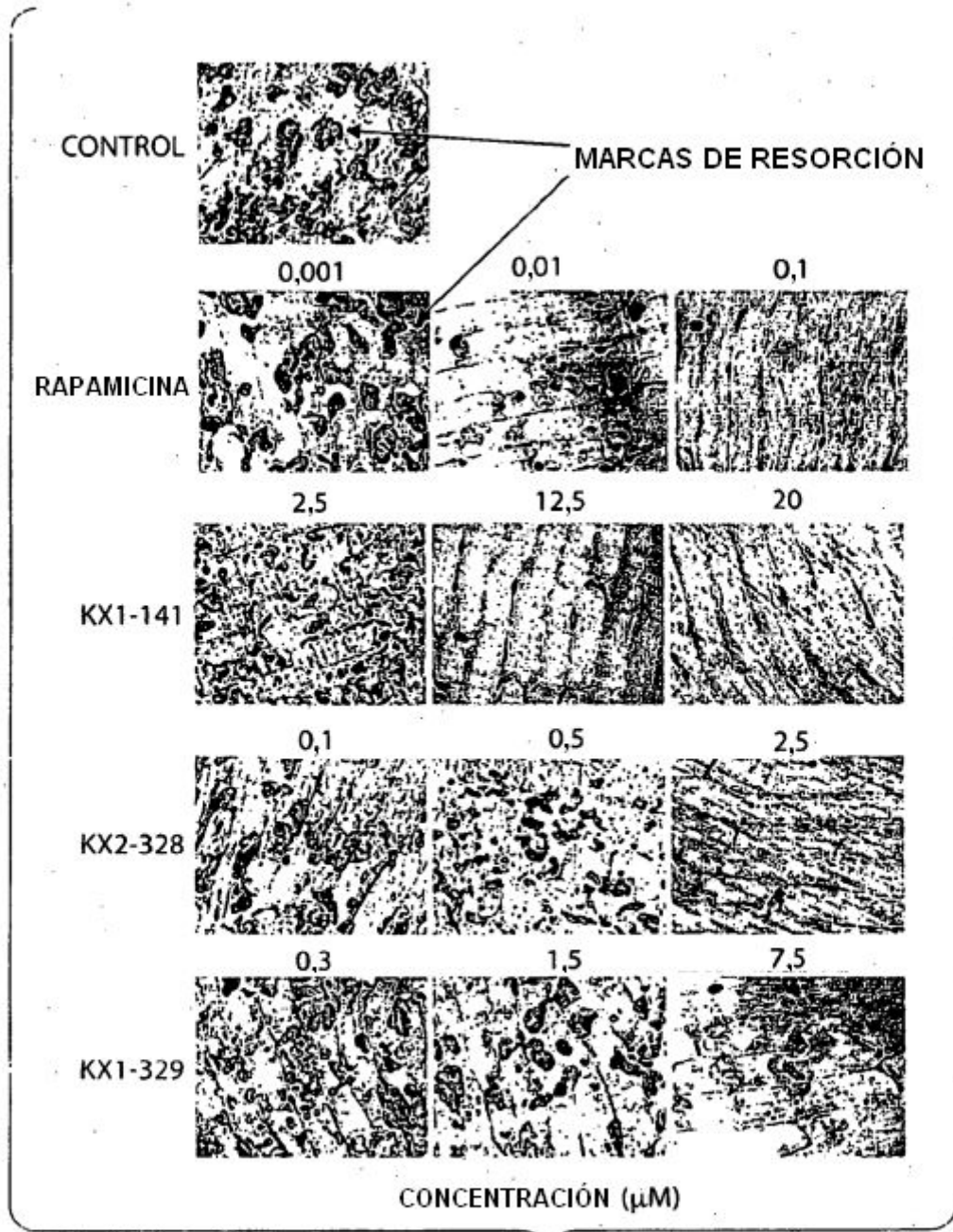


Fig.21B

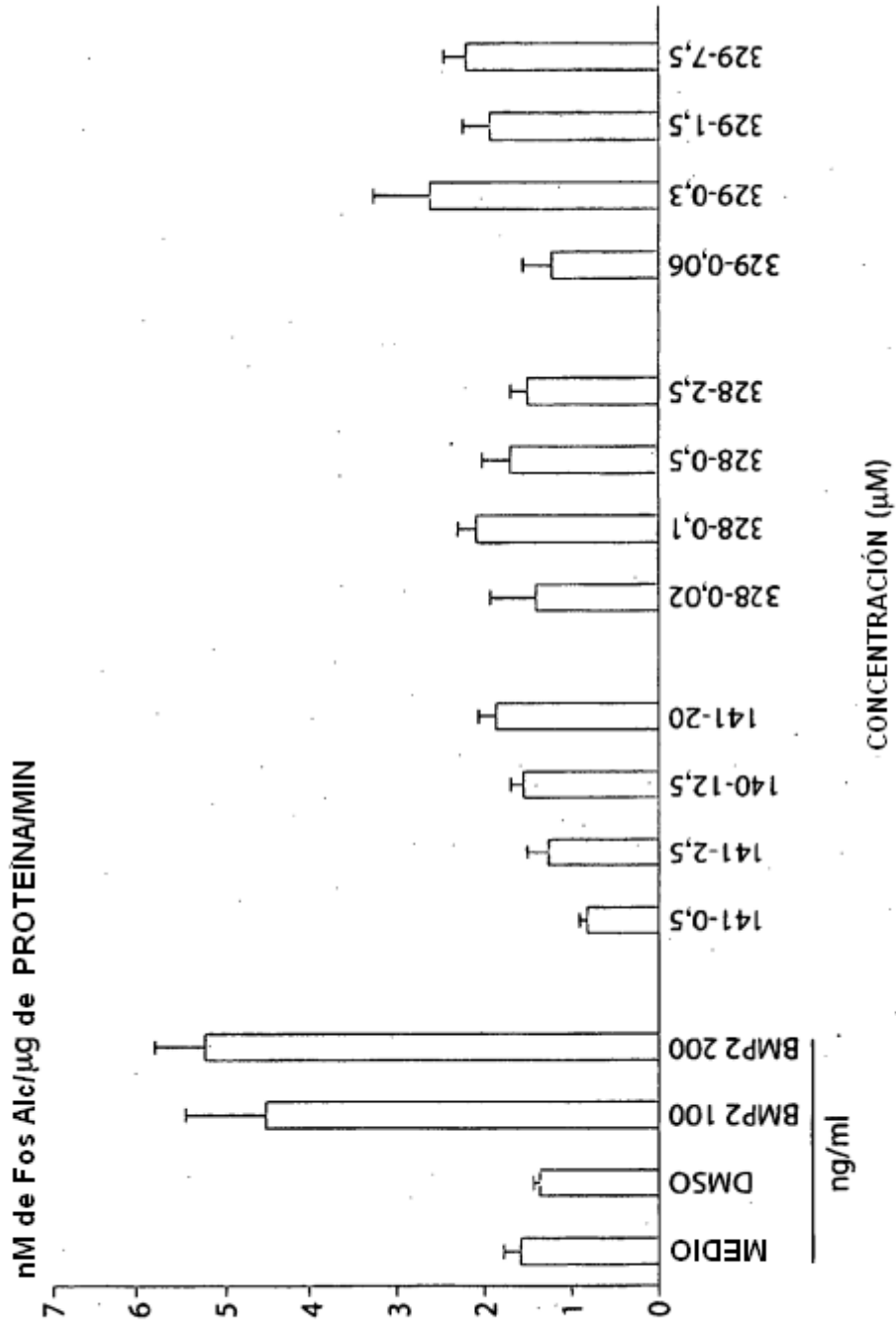


Fig. 22

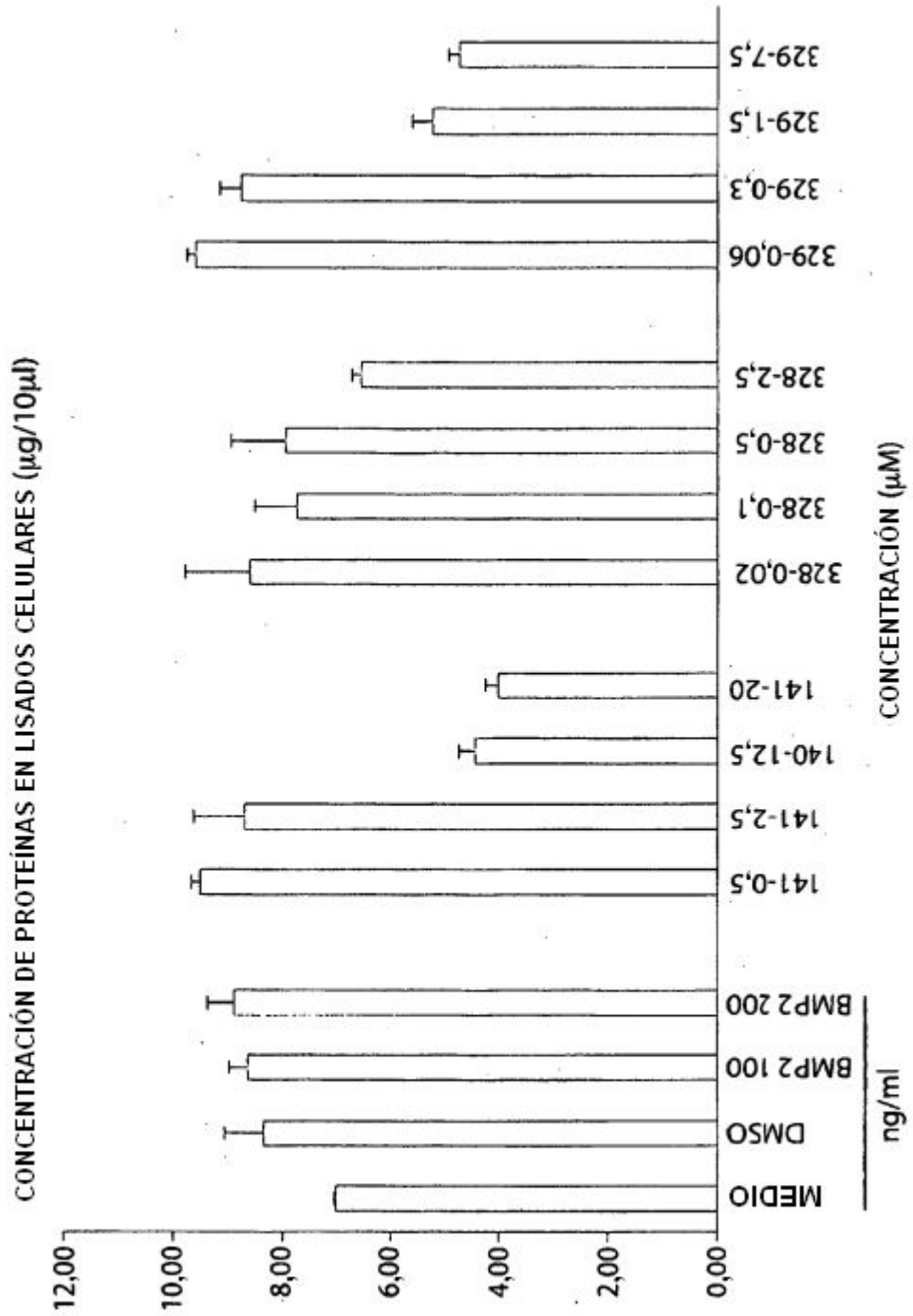


Fig. 23

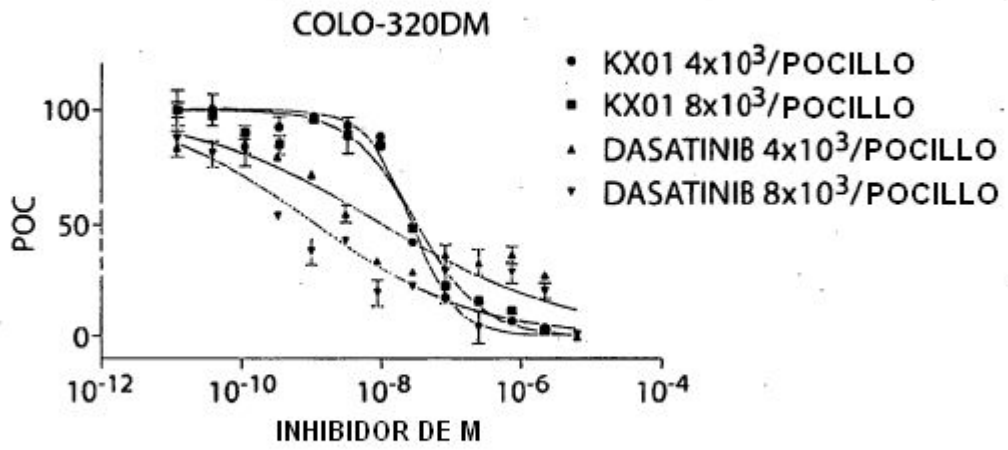


Fig. 24

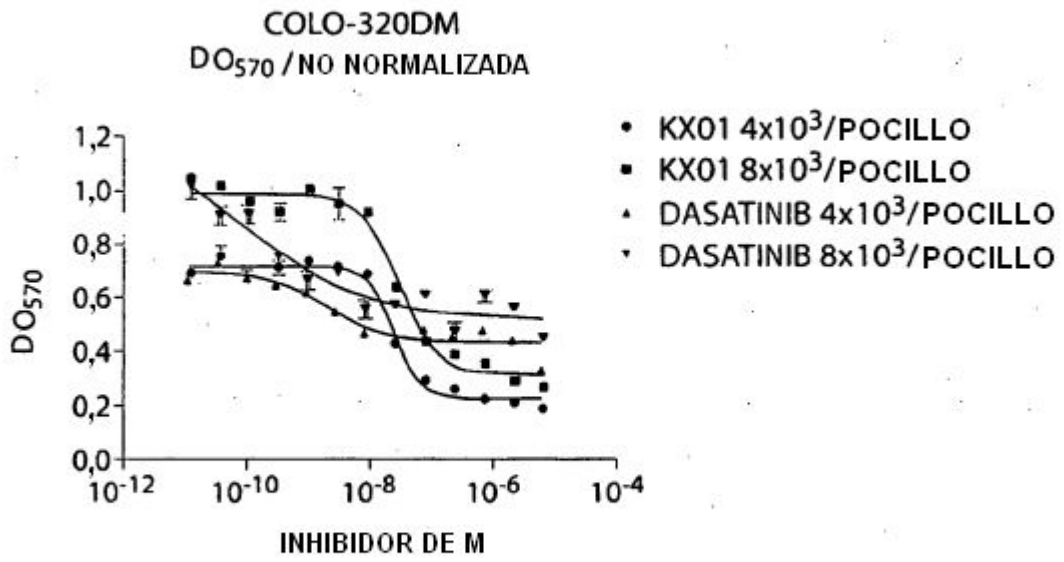


Fig. 25

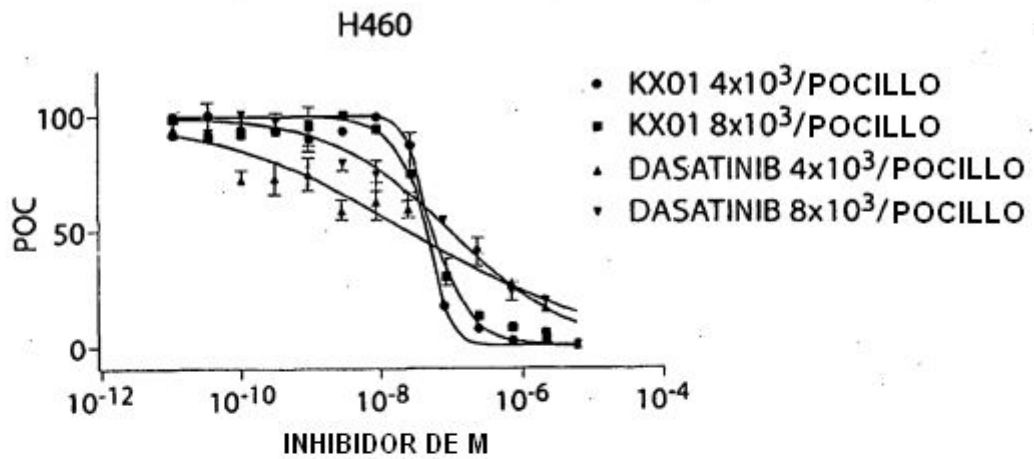


Fig. 26

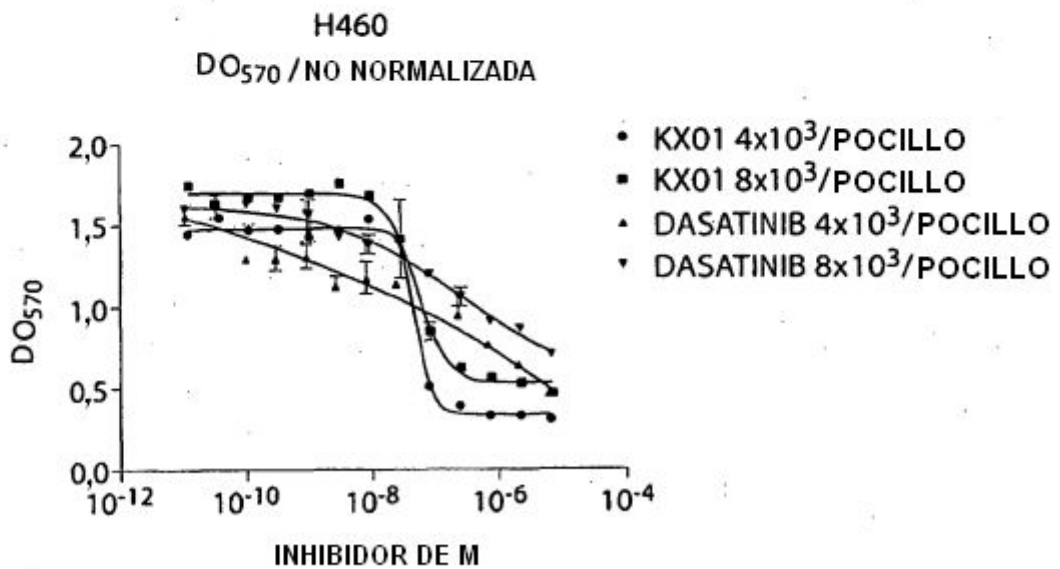


Fig. 27

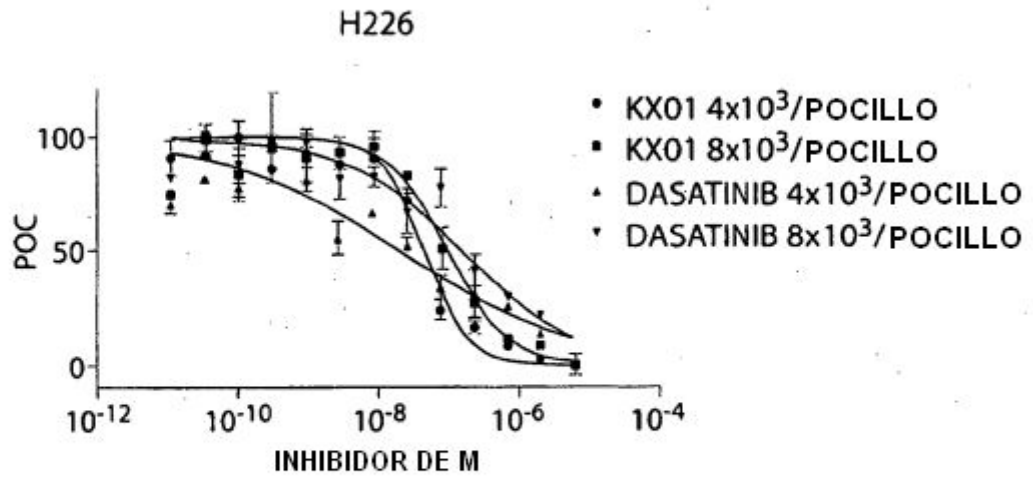


Fig. 28

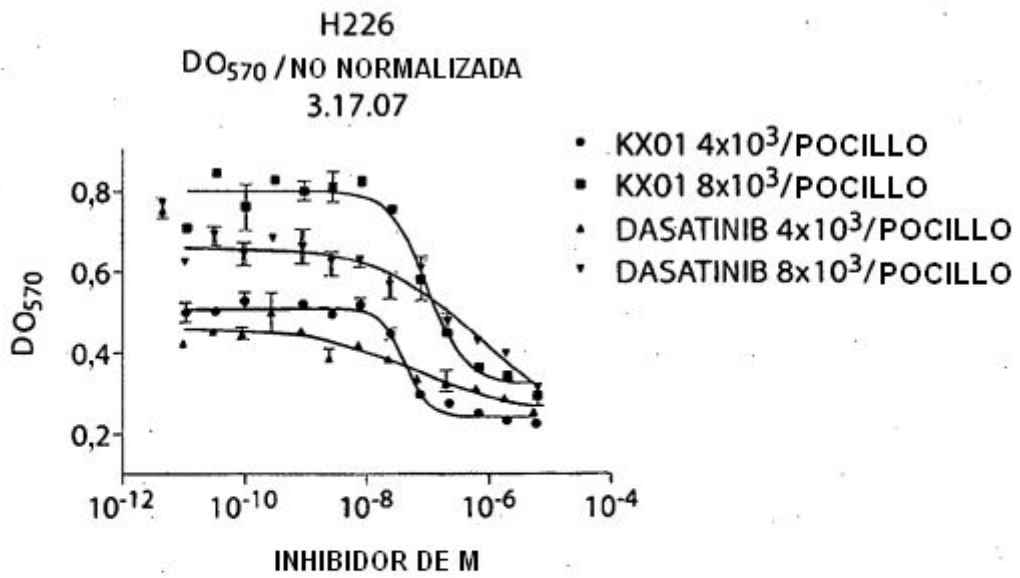


Fig. 29

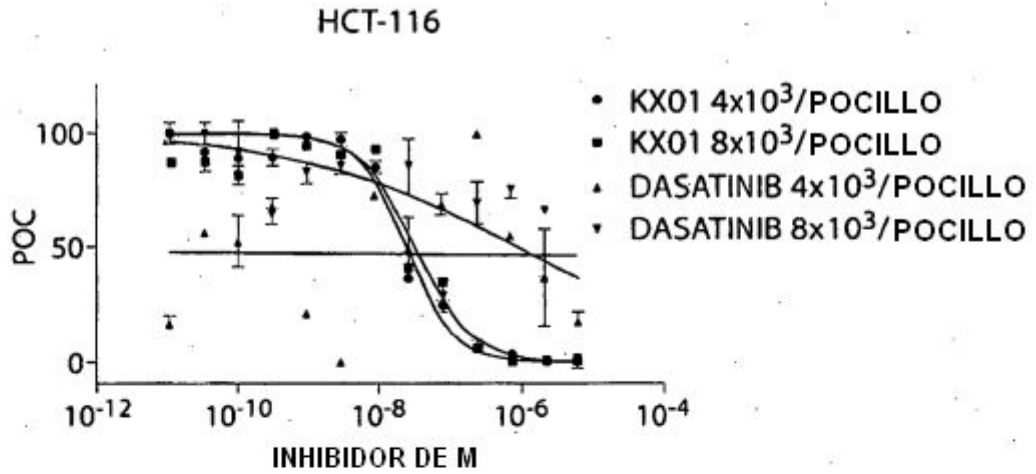


Fig. 30

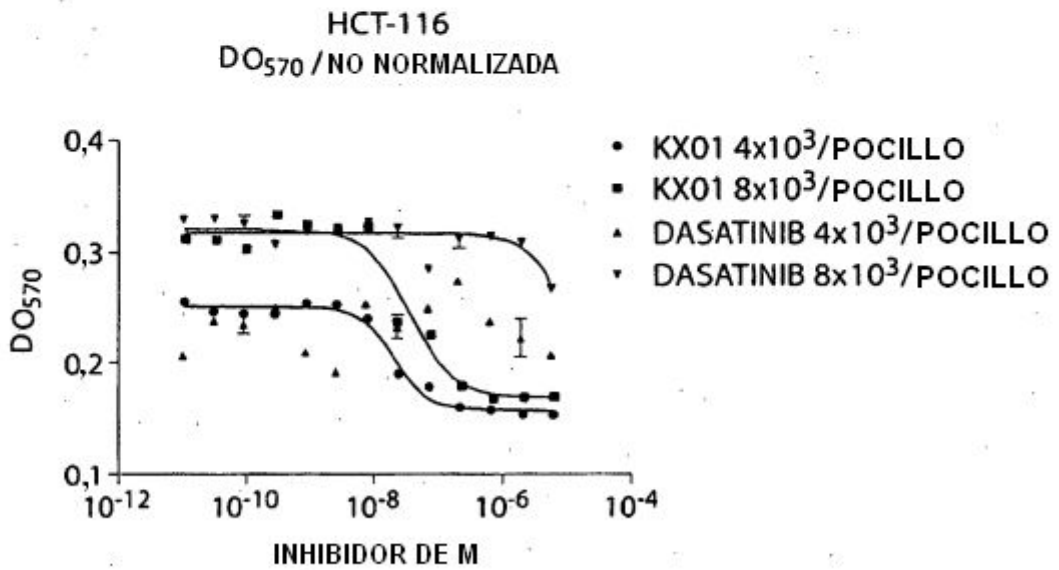


Fig. 31

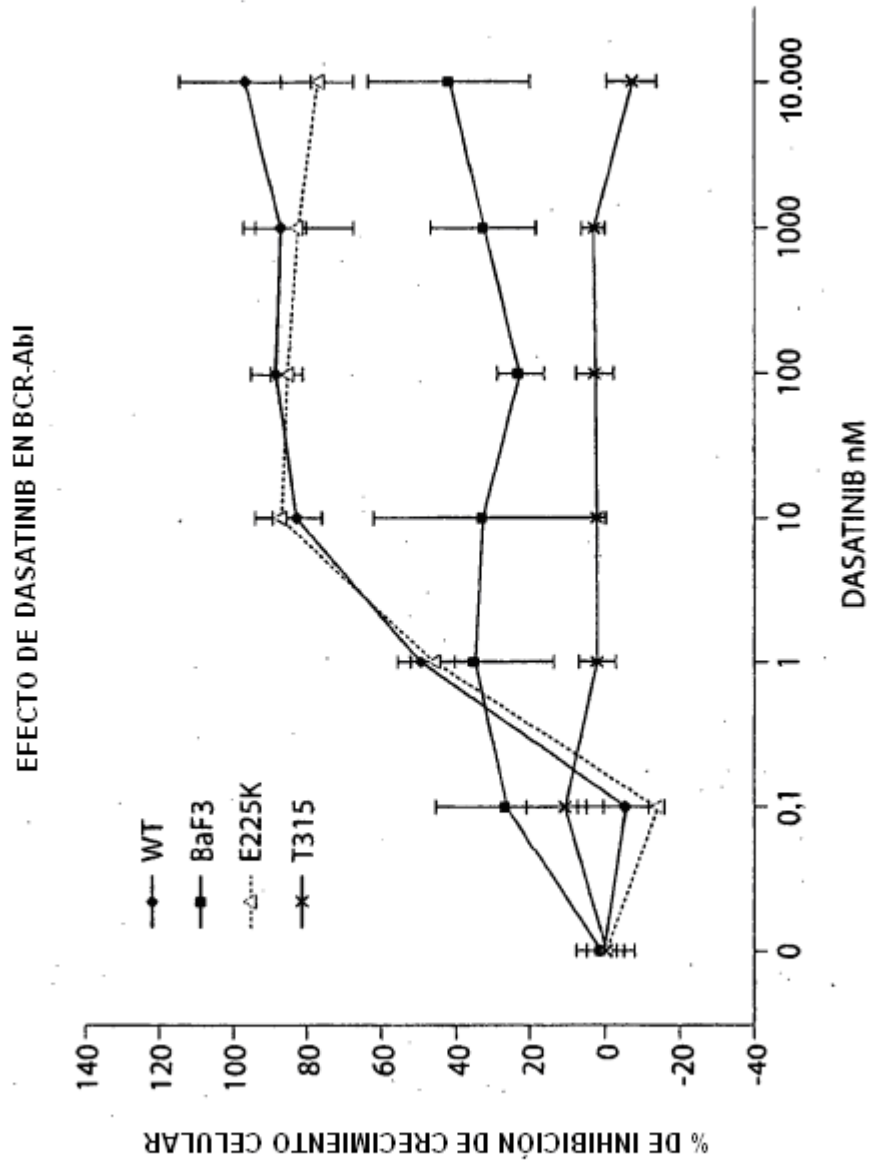


Fig. 32

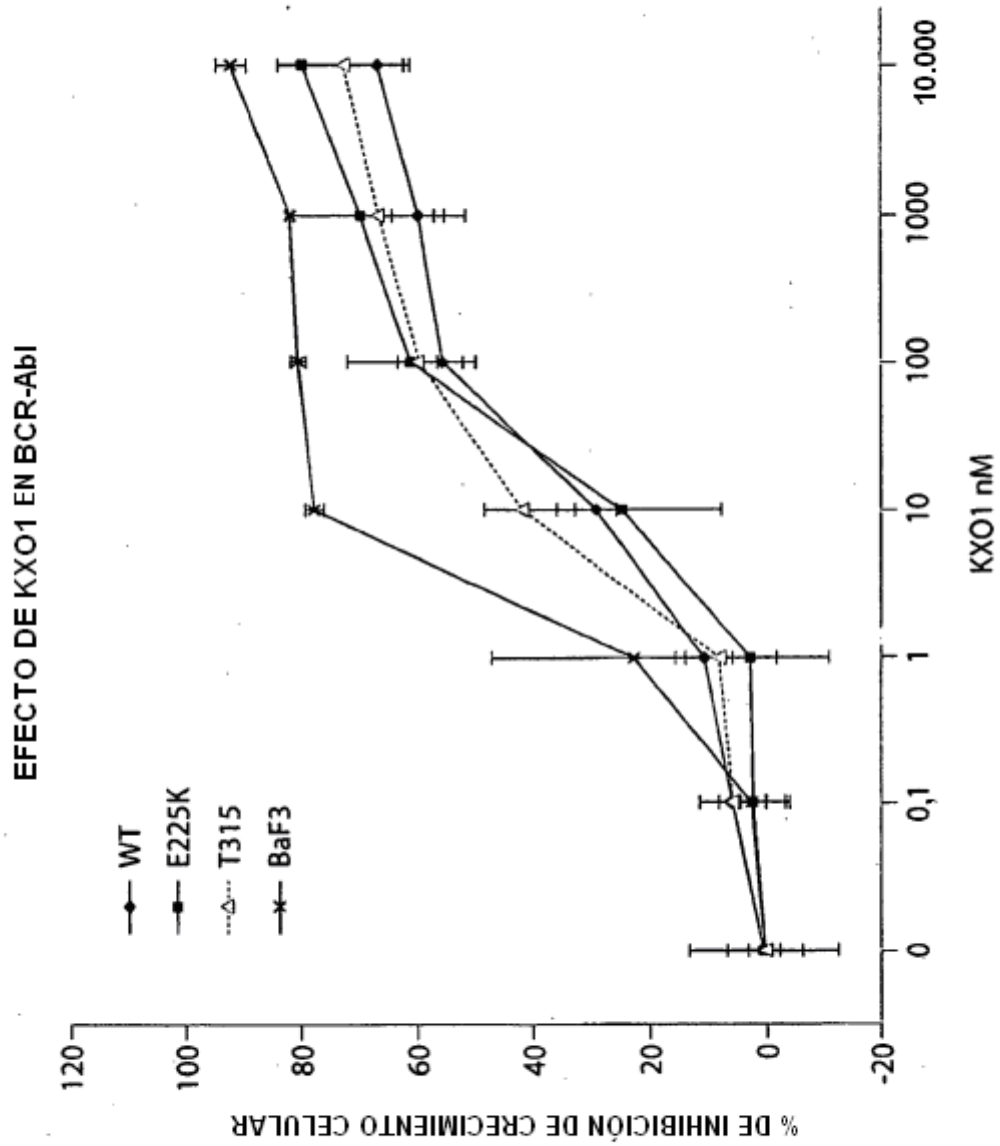


Fig. 33

DATOS DE MUESTRAS COMBINADAS

L3.6pl MUESTRAS COMBINADAS		GEMZAR KX2-391	
GEMZAR	KX2-391	%G	nM
nM	nm		
8	100	0,00	0,09
4	50	0,00	1,15
2	25	0,00	
1	12,5	0,00	
0,5	6,25	0,00	
0,25	3,12	10,02	
0,125	1,56	32,43	
0,0625	0,78	82,43	

#Ok #Ok
#Ok #Ok

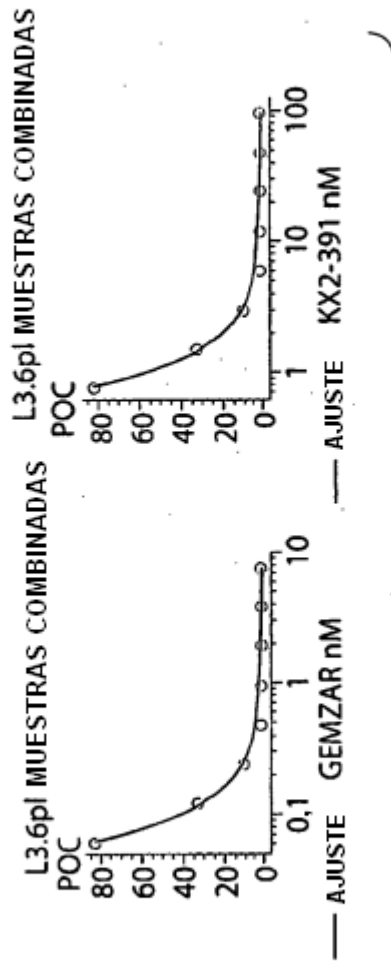


Fig. 34

DATOS DE MUESTRA

L3.6pl GEMZAR

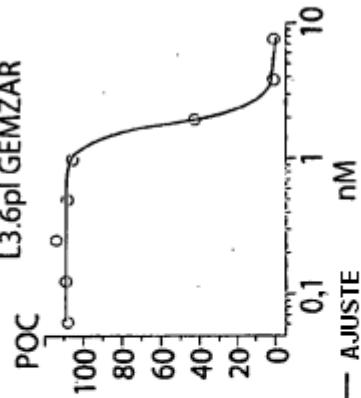
GEMZAR		IC50 nM
nM	%G	1,76
8	0,00	
4	0,00	
2	41,78	
1	104,67	
0,5	106,93	
0,25	112,63	
0,125	107,50	
0,0625	106,80	

L3.6pl KX2-391

KX2-391		IC50 nM
nM	%G	53,03
100	7,10	
50	54,21	
25	97,86	
12,5	101,70	
6,25	101,69	
3,12	96,96	
1,56	96,40	
0,78	99,89	

#Ok
#Ok

POC L3.6pl GEMZAR



#Ok
#Ok

POC L3.6pl KX2-391

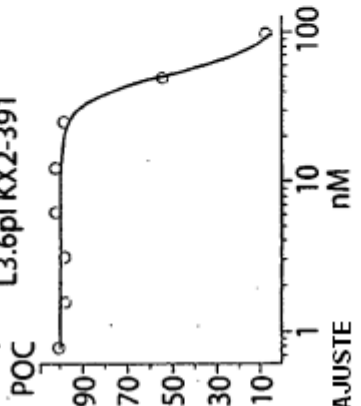


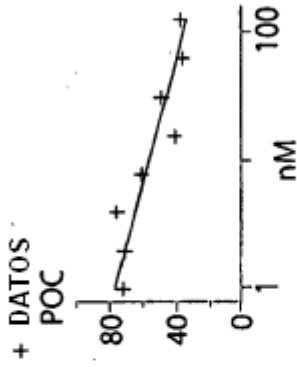
Fig. 35

HT-29 BMS354825

BMS354825		IC50 nM
nM	%G	20,47
128	36,77	
64	35,55	
32	49,09	
16	41,02	
8	60,86	
4	75,88	
2	70,91	
1	72,24	

#Ok
#Ok

HT-29 BMS354825



HT-29 KX2-391

KX2-391		IC50 nM
nM	%G	15,44
128	0,00	
64	0,00	
32	0,00	
16	34,65	
8	112,84	
4	184,40	
2	166,43	
1	141,32	

#Ok
#Ok

HT-29 KX2-391

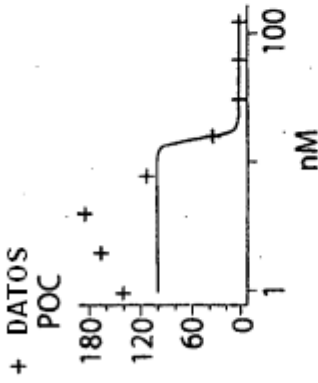


Fig. 36

SKOV-3 KX-391

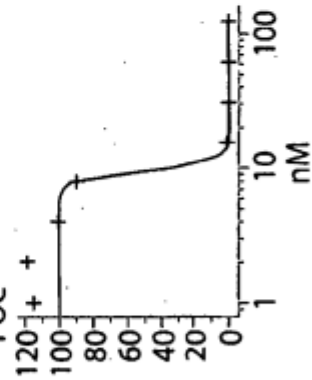
BMS354825		IC50 nM
nM	%G	3,24
128	0,49	
64	1,25	
32	8,22	
16	24,63	
8	41,91	
4	48,62	
2	50,65	
1	73,20	

SKOV-3 BMS354825

KX2-391		IC50 nM
nM	%G	9,75
128	0,00	
64	0,00	
32	0,00	
16	0,45	
8	89,79	
4	101,54	
2	118,56	
1	114,65	

#Ok
#Ok

SKOV-3 KX-391
+ DATOS POC



#Ok
#Ok

SKOV-3 BMS354825
+ DATOS POC

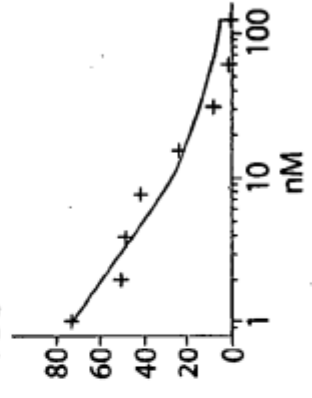


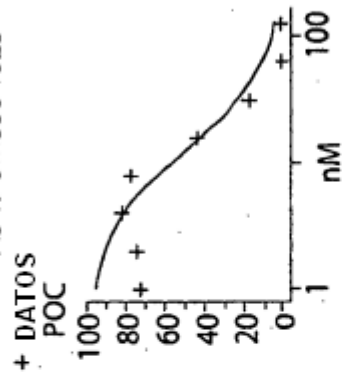
Fig. 37

A549 BMS354825

BMS354825		IC50 nM
nM	%G	12.47
128	0.00	
64	0.00	
32	17.977	
16	44.93	
8	77.82	
4	82.92	
2	74.99	
1	73.46	

#Ok
#Ok

A549 BMS354825



A549 KX2-391

KX2-391		IC50 nM
nM	%G	9.39
128	0.00	
64	0.00	
32	0.00	
16	0.00	
8	95.88	
4	106.28	
2	92.65	
1	117.54	

#Ok
#Ok

A549 KX2-391

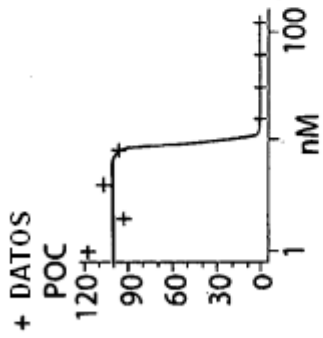


Fig. 38

K562 KX2-391		IC50 nM	
nM	%G	10,85	
128	0,00		
64	0,00		
32	0,00		
16	6,34		
8	89,18		
4	119,03		
2	96,18		
1	119,23		

K562 BMS354825		IC50 nM	
nM	%G	<1nM	
128	0,00		
64	0,00		
32	0,00		
16	0,00		
8	0,00		
4	0,00		
2	0,00		
1	0,00		

#Ok
#Ok

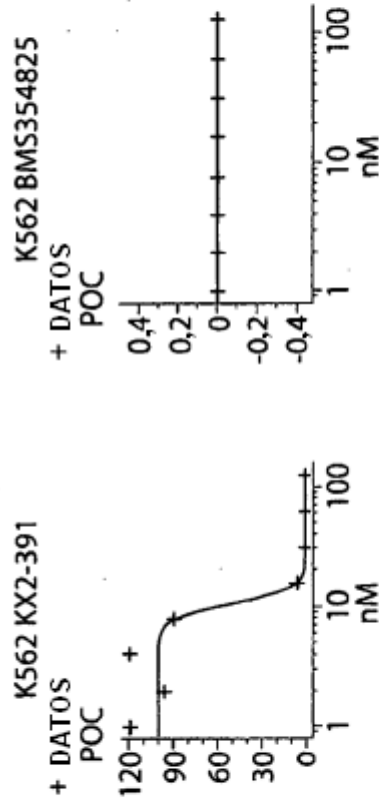


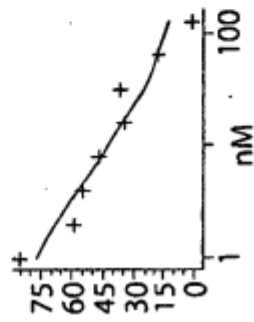
Fig. 39

MDA-MB-231 KX2-391			IC50 nM
KX2-391			19,83
nM	%G		
128	0,00		
64	0,00		
32	8,16		
16	74,47		
8	88,15		
4	81,50		
2	98,43		
1	111,44		

MDA-MB-231 BMS354825			IC50 nM
BMS354825			6,02
nM	%G		
128	0,00		
64	17,27		
32	36,38		
16	34,18		
8	46,40		
4	54,31		
2	58,88		
1	83,87		

#Ok
#Ok

MDA-MB+231 BMS354825
POC



#Ok
#Ok

MDA-MB+231 KX2-391
POC

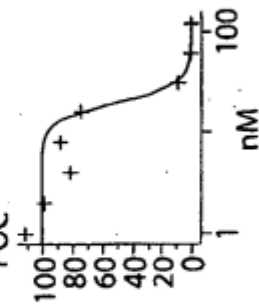


Fig. 40

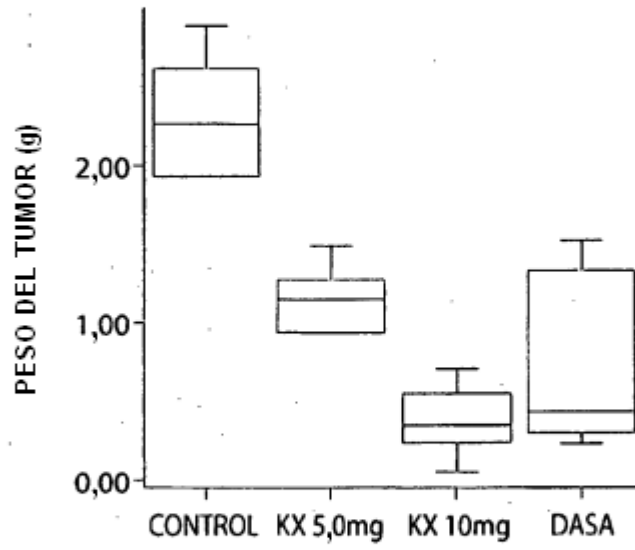


Fig. 41

RESULTADOS DE IDENTIFICACIÓN SISTEMÁTICA PARA EFICACIA ANTI-VHC Y CITOTOXICIDAD CELULAR

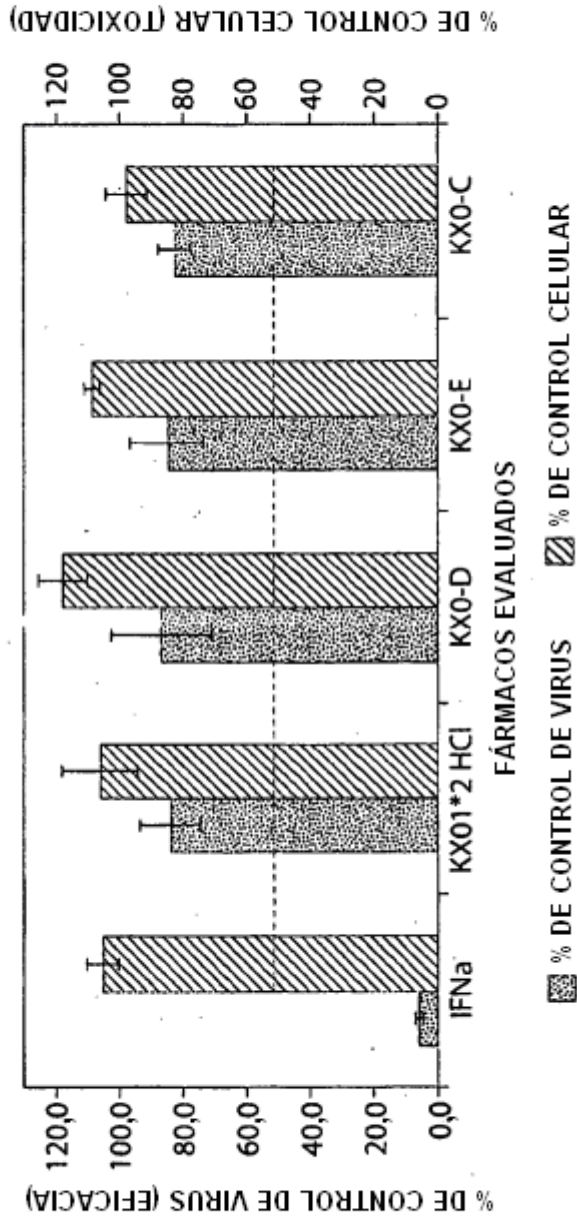


Fig. 42

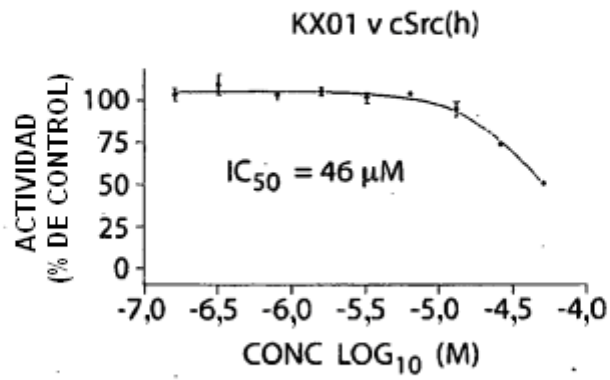


Fig. 43A

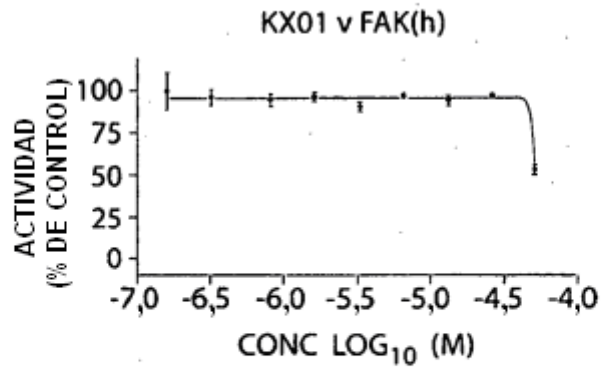


Fig. 43B

Autofosforilación de Src (Y416)
 La Inhibición se Correlaciona con las IC₅₀

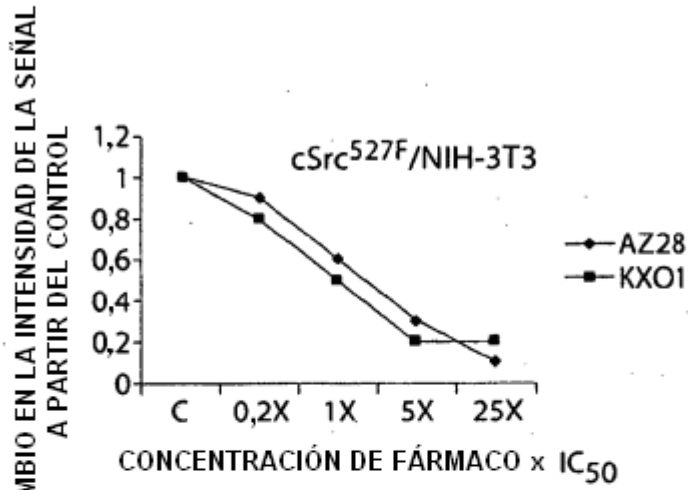


Fig. 44A

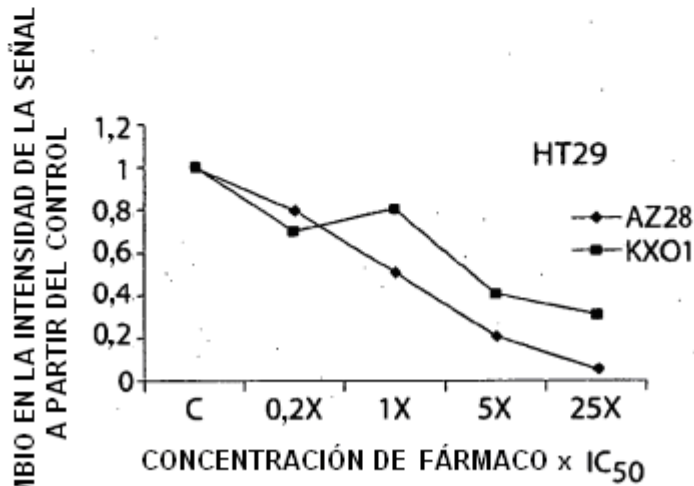


Fig. 44B

Transfosforilación de Src de Shc Y239/249
La Inhibición se Correlaciona con las IC₅₀

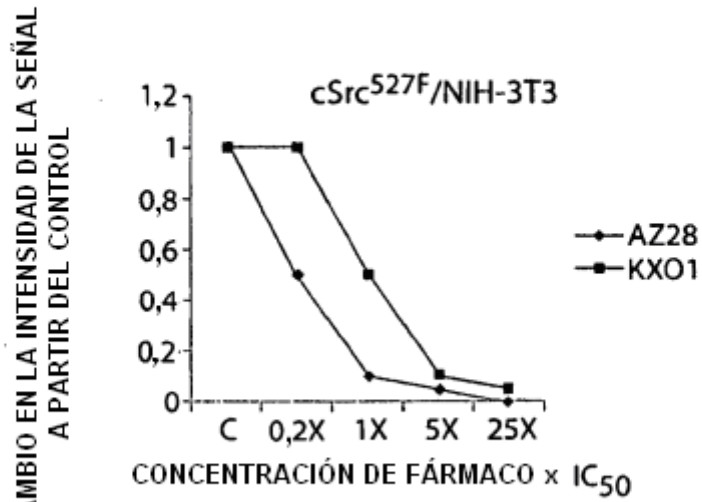


Fig. 44C

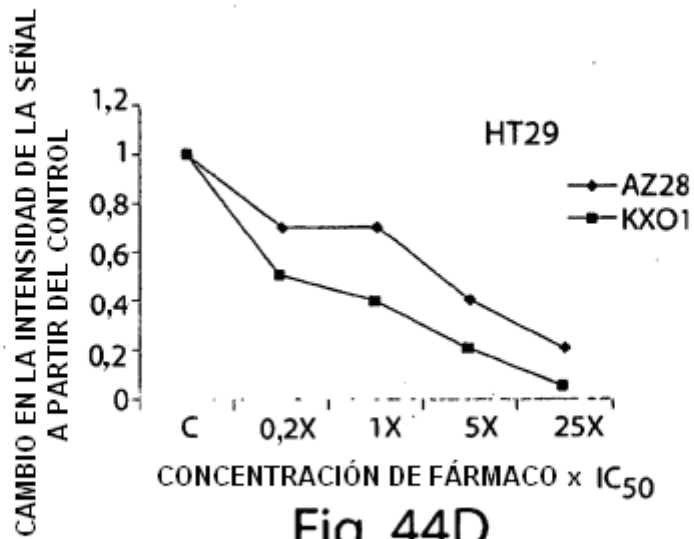


Fig. 44D

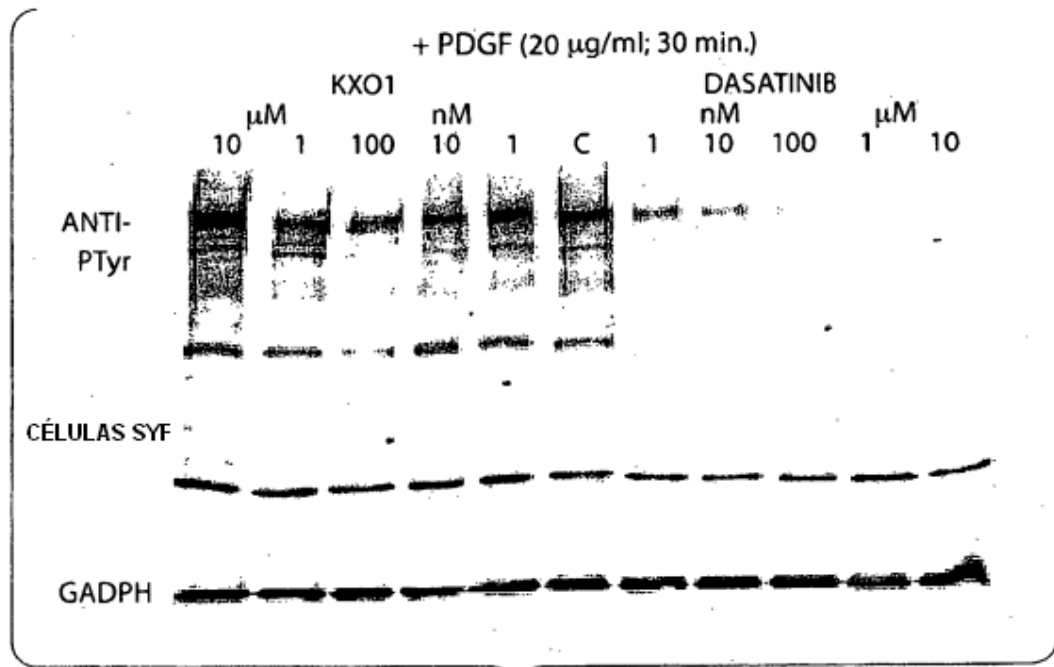
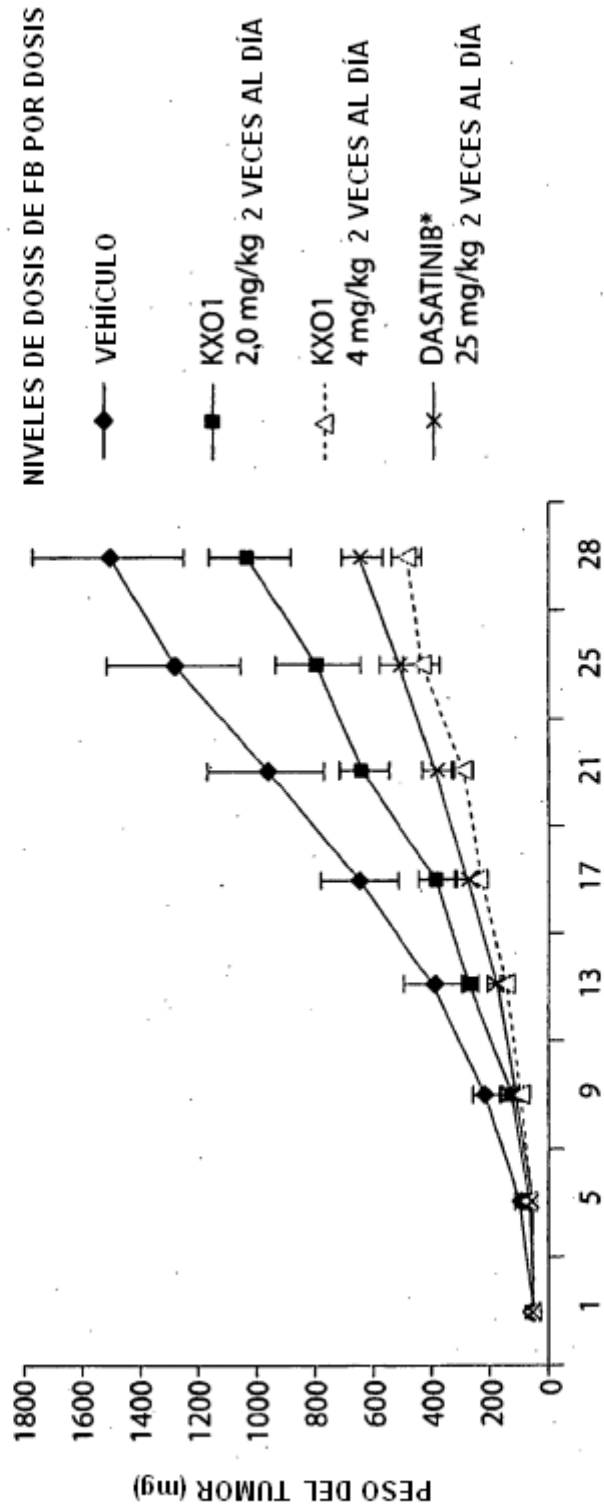


Fig. 45



* EN EL DÍA 5, LA DOSIS DE DASATINIB SE REDUJO A 15 mg/kg 2 VECES AL DÍA DEBIDO A LA PÉRDIDA DE PESO

Fig. 46

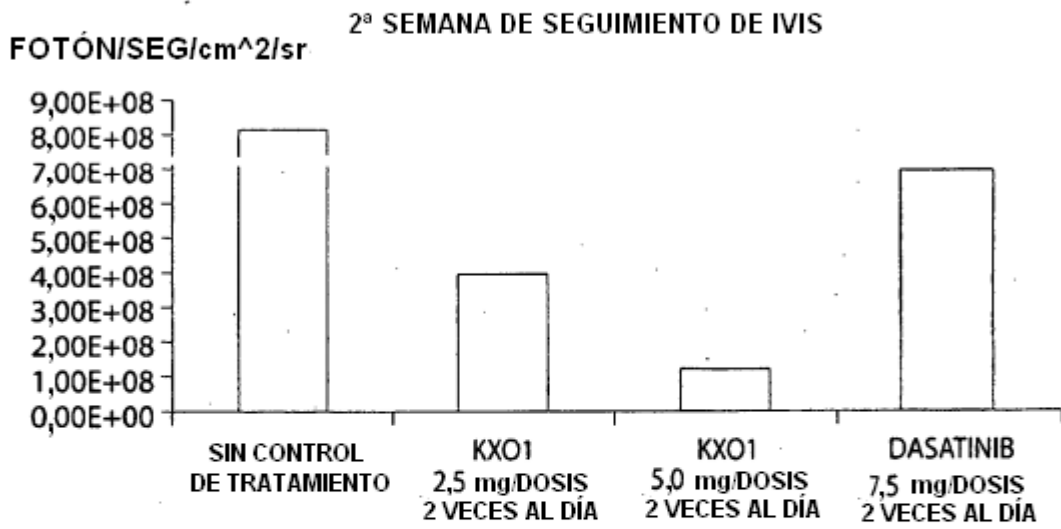


Fig. 47