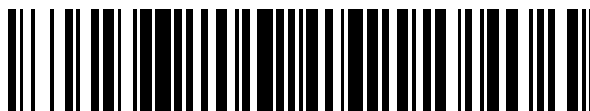


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 591 156**

51 Int. Cl.:

A61K 31/155 (2006.01)

C07D 213/76 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **08.12.2011 PCT/US2011/063945**

87 Fecha y número de publicación internacional: **14.06.2012 WO12078869**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.12.2011 E 11846398 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.06.2016 EP 2648710**

54 Título: **Inhibidores de F1F0-ATPasas de tipo piridonil guanidina y sus usos terapéuticos**

30 Prioridad:

08.12.2010 US 420934 P

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

25.11.2016

73 Titular/es:

**LYCERA CORPORATION (100.0%)
2800 Plymouth Rd., NCRC, Building 26
Ann Arbor, MI 48109, US**

72 Inventor/es:

**GLICK, GARY, D.;
HURD, ALEXANDER, R.;
MATTSON, MATTHEW, N.;
TAYLOR, CLARKE, B. y
VANHUIS, CHAD, A.**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 591 156 T3

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

DESCRIPCIÓN

Inhibidores de F_1F_0 -ATPasas de tipo piridonil guanidina y sus usos terapéuticos

Campo de la invención

5 La invención proporciona inhibidores de F_1F_0 -ATPasas (p. ej., F_1F_0 -ATPasas mitocondriales) y su uso terapéutico. En particular, la invención proporciona compuestos de tipo piridonil guanidina que inhiben F_1F_0 -ATPasa, y los compuestos de tipo piridonil guanidina para uso en terapia para tratar varias afecciones médicas.

Antecedentes

10 Los organismos multicelulares ejercen un control preciso sobre el número de células. Un equilibrio entre la proliferación celular y la muerte celular consigue esta homeostasis. La muerte celular tiene lugar en casi todos los tipos de células de animales vertebrados mediante necrosis o a través de una forma suicida de muerte celular, conocida como apoptosis. La apoptosis se desencadena mediante una variedad de señales extracelulares e intracelulares que implican un mecanismo común de muerte genéticamente programada.

15 Los organismos multicelulares usan la apoptosis para instruir a las células dañadas o innecesarias para que se destruyan a sí mismas por el bien del organismo. Por lo tanto, el control del proceso apoptótico es muy importante para el desarrollo normal, por ejemplo, el desarrollo fetal de los dedos de las manos y los pies requiere la eliminación controlada, mediante apoptosis, de los tejidos interconectores en exceso, así como también la requiere la formación de sinapsis neuronales en el cerebro. De forma similar, la apoptosis controlada es la responsable del desprendimiento del recubrimiento interno del útero (el endometrio) en el inicio de la menstruación. A la vez que la apoptosis desempeña un papel importante a la hora de dar forma a los tejidos y en el mantenimiento celular normal, también constituye un componente de la defensa primaria frente a células e invasores (p. ej., virus) que amenazan el bienestar del organismo.

20 No resulta sorprendente que muchas enfermedades estén asociadas con la desregulación de la muerte celular apoptótica. Los modelos experimentales han establecido una relación de causa-efecto entre la regulación apoptótica aberrante y la patogenicidad de varias enfermedades neoplásicas, autoinmunes y virales. Por ejemplo, en la respuesta inmune mediada por células, las células efectoras (p. ej., linfocitos T citotóxicos, "CTL") destruyen las células infectadas por virus mediante la inducción de la apoptosis en las células infectadas. Posteriormente, el organismo se basa en el proceso apoptótico para destruir las células efectoras una vez que estas ya no son necesarias. Normalmente los CTL evitan la autoinmunidad induciendo apoptosis entre ellos e incluso a sí mismos. Los defectos de este proceso se asocian con una variedad de enfermedades inmunes tales como el lupus eritematoso y la artritis reumatoide.

25 Los organismos multicelulares también usan la apoptosis con el fin de instruir a las células con ácidos nucleicos dañados (p. ej., ADN) para que se destruyan a sí mismas antes de volverse cancerosas. Algunos virus que provocan cáncer traspasan esta protección reprogramando a las células infectadas (transformadas) para que aborten el proceso apoptótico normal. Por ejemplo, varios virus del papiloma humano (VPH) se han implicado como causa del cáncer cervical mediante la supresión de la eliminación apoptótica de las células transformadas produciendo una proteína (E6) que inactiva el promotor de la apoptosis p53. De forma similar, el virus de Epstein-Barr (EBV), el agente causante de la mononucleosis y el linfoma de Burkitt, reprograma las células infectadas para que produzcan proteínas que evitan la eliminación apoptótica normal de las células aberrantes, permitiendo así que las células cancerosas proliferen y se diseminen a lo largo de todo el organismo.

30 Existen otros virus más que manipulan de forma destructiva la maquinaria apoptótica celular sin que resulte directamente en el desarrollo de un cáncer. Por ejemplo, se cree que la destrucción del sistema inmune en individuos infectados con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) progresa a través de linfocitos T $CD4^+$ infectados (aproximadamente 1 en 100 000) que instruyen a las células hermanas no infectadas para que experimenten apoptosis.

35 Algunos cánceres que surgen por medios no virales también han desarrollado mecanismos para escapar de la destrucción por apoptosis. Por ejemplo, las células de melanoma evitan la apoptosis inhibiendo la expresión del gen que codifica Apaf-1. Otras células cancerosas, especialmente las células del cáncer de colon y de pulmón, secretan altos niveles de moléculas señuelo solubles que inhiben el inicio de la eliminación mediada por CTL de las células aberrantes. La regulación defectuosa de la maquinaria apoptótica también se ha visto implicado en varias afecciones degenerativas y enfermedades vasculares.

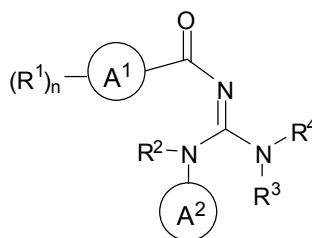
40 La regulación controlada del proceso apoptótico y su maquinaria celular es importante para la supervivencia de los organismos multicelulares. Típicamente, los cambios bioquímicos que ocurren en una célula instruida para experimentar apoptosis ocurren siguiendo un proceso ordenado. Sin embargo, como se ha mostrado anteriormente, la regulación defectuosa de la apoptosis puede causar efectos perjudiciales graves en el organismo.

55 Existe la necesidad de composiciones y métodos mejorados para regular los procesos apoptóticos en sujetos que padecen enfermedades y afecciones caracterizadas por la regulación defectuosa de estos procesos (por ejemplo,

infecciones virales, trastornos autoinmunes hiperproliferativos, afecciones inflamatorias crónicas, y cánceres). La presente invención aborda esta necesidad y proporciona otras ventajas relacionadas.

Resumen

- 5 La invención proporciona compuestos de tipo piridonil guanidina que inhiben F_1F_0 -ATPasa (p. ej., F_1F_0 -ATPasa mitocondrial), composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos de tipo piridonil guanidina y dichos compuestos y composiciones farmacéuticas para uso en el tratamiento de varias afecciones médicas. De acuerdo con esto, un aspecto de la invención proporciona una familia de compuestos representados por la Fórmula I:



(I)

- 10 como se describe en la reivindicación 1. Los compuestos anteriores pueden estar presentes en una composición farmacéutica que comprende un compuesto descrito en la presente memoria memoria y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

También se describe el tratamiento de un sujeto que padece un trastorno médico. El método descrito comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de uno o más compuestos de tipo piridonil guanidina descritos en la presente memoria memoria, p. ej., un compuesto de Fórmula I, con el fin de mejorar un síntoma del trastorno. Se puede tratar un gran número de trastornos usando los compuestos de tipo piridonil guanidina descritos en la presente memoria memoria. Por ejemplo, los compuestos descritos en la presente memoria memoria se pueden usar para tratar un trastorno inmune o un trastorno inflamatorio, tal como artritis reumatoide, psoriasis, enfermedad de injerto contra huésped crónica, enfermedad de injerto contra huésped aguda, enfermedad de Crohn, enfermedad intestinal inflamatoria, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico, celiaquía, púrpura trombótica trombocitopénica idiopática, miastenia grave, síndrome de Sjogren, escleroderma, colitis ulcerosa, asma, hiperplasia epidérmica, y otros trastornos médicos que se describen en la presente memoria memoria. Los compuestos descritos en la presente memoria memoria también se pueden usar para tratar una enfermedad cardiovascular, mieloma, linfoma, cáncer, o infección bacteriana.

- 25 También se describe un método para inhibir una F_1F_0 -ATPasa, por ejemplo, una F_1F_0 -ATPasa mitocondrial. El método comprende exponer la F_1F_0 -ATPasa a un compuesto descrito en la presente memoria memoria, tal como un compuesto de Fórmula I, para inhibir dicha F_1F_0 -ATPasa.

Descripción detallada de la invención

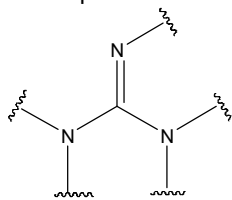
- 30 La invención proporciona compuestos de tipo piridonil guanidina que inhiben F_1F_0 -ATPasa (p. ej., F_1F_0 -ATPasa mitocondrial), composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos de tipo piridonil guanidina, y métodos para usar los compuestos de tipo piridonil guanidina para uso en terapia y composiciones farmacéuticas.

Las composiciones ejemplares de la presente invención se describen más detalladamente en las siguientes secciones: I. Moduladores de la actividad F_1F_0 -ATPasa; II. Compuestos de tipo piridonil guanidina; III. Aplicaciones terapéuticas de los compuestos de tipo piridonil guanidina, y IV. Composiciones farmacéuticas, formulaciones y rutas de administración ejemplares y consideraciones sobre la dosificación. Los aspectos de la invención descritos en una sección particular no se deben limitar a ninguna sección particular.

La práctica de la presente invención emplea, a no ser que se indique otra cosa, técnicas convencionales de química orgánica, farmacología, biología molecular (incluidas las técnicas recombinantes), biología celular, bioquímica, e inmunología, que pertenecen a las competencias de la técnica. Tales técnicas se explican completamente en la bibliografía, tal como "Comprehensive Organic Synthesis" (B.M. Trost e I. Fleming, eds., 1991-1992); "Molecular cloning: a laboratory manual" Segunda edición (Sambrook *et al.*, 1989); "Oligonucleotide synthesis" (M.J. Gait, ed., 1984); "Animal cell culture" (R.I. Freshney, ed., 1987); la serie "Methods in enzymology" (Academic Press, Inc.); "Handbook of experimental immunology" (D.M. Weir y C.C. Blackwell, eds.); "Gene transfer vectors for mammalian cells" (J.M. Miller y M.P. Calos, eds., 1987); "Current protocols in molecular biology" (F.M. Ausubel *et al.*, eds., 1987, y las actualizaciones periódicas); "PCR: the polymerase chain reaction" (Mullis *et al.*, eds., 1994); y "Current protocols in immunology" (J.E. Coligan *et al.*, eds., 1991), cada uno de los cuales se incorpora en la presente memoria por referencia en su totalidad.

Para facilitar la comprensión de la presente invención, a continuación se define una serie de términos y expresiones.

Tal y como se usa en la presente memoria, el término "guanidina" se refiere a un compuesto que tiene la siguiente



estructura central: , incluyendo las formas de sal farmacéuticamente aceptables.

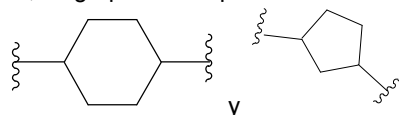
5 El término "alquilo" se refiere a un hidrocarburo saturado lineal o ramificado, tal como un grupo lineal o ramificado de 1-12, 1-10 ó 1-6 átomos de carbono, referido en la presente memoria como alquilo C₁-C₁₂, alquilo C₁-C₁₀ y alquilo C₁-C₆, respectivamente. Los grupos alquilo ejemplares incluyen, pero no están limitados a, metilo, etilo, propilo, isopropilo, 2-metil-1-propilo, 2-metil-2-propilo, 2-metil-1-butilo, 3-metil-1-butilo, 2-metil-3-butilo, 2,2-dimetil-1-propilo, 2-metil-1-pentilo, 3-metil-1-pentilo, 4-metil-1-pentilo, 2-metil-2-pentilo, 3-metil-2-pentilo, 4-metil-2-pentilo, 2,2-dimetil-1-butilo, 3,3-dimetil-1-butilo, 2-etil-1-butilo, butilo, isobutilo, t-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo, heptilo, octilo, etc.

10 El término "haloalquilo" se refiere a un grupo alquilo que está sustituido con al menos un halógeno. Por ejemplo, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -CH₂CF₃, -CF₂CF₃ y similares.

El término "hidroxialquilo" se refiere a un grupo alquilo que está sustituido con un grupo hidroxilo.

15 El término "cicloalquilo" se refiere a un grupo hidrocarbonado monovalente saturado cíclico, bicíclico o cíclico con un puente (p. ej., adamantilo) de 3-12, 3-8, 4-8 ó 4-6 carbonos, referido en la presente memoria, p. ej., como "cicloalquilo C₄₋₈", derivado de un cicloalcano. Los grupos cicloalquilo ejemplares incluyen ciclohexilo, ciclopentilo, ciclobutilo, y ciclopropilo.

20 El término "cicloalquileno" se refiere a un grupo hidrocarbonado divalente (es decir, diradicalario) saturado cíclico, bicíclico o cíclico con un puente (p. ej., adamantilo) de 3-12, 3-8, 4-8 ó 4-6 carbonos, referido en la presente memoria, p. ej., como "cicloalquileno C₄₋₈", derivado de un cicloalcano. A no ser que se especifique otra cosa, el cicloalquileno puede estar sustituido en una o más posiciones del anillo, por ejemplo, con halógeno, azida, alquilo, aralquilo, alqueno, alquinilo, cicloalquilo, hidroxilo, alcoxilo, amino, nitro, sulfhidrilo, imino, amido, ácido carboxílico, -C(O)alquilo, -CO₂alquilo, carbonilo, carboxilo, alquiltio, sulfonilo, sulfonamido, sulfonamida, cetona, aldehído, éster, heterociclilo, arilo, heteroarilo, -CF₃, -CN, o similares. En determinadas realizaciones, el grupo cicloalquileno está sustituido con 1, 2, ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, alcoxilo y amino. En determinadas realizaciones diferentes, el grupo cicloalquileno no está sustituido, es



decir, es insustituido. Los grupos cicloalquileno ejemplares incluyen

El término "aralquilo" se refiere a un grupo alquilo sustituido con un grupo arilo.

El término "heteroaralquilo" se refiere a un grupo alquilo sustituido con un grupo heteroarilo.

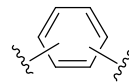
30 El término "alquenilo" se refiere a un hidrocarburo insaturado lineal o ramificado que tiene al menos un doble enlace carbono-carbono, tal como un grupo lineal o ramificado de 2-12, 2-10, ó 2-6 átomos de carbono, referido en la presente memoria como alquenilo C₂-C₁₂, alquenilo C₂-C₁₀ y alquenilo C₂-C₆, respectivamente. Los grupos alquenilo ejemplares incluyen, pero no están limitados a, vinilo, alilo, butenilo, pentenilo, hexenilo, butadienilo, pentadienilo, hexadienilo, 2-etilhexenilo, 2-propil-2-butenilo, 4-(2-metil-3-butenilo)pentenilo, etc.

35 El término "alquinilo", tal y como se usa en la presente memoria, se refiere a un hidrocarburo insaturado lineal o ramificado que tiene al menos un triple enlace carbono-carbono, tal como un grupo lineal o ramificado de 2-12, 2-8, ó 2-6 átomos de carbono, referido en la presente memoria como alquinilo C₂-C₁₂, alquinilo C₂-C₈ y alquinilo C₂-C₆, respectivamente. Los grupos alquinilo ejemplares incluyen, pero no están limitados a, etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo, hexinilo, metilpropinilo, 4-metil-1-butinilo, 4-propil-2-pentinilo, y 4-butil-2-hexinilo, etc.

40 El término "arilo" está reconocido en la técnica y se refiere a un grupo aromático carbocíclico. Los grupos arilo representativos incluyen fenilo, naftilo, antraceno y similares. A no ser que se especifique otra cosa, el anillo aromático puede estar sustituido en una o más posiciones del anillo, por ejemplo, con halógeno, azida, alquilo, aralquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, hidroxilo, alcoxilo, amino, nitro, sulfhidrilo, imino, amido, ácido carboxílico, -C(O)alquilo, -CO₂alquilo, carbonilo, carboxilo, alquiltio, sulfonilo, sulfonamido, sulfonamida, cetona, aldehído, éster, heterociclilo, heteroarilo, -CF₃, -CN, o similares. El término "arilo" también incluye sistemas de anillos policíclicos que tienen dos o más anillos carbocíclicos en los que hay dos o más carbonos comunes en dos anillos adyacentes (los anillos son "anillos fusionados"), donde al menos uno de los anillos es aromático, y el o los otros anillos pueden ser, por ejemplo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquinilo y/o arilo. El término "haloarilo" se refiere a un grupo arilo que está sustituido con al menos un halógeno. En determinadas realizaciones, el grupo aromático no está sustituido, es

decir, es insustituido.

El término "fenileno" se refiere a un radical multivalente (p. ej. un radical divalente o trivalente) del benceno. A modo

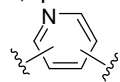


ilustrativo, un radical de valencia divalente del benceno se ilustra con la fórmula

5 Los términos "heterociclilo" o "grupo heterocíclico" están reconocidos en la técnica y se refieren a estructuras de anillo saturadas, parcialmente insaturadas, o aromáticas de 3 a 10 miembros, de forma alternativa de anillos de 3 a 7 miembros, cuyas estructuras de anillo incluyen uno a cuatro heteroátomos, tales como nitrógeno, oxígeno y azufre. Los heterociclos también pueden ser sistemas de anillos monocíclicos, bicíclicos u otros sistemas multicíclicos. Un heterociclo puede estar fusionado con uno o más anillos arilo, parcialmente insaturados, o saturados. Los grupos heterociclilo incluyen, por ejemplo, biotinilo, cromenilo, dihidrofurilo, dihidroindolilo, dihidropiranilo, dihidrotienilo, 10 ditiazolilo, homopiperidinilo, imidazolidinilo, isoquinolilo, isotiazolidinilo, isoxazolidinilo, morfolinilo, oxolanilo, oxazolidinilo, fenoxantenilo, piperazinilo, piperidinilo, piranilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, piridilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, pirrolidin-2-onilo, pirrolinilo, tetrahydrofurilo, tetrahydroisoquinolilo, tetrahidropiranilo, tetrahydroquinolilo, tiazolidinilo, tiolanilo, tiomorfolinilo, tiopiranilo, xantenilo, lactonas, lactamas tales como azetidionas y pirrolidinonas, sultamas, sultonas y similares. A no ser que se especifique otra cosa, el anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido en 15 una o más posiciones con sustituyentes tales como alcanilo, alcoxi, alquilo, alquenilo, alquinilo, amido, amidino, amino, arilo, arilalquilo, azido, carbamato, carbonato, carboxi, ciano, cicloalquilo, éster, éter, formilo, halógeno, haloalquilo, heteroarilo, heterociclilo, hidroxilo, imino, cetona, nitro, fosfato, fosfinato, sulfato, sulfuro, sulfonamido, sulfonilo y tiocarbonilo. En determinadas realizaciones, el grupo heterociclilo no está sustituido, es decir, es insustituido.

20 El término "heteroarilo" está reconocido en la técnica y se refiere a grupos aromáticos que incluyen al menos un heteroátomo en el anillo. En determinados casos, un grupo heteroarilo contiene 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos en el anillo. Los ejemplos representativos de grupos heteroarilo incluyen pirrolilo, furanilo, tiofenilo, imidazolilo, oxazolilo, tiazolilo, triazolilo, pirazolilo, piridinilo, pirazinilo, piridazinilo, pirimidinilo, y similares. A no ser que se especifique otra cosa, el anillo heteroarilo puede estar sustituido en una o más posiciones del anillo, por ejemplo, con halógeno, azida, alquilo, 25 aralquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, hidroxilo, alcoxilo, amino, nitro, sulfhidrilo, imino, amido, ácido carboxílico, -C(O)alquilo, -CO₂alquilo, carbonilo, carboxilo, alquiltio, sulfonilo, sulfonamido, sulfonamida, cetona, aldehído, éster, heterociclilo, arilo, -CF₃, -CN, o similares. El término "heteroarilo" también incluye sistemas de anillos policíclicos que tienen dos o más anillos en los que hay dos o más carbonos comunes en dos anillos adyacentes (los anillos son "anillos fusionados"), donde al menos uno de los anillos es heteroaromático, y el o los otros anillos pueden ser, por 30 ejemplo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquinilo, y/o arilo.

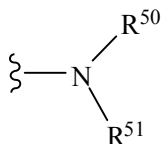
El término "heteroarileno" se refiere a un grupo aromático multivalente (p. ej., divalente o trivalente) que comprende al menos un heteroátomo en el anillo. Un "heteroarileno" ejemplar es el piridinileno, que es un radical multivalente de la



piridina. Por ejemplo, un radical divalente de la piridina se ilustra con la fórmula

35 Los términos orto, meta y para están reconocidos en la técnica y se refieren a bencenos disustituidos en 1,2, 1,3 y 1,4, respectivamente. Por ejemplo, los nombres 1,2-dimetilbenceno y orto-dimetilbenceno son sinónimos.

Los términos "amina" y "amino" están reconocidos en la técnica y se refieren a aminas tanto no sustituidas como sustituidas, p. ej., un resto que se puede representar con la fórmula general:



40 donde R⁵⁰ y R⁵¹ representan cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, alquenilo o -(CH₂)_m-R⁶¹; o R⁵⁰ y R⁵¹, tomados conjuntamente con el átomo de N al cual están unidos, completan un heterociclo que tiene de 4 a 8 átomos en la estructura del anillo; donde R⁶¹ es arilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, un heterociclo o un policiclo; y m es cero o un número entero en el intervalo de 1 a 8. En determinadas realizaciones, R⁵⁰ y R⁵¹ representan cada uno independientemente hidrógeno o alquilo.

45 Los términos "alcoxilo" o "alcoxi" están reconocidos en la técnica y se refieren a un grupo alquilo, como se ha definido anteriormente, que tiene un radical oxígeno unido a él. Los grupos alcoxilo representativos incluyen metoxi, etoxi, propiloxi, *tert*-butoxi y similares. Un "éter" es dos hidrocarburos unidos covalentemente mediante un oxígeno. e acuerdo con esto, el sustituyente de un alquilo que hace que el alquilo sea un éter es o se parece a un alcoxilo, tal como puede representarse por uno de -O-alquilo, -O-alquenilo, -O-alquinilo, -O-(CH₂)_m-R⁶¹, donde m y R⁶¹ se han descrito anteriormente.

El término "amida" o "amido", tal y como se usa en la presente memoria, se refiere a un radical de la forma $-R_aC(O)N(R_b)-$, $-R_aC(O)N(R_b)R_c-$, $-C(O)NR_bR_c$ o $-C(O)NH_2$, donde R_a , R_b y R_c se seleccionan cada uno independientemente entre alcoxi, alquilo, alqueno, alquino, amida, amino, arilo, arilalquilo, carbamato, cicloalquilo, éster, éter, formilo, halógeno, haloalquilo, heteroarilo, heterociclilo, hidrógeno, hidroxilo, cetona y nitro. La amida se puede unir a otro grupo a través del carbono, el nitrógeno, R_b , R_c o R_a . La amida también puede ser cíclica, por ejemplo, R_b y R_c , R_a y R_b , o R_a y R_c pueden estar unidos para formar un anillo de 3 a 12 miembros, tal como un anillo de 3 a 10 miembros o un anillo de 5 a 6 miembros. El término "carboxamido" se refiere a la estructura $-C(O)NR_bR_c$.

El término "sulfonamida" o "sulfonamido", tal y como se usa en la presente memoria, se refiere a un radical que tiene la estructura $-N(R_r)-S(O)_2-R_s-$ o $-S(O)_2-N(R_r)R_s$, donde R_r y R_s pueden ser, por ejemplo, hidrógeno, alquilo, arilo, cicloalquilo y heterociclilo. Las sulfonamidas ejemplares incluyen alquilsulfonamidas (p. ej., donde R_s es alquilo), arilsulfonamidas (p. ej., donde R_s es arilo), cicloalquil sulfonamidas (p. ej., donde R_s es cicloalquilo) y heterociclil sulfonamidas (p. ej., donde R_s es heterociclilo), etc.

El término "sulfonilo", tal y como se usa en la presente memoria, se refiere a un radical que tiene la estructura R_uSO_2- , donde R_u puede ser alquilo, arilo, cicloalquilo y heterociclilo, p. ej., alquilsulfonilo. El término "alquilsulfonilo", tal y como se usa en la presente memoria, se refiere a un grupo alquilo unido a un grupo sulfonilo.

El símbolo " \sim " indica un punto de unión.

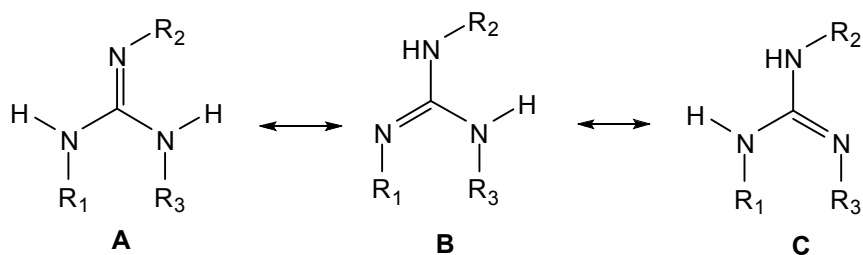
Los compuestos de la descripción pueden contener uno o más centros quirales y/o dobles enlaces y, por consiguiente, existen como estereoisómeros, tales como isómeros geométricos, enantiómeros o diastereómeros. El término "estereoisómeros", cuando se usa en la presente memoria, consiste en todos los isómeros geométricos, enantiómeros o diastereómeros. Estos compuestos se pueden designar con los símbolos "R" o "S", dependiendo de la configuración de los sustituyentes alrededor del átomo de carbono estereogénico. Los estereoisómeros incluyen enantiómeros y diastereómeros. Las mezclas de enantiómeros o diastereómeros se pueden designar con la nomenclatura "(±)", pero el experto en la técnica reconocerá que una estructura puede denotar un centro quiral implícito. A no ser que se indique otra cosa, las estructuras químicas genéricas y las representaciones gráficas de compuestos específicos engloban todos los estereoisómeros.

Los estereoisómeros individuales de los compuestos de la presente invención se pueden preparar sintéticamente a partir de materiales de partida disponibles comercialmente que contienen centros estereogénicos o asimétricos, o mediante la preparación de mezclas racémicas seguida de métodos de resolución muy conocidos para los expertos en la técnica. Estos métodos de resolución se ejemplifican mediante (1) la unión de una mezcla de enantiómeros a un auxiliar quiral, la separación de la mezcla de diastereómeros resultante mediante recristalización o cromatografía y la liberación del producto ópticamente puro del auxiliar, (2) la formación de sales empleando un agente de resolución ópticamente activo o (3) la separación directa de la mezcla de enantiómeros ópticos en columnas cromatográficas quirales. Las mezclas estereoisoméricas también se pueden resolver en sus estereoisómeros componentes mediante métodos muy conocidos, tales como la cromatografía de gases en fase quiral, la cromatografía líquida de alta resolución en fase quiral, la cristalización del compuesto como un complejo de sal quiral, o la cristalización del compuesto en un disolvente quiral. Los estereoisómeros también se pueden obtener a partir de intermedios, reactivos y catalizadores estereoméricamente puros mediante métodos sintéticos asimétricos muy conocidos.

También pueden existir isómeros geométricos en los compuestos de la presente invención. El símbolo \equiv denota un enlace que puede ser un enlace sencillo, doble o triple, como se describe en la presente memoria. La presente invención engloba los diferentes isómeros geométricos y las mezclas de éstos que resultan de la disposición de los sustituyentes alrededor del doble enlace carbono-carbono o la disposición de los sustituyentes alrededor de un anillo carbocíclico. Se dice que los sustituyentes alrededor de un doble enlace carbono-carbono están en una configuración "Z" o "E", donde los términos "Z" y "E" se usan según las normas de la IUPAC. A no ser que se especifique otra cosa, las estructuras que representan dobles enlaces engloban los isómeros tanto "E" como "Z".

Los sustituyentes alrededor de un doble enlace carbono-carbono pueden referirse alternativamente como "cis" o "trans", donde "cis" representa sustituyentes en la misma cara del doble enlace y "trans" representa sustituyentes en caras opuestas del doble enlace. La disposición de los sustituyentes alrededor de un anillo carbocíclico se designa como "cis" o "trans". El término "cis" representa sustituyentes en la misma cara del plano del anillo y el término "trans" representa sustituyentes en caras opuestas del plano del anillo. Las mezclas de compuestos en los que los sustituyentes están dispuestos tanto en la misma cara como en caras opuestas del plano del anillo se designan "cis/trans".

Determinados compuestos descritos en la presente memoria pueden existir como un único tautómero o como una mezcla de tautómeros. Por ejemplo, determinados compuestos de guanidina que tienen un átomo de hidrógeno unido al menos a uno de los átomos de nitrógeno de la guanidina pueden existir como un único tautómero o como una mezcla de tautómeros. A modo ilustrativo, dependiendo de los sustituyentes unidos en las posiciones R^1 , R^2 y R^3 , el compuesto de guanidina puede existir como un único tautómero representado por **A**, **B** o **C**, o como una mezcla de dos o más de **A**, **B** y **C**.



Los compuestos descritos en la presente memoria pueden existir tanto en forma solvatada como no solvatada con disolventes farmacéuticamente aceptables tales como agua, etanol y similares, y se pretende que la invención englobe las formas tanto solvatadas como no solvatadas.

- 5 La invención también engloba los compuestos de la invención marcados isotópicamente, los cuales son idénticos a los mencionados en la presente memoria, con la excepción de que se han reemplazado uno o más átomos por un átomo que tiene una masa atómica o un número másico diferente a la masa atómica o el número másico que se encuentra normalmente en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos que se pueden incorporar en los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor y cloro, tales como ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F y ^{36}Cl , respectivamente.

- 10 Determinaos compuestos descritos marcados isotópicamente (p. ej., los marcados con ^3H y ^{14}C) son útiles en ensayos de distribución en tejidos del sustrato y/o compuesto. Los isótopos tritados (es decir, ^3H) y de carbono 14 (es decir, ^{14}C) son particularmente preferidos por su detectabilidad y facilidad de preparación. Además, la sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio (es decir, ^2H) puede rendir determinadas ventajas terapéuticas que resultan de una mayor estabilidad metabólica (p. ej., una mayor vida media *in vivo* o requerimientos de dosis menores) y, por lo tanto, se pueden preferir en algunas circunstancias. Los compuestos marcados isotópicamente de la invención se pueden preparar en general siguiendo procedimientos análogos a los descritos, p. ej., en los Ejemplos de la presente mediante la sustitución de un reactivo marcado isotópicamente por un reactivo no marcado isotópicamente.

- 15 El término " CI_{50} " está reconocido en la técnica y se refiere a la concentración de un compuesto que se requiere para provocar un 50% de inhibición de su diana.

El término " CE_{50} " está reconocido en la técnica y se refiere a la concentración de un compuesto en la cual se observa un 50% de su efecto máximo.

- 20 Los términos "sujeto" y "paciente" se refieren a los organismos que se van a tratar mediante los compuestos de la presente invención. Tales organismos incluyen preferiblemente, pero no están limitados a, mamíferos (p. ej., murinos, simios, equinos, bovinos, porcinos, caninos, felinos y similares) y, lo más preferiblemente, incluyen seres humanos. En el contexto de la invención, los términos "sujeto" y "paciente" se refieren en general a un individuo que recibirá o que ha recibido un tratamiento (p. ej., la administración de un compuesto de la presente invención y opcionalmente uno más agentes diferentes) para una afección caracterizada por la desregulación de los procesos apoptóticos.

- 25 Tal y como se usa en la presente memoria, el término "cantidad efectiva" se refiere a la cantidad de un compuesto suficiente para ejercer los efectos deseados o beneficiosos. Una cantidad efectiva se puede administrar en una o más administraciones, aplicaciones o dosificaciones y no se pretende que esté limitada a una formulación o ruta de administración particular. Tal y como se usa en la presente memoria, el término "tratar" incluye cualquier efecto, p. ej., disminuir, reducir, modular, mejorar o eliminar, que resulte en la mejora de la afección, enfermedad, trastorno y similar, o mejora de un síntoma de éste.

La expresión "células que crecen o proliferan de forma patológica" se refiere a una población localizada de células que proliferan en un animal y que no están gobernadas por las limitaciones habituales del crecimiento normal.

Tal y como se usa en la presente memoria, el término "célula diana no activada" se refiere a una célula que está en la fase G_0 o a una célula a la que no se ha aplicado ningún estímulo.

- 30 Tal y como se usa en la presente memoria, el término "célula linfóide diana activada" se refiere a una célula linfóide que ha sido cebada con un estímulo apropiado para causar una cascada de la transducción de señales o, como alternativa, una célula linfóide que no se encuentra en la fase G_0 . Las células linfoides activadas pueden proliferar, activar la muerte celular inducida o producir una o más citotoxinas, citoquinas u otras proteínas asociadas a la membrana relacionadas características del tipo de célula (p. ej., CD8^+ o CD4^+). También son capaces de reconocer y unirse a cualquier célula diana que presente un antígeno particular en su superficie y posteriormente liberar sus moléculas efectoras.

- 35 Tal y como se usa en la presente memoria, el término "célula cancerosa activada" se refiere a una célula cancerosa que ha sido cebada con un estímulo apropiado para causar la transducción de señales. Una célula cancerosa activada puede encontrarse o no en la fase G_0 .

- Un agente activador es un estímulo que, tras la interacción con una célula diana, resulta en una cascada de la transducción de señales. Los ejemplos de estímulos activadores incluyen, pero no están limitados a, moléculas pequeñas, energía radiante, y moléculas que se unen a los receptores de la superficie celular para la activación celular. Las respuestas inducidas por los estímulos de activación se pueden caracterizar por cambios, entre otros, en los niveles de Ca^{2+} intracelular, superóxido o radical hidroxilo; la actividad de enzimas como quinasas o fosfatasa; o el estado energético de la célula. Para las células cancerosas, los agentes activadores también incluyen oncogenes transformantes.
- Tal y como se usa en la presente memoria, el término "desregulación del proceso de muerte celular" se refiere a cualquier aberración en la capacidad (p. ej., la predisposición) de una célula para experimentar la muerte celular mediante necrosis o apoptosis. La desregulación de la muerte celular está asociada con o inducida por una variedad de afecciones, que incluyen, por ejemplo, trastornos inmunes (p. ej., lupus eritematoso sistémico, trastornos autoinmunes, artritis reumatoide, enfermedad de injerto contra huésped, miastenia grave, síndrome de Sjögren, etc.), afecciones inflamatorias crónicas (p. ej., psoriasis, asma y enfermedad de Crohn), trastornos hiperproliferativos (p. ej., tumores, linfomas de células B, linfomas de células T, etc.), infecciones virales (p. ej., herpes, papiloma, VIH) y otras afecciones tales como osteoartritis y aterosclerosis.
- Debe indicarse que, cuando la desregulación está inducida por o asociada con una infección viral, la infección viral puede ser o no detectable en el momento en que tenga lugar o se observe la desregulación. Estora, la desregulación inducida por virus puede ocurrir incluso después de la desaparición de los síntomas de la infección viral.
- Un "trastorno hiperproliferativo", tal y como se usa en la presente memoria, se refiere a cualquier afección en la que una población localizada de células que proliferan en un animal no está gobernada por las limitaciones habituales del crecimiento normal. Los ejemplos de trastornos hiperproliferativos incluyen tumores, neoplasmas, linfomas y similares. Se dice que un neoplasma es benigno si no experimenta invasión ni metástasis y maligno si experimenta una de éstas. Un tejido o una célula metastásica significa que la célula puede invadir y destruir estructuras corporales vecinas. La hiperplasia es una forma de proliferación celular que implica un incremento del número de células en un tejido u órgano, sin una alteración significativa de su estructura o función. La metaplasia es una forma de crecimiento celular controlado en el que un tipo de célula completamente diferenciada sustituye a otro tipo de célula diferenciada. La metaplasia puede ocurrir en células de tejidos conectivos o epiteliales. Una metaplasia típica implica un epitelio metaplásico desordenado en cierto grado.
- El crecimiento patológico de las células linfoides activadas suele provocar un trastorno inmune o una afección inflamatoria crónica. Tal y como se usa en la presente memoria, el término "trastorno inmune" se refiere a cualquier afección en la que un organismo produce anticuerpos o células inmunes que reconocen las propias moléculas, células o tejidos del organismo. Los ejemplos no limitantes de trastornos inmunes incluyen trastornos autoinmunes, anemia hemolítica inmune, hepatitis inmune, enfermedad de Berger o nefropatía de IgA, celiacía, síndrome de fatiga crónica, enfermedad de Crohn, dermatomiositis, fibromialgia, enfermedad de injerto contra huésped, enfermedad de Grave, tiroiditis de Hashimoto, púrpura trombocitopénica idiopática, liquen plano, esclerosis múltiple, miastenia grave, psoriasis, fiebre reumática, artritis reumática, escleroderma, síndrome de Sjogren, lupus eritematoso sistémico, diabetes de tipo 1, colitis ulcerosa, vitiligo, tuberculosis, y similares.
- Tal y como se usa en la presente memoria, el término "afección inflamatoria crónica" se refiere a una afección en la que las células inmunes del organismo están activadas. Tal afección se caracteriza por una respuesta inflamatoria persistente con secuelas patológicas. Este estado se caracteriza por la infiltración de células mononucleares, la proliferación de fibroblastos y vasos sanguíneos pequeños, el incremento de tejido conectivo y la destrucción de tejido. Los ejemplos de enfermedades inflamatorias crónicas incluyen, pero no están limitados a, la enfermedad de Crohn, psoriasis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad intestinal inflamatoria, esclerosis múltiple y asma. Las enfermedades inmunes, tales como la artritis reumatoide y el lupus eritematoso sistémico, también pueden resultar en un estado inflamatorio crónico.
- Tal y como se usa en la presente memoria, el término "co-administración" se refiere a la administración de al menos dos agentes (p. ej., un compuesto de la presente invención) o terapias a un sujeto. En algunas realizaciones, la co-administración de dos o más agentes/terapias es simultánea. En otras realizaciones, un primer agente/terapia se administra antes de un segundo agente/terapia. Los expertos en la técnica entienden que las formulaciones y/o rutas de administración de los diferentes agentes/terapias usados pueden variar. Un experto en la técnica puede determinar fácilmente la dosificación apropiada para la co-administración. En algunas realizaciones, cuando se co-administran agentes/terapias, los agentes/terapias respectivos se administran a dosis inferiores a las apropiadas para su administración individual. Por lo tanto, la co-administración es especialmente deseable en realizaciones en las que la co-administración de los agentes/terapias disminuye la dosificación requerida de uno o más agentes que se sabe que son potencialmente dañinos (p. ej., tóxicos).
- Tal y como se usa en la presente memoria, el término "composición farmacéutica" se refiere a la combinación de un agente activo con un vehículo, inerte o activo, que hace que la composición sea especialmente adecuada para su uso terapéutico o diagnóstico *in vivo* o *ex vivo*.

Tal y como se usa en la presente memoria, le término "vehículo farmacéuticamente aceptable" se refiere a cualquiera de los vehículos farmacéuticos estándar, tales como una disolución salina tamponada con fosfato, agua, emulsiones (p. ej., tales como emulsiones de aceite/agua o agua/aceite) y varios tipos de agentes humectantes. Las composiciones también pueden incluir estabilizantes y conservantes. Para ejemplos de vehículos, estabilizantes y adyuvantes (Véase, p. ej., Martin, Remington's Pharmaceutical Sciences, 15.^a Ed., Mack Publ. Co., Easton, PA [1975]).

Tal y como se usa en la presente memoria, el término "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a cualquier sal farmacéuticamente aceptable (p. ej., ácido o base) de un compuesto de la presente invención que, tras la administración a un sujeto, es capaz de proporcionar un compuesto de esta invención o un metabolito o residuo activo de éste. Como saben los expertos en la técnica, las "sales" de los compuestos de la presente invención se pueden obtener a partir de ácidos y bases orgánicos e inorgánicos. Los ejemplos de ácidos incluyen, pero no están limitados a, ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, nítrico, perclórico, fumárico, maleico, fosfórico, glicólico, láctico, salicílico, succínico, p-toluenosulfónico, tartárico, acético, cítrico, metanosulfónico, etanosulfónico, fórmico, benzoico, malónico, 2-naftalenosulfónico, bencenosulfónico y similares. En la preparación de sales útiles como intermedios para la obtención de los compuestos de la invención y sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables, se pueden emplear otros ácidos, tales como oxálico, aunque no sean farmacéuticamente aceptables de por sí.

Los ejemplos de bases incluyen, pero no están limitados a, hidróxidos de metales alcalinos (p. ej., sodio), hidróxidos de metales alcalinotérreos (p. ej., magnesio), amoníaco y compuestos de fórmula NW_4^+ , donde W es alquilo C_{1-4} , y similares.

Los ejemplos de sales incluyen, pero no están limitados a: acetato, adipato, alginato, aspartato, benzoato, bencenosulfonato, bisulfato, butirato, citrato, canforato, canforsulfonato, ciclopentanopropionato, digluconato, dodecilsulfato, etanosulfonato, fumarato, flucoheptanoato, glicerofosfato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, hidrocloreuro, hidrobromuro, hidroyoduro, 2-hidroxi-etanosulfonato, lactato, maleato, metanosulfonato, 2-naftalenosulfonato, nicotinato, oxalato, palmoato, pectinato, persulfato, fenilpropionato, picrato, pivalato, propionato, succinato, tartrato, tiocianato, tosilato, undecanoato y similares. Otros ejemplos de sales incluyen aniones de los compuestos de la presente invención que forman un compuesto con un catión adecuado tal como Na^+ , NH_4^+ y NW_4^+ (donde W es un grupo alquilo C_{1-4}) y similares.

Para su uso terapéutico, se contempla que las sales de los compuestos de la presente invención son farmacéuticamente aceptables. Sin embargo, las sales de ácidos y bases que no son farmacéuticamente aceptables también pueden ser útiles, por ejemplo, en la preparación o purificación de un compuesto farmacéuticamente aceptable.

Tal y como se usa en la presente memoria, el término "modular" se refiere a la actividad de un compuesto (p. ej., un compuesto de la presente invención) para ejercer un efecto (p. ej., fomentar o ralentizar) sobre un aspecto de la función celular, que incluye, pero no limitado a, crecimiento, proliferación, apoptosis celulares y similares.

A lo largo de la descripción, cuando se describe que las composiciones tienen, incluyen o comprenden componentes específicos, se contempla que, además, hay composiciones de la presente invención que consisten esencialmente en, o consisten en, los componentes recitados.

Como norma general, las composiciones que especifican un porcentaje son en peso, a no ser que se especifique otra cosa. Además, si una variable no va acompañada de una definición, entonces prevalece la definición previa de la variable.

I. Moduladores de la actividad F_1F_0 -ATPasa

En algunas realizaciones, los compuestos de la presente invención regulan la actividad F_1F_0 -ATPasa (p. ej., la actividad F_1F_0 -ATPasa mitocondrial) mediante la exposición de las células a los compuestos de la presente invención. En algunas realizaciones, los compuestos inhiben la síntesis de ATP y la hidrólisis de ATP. El efecto de los compuestos se puede medir detectando un número cualquiera de cambios celulares. Por ejemplo, la actividad F_1F_0 -ATPasa mitocondrial y/o la muerte celular se pueden ensayar según se describe en la presente memoria y en la técnica. En algunas realizaciones, las líneas celulares se mantienen en condiciones apropiadas de cultivo celular (p. ej., gas (CO_2), temperatura y medios) durante un periodo de tiempo apropiado para conseguir la proliferación exponencial sin limitaciones dependientes de la densidad. El número y/o la viabilidad de las células se miden usando técnicas estándar, tales como la hemocitometría/exclusión con azul de tripano o un ensayo de conversión con el colorante MTT o azul de Alamar. Como alternativa, las células se pueden analizar para la expresión de genes o productos génicos asociados con aberraciones en la apoptosis o necrosis.

En algunas realizaciones, la exposición de los compuestos de la presente invención a una célula induce apoptosis. En algunas realizaciones, los compuestos de la presente invención inducen la apoptosis o paran la proliferación celular a través de la interacción con la F_1F_0 -ATPasa mitocondrial. En algunas realizaciones, los compuestos de la presente invención inhiben la actividad F_1F_0 -ATPasa mitocondrial a través de la unión a OSCP. En algunas realizaciones, los compuestos de la presente invención se unen en la unión entre la OSCP y la subunidad F_1 de la F_1F_0 -ATPasa mitocondrial. En algunas realizaciones, los compuestos de la presente invención se unen a la

subunidad F₁. En determinadas realizaciones, los ensayos de cribado de la presente invención permiten detectar las parejas de unión del OSCP, F₁ o unión OSCP/F₁.

5 En algunas realizaciones, la exposición de una célula a un compuesto de la presente invención induce apoptosis. En algunas realizaciones, los compuestos de la presente invención causan un incremento inicial de los niveles celulares de ROS (p. ej., O₂⁻). En realizaciones adicionales, la exposición de una célula a los compuestos de la presente invención causa un incremento de los niveles celulares de O₂⁻. En más realizaciones adicionales, el incremento de los niveles celulares de O₂⁻ que resulta de los compuestos de la presente invención es detectable con un agente sensible a redox que reacciona específicamente con O₂⁻ (p. ej., dihidroetidio (DHE)).

10 En algunas realizaciones, los compuestos de la presente invención causan un colapso del potencial de membrana mitocondrial de una célula ($\Delta\Psi_m$). En algunas realizaciones, un colapso de $\Delta\Psi_m$ mitocondrial de una célula que resulta de la presente invención es detectable con una sonda potenciométrica selectiva para mitocondrias (p. ej., yoduro de 3,3'-dihexiloxacarbocianina, DiOC₆). En realizaciones adicionales, el colapso de $\Delta\Psi_m$ mitocondrial de una célula que resulta de la presente invención ocurre después de un incremento inicial de los niveles celulares de O₂⁻.

15 En algunas realizaciones, los compuestos de la presente invención hacen posible la activación de caspasas. En otras realizaciones, los compuestos de la presente invención causan la liberación de citocromo c de las mitocondrias. En realizaciones adicionales, los compuestos de la presente invención alteran los niveles citólicos de citocromo c. En más realizaciones adicionales, los niveles citólicos de citocromo c alterados que resultan de los compuestos de la presente invención son detectables mediante la inmunotransferencia de las fracciones citosólicas. En algunas realizaciones, los niveles citólicos de citocromo c reducidos que resultan de los compuestos de la presente invención son detectables después de un periodo de tiempo (p. ej., 10 horas). En realizaciones preferidas adicionales, los niveles citólicos de citocromo c reducidos que resultan de los compuestos de la presente invención son detectables después de 5 horas.

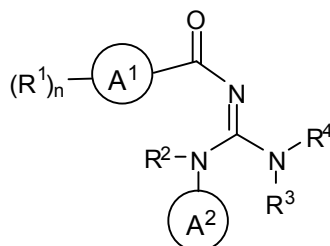
25 En otras realizaciones, los compuestos de la presente invención causan la apertura del poro de transición de permeabilidad mitocondrial. En algunas realizaciones, la liberación celular de citocromo c que resulta de los compuestos de la presente invención es consistente con un colapso de $\Delta\Psi_m$ mitocondrial. En más realizaciones preferidas adicionales, los compuestos de la presente invención causan un incremento de los niveles celulares de O₂⁻ después de un colapso de $\Delta\Psi_m$ mitocondrial y una liberación de citocromo c. En realizaciones preferidas adicionales, una subida de los niveles celulares de O₂⁻ está causada por un colapso de $\Delta\Psi_m$ mitocondrial y la liberación de citocromo c que resulta de la presente invención.

30 En otras realizaciones, los compuestos de la presente invención causan la activación de caspasas celulares. En algunas realizaciones, la activación de caspasas que resulta de los compuestos de la presente invención es mensurable con un sustrato fluorescente sensible a caspasas en general (p. ej., FAM-VAD-fmk). En otras realizaciones más, la activación de caspasas que resulta de los compuestos de la presente invención se pone de manifiesto por un colapso de $\Delta\Psi_m$ mitocondrial. En otras realizaciones, los compuestos de la presente invención causan una aparición de ADN hipodiploide. En algunas realizaciones, una aparición de ADN hipodiploide que resulta de los compuestos de la presente invención se ve ligeramente retrasada respecto a la activación de caspasas.

35 En algunas realizaciones, la diana molecular para los compuestos de la presente invención se encuentra dentro de las mitocondrias. En realizaciones adicionales, la diana molecular de los compuestos de la presente invención implica la ATPasa mitocondrial. Las fuentes principales de ROS celulares incluyen enzimas redox y la cadena respiratoria mitocondrial (en lo sucesivo en la presente memoria MRC). En algunas realizaciones, los inhibidores de la citocromo c oxidasa (complejo IV de MRC) (p. ej., NaN₃) imposibilitan el incremento de los niveles celulares de ROS dependiente de la presente invención. En otras realizaciones preferidas, el componente ubiquinol-citocromo c-reductasa de los inhibidores del complejo III de MRC (p. ej., FK506) imposibilita un incremento de los niveles de ROS dependiente de la presente invención.

II. Compuestos de tipo piridonil guanidina

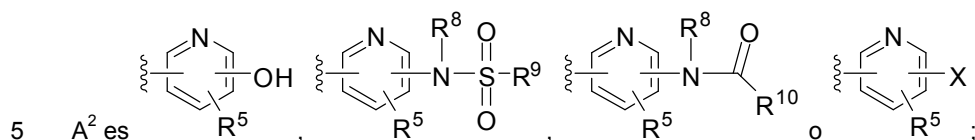
Un aspecto de la invención proporciona una familia de compuestos representados por la Fórmula I:



(I)

incluyendo todos los estereoisómeros, isómeros geométricos y tautómeros; o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores; donde:

A¹ es fenileno o un heteroarileno de seis miembros;



X es halógeno, haloalquilo, alcoxi C₁-C₆, -N(H)(R⁸) o -OP(O)(OR¹¹)₂;

R¹ representa independientemente para cada aparición halógeno, alquilo, haloalquilo, hidroxilo, alcoxi C₁-C₆ o ciano;

R² es hidrógeno o alquilo;

10 R³ es arilo, aralquilo, cicloalquilo, -(C(R⁶)₂)_m-cicloalquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, heterocicloalquilo, -(C(R⁶)₂)_m-heterocicloalquilo, alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, -(C(R⁶)₂)_m-alcoxi o -(C(R⁸)₂)_m-CN, donde dicho arilo, aralquilo, cicloalquilo, heteroarilo, heteroaralquilo y heterocicloalquilo están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2 ó 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno, haloalquilo, hidroxilo, alquilo, cicloalquilo, alcoxi C₁-C₆ y ciano;

15 R⁴ es hidrógeno, alquilo o -C(O)R⁷; o R³ y R⁴ se toman conjuntamente con el átomo de nitrógeno al cual están unidos para formar un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno, haloalquilo, hidroxilo, alquilo, cicloalquilo y alcoxi C₁-C₆;

R⁵ es hidrógeno, halógeno, alquilo, alcoxi o -C(O)R⁷;

R⁶ representa independientemente para cada aparición hidrógeno, alquilo o cicloalquilo;

20 R⁷ representa independientemente para cada aparición alquilo o cicloalquilo;

R⁸ es hidrógeno o alquilo;

R⁹ es alquilo, cicloalquilo, haloalquilo, -(C(R⁶)₂)_m-cicloalquilo, -(C(R⁶)₂)_m-CN, arilo, aralquilo, heteroarilo o heteroaralquilo;

R¹⁰ es alquilo, cicloalquilo, -(C(R⁶)₂)_m-cicloalquilo, haloalquilo o alcoxi C₁-C₆;

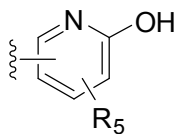
25 R¹¹ representa independientemente para cada aparición hidrógeno o un metal alcalino;

n es 0, 1, 2 ó 3; y

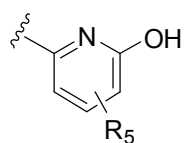
m es 1, 2, 3, 4 ó 5.

30 Las definiciones de las variables en la Fórmula I anterior engloban múltiples grupos químicos. La solicitud contempla realizaciones en las que, por ejemplo, i) la definición de una variable es un único grupo químico seleccionado entre los grupos químicos expuestos anteriormente, ii) la definición es una colección de dos o más de los grupos químicos seleccionados entre los expuestos anteriormente y iii) el compuesto se define mediante una combinación de variables en la que las variables están definidas por (i) o (ii), p. ej., tal como donde A¹ es fenileno, R¹ es halógeno o haloalquilo, R² es hidrógeno y R⁵ es hidrógeno.

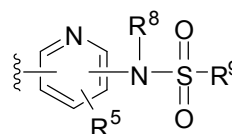
35 De acuerdo con esto, en determinadas realizaciones, A¹ es fenileno. En determinadas realizaciones, A¹ es un heteroarileno de seis miembros, tal como piridinileno o pirimidinileno. En determinadas realizaciones, A¹ es piridinileno.



En determinadas realizaciones, A² es  . En determinadas realizaciones diferentes, A² es

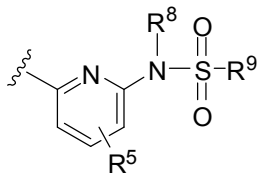


. En determinadas realizaciones diferentes, A² es

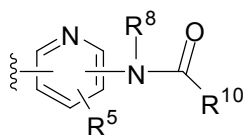


. En determinadas

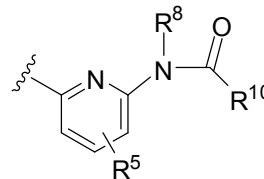
realizaciones diferentes,



. En determinadas realizaciones diferentes, A² es

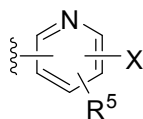


. En determinadas realizaciones diferentes, A² es

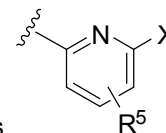


. En determinadas

realizaciones diferentes, A² es



. En determinadas realizaciones diferentes, A² es



- 5 En determinadas realizaciones, R¹ es halógeno o haloalquilo. En determinadas realizaciones, R¹ es cloro, flúorr o trifluorometilo.

En determinadas realizaciones, R² es hidrógeno. En determinadas realizaciones, R² es alquilo, tal como metilo o etilo. En determinadas realizaciones, R⁴ es hidrógeno. En determinadas realizaciones, R⁴ es alquilo, tal como metilo o etilo. En determinadas realizaciones, R² y R⁴ son hidrógeno. En determinadas realizaciones, R⁴ es -C(O)R⁷. En determinadas realizaciones, R² y R⁴ son hidrógeno.

- 10 En determinadas realizaciones, R³ es arilo o aralquilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno, haloalquilo, alquilo y cicloalquilo. En determinadas realizaciones, R³ es fenilo opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno, haloalquilo, alquilo y cicloalquilo. En determinadas realizaciones, R³ es fenilo sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en cloro, flúor, trifluorometilo, ciclopropilo y alquilo (C₁-C₄). En determinadas realizaciones, R³ es fenilo sustituido con 1 ó 2 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en cloro, flúor y trifluorometilo.

- 20 En determinadas realizaciones, R³ es bencilo opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno, haloalquilo, alquilo y cicloalquilo. En determinadas realizaciones, R³ es bencilo sustituido con 1 ó 2 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en cloro, flúor y trifluorometilo. En determinadas realizaciones, R³ es bencilo sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en cloro, flúor, trifluorometilo, ciclopropilo y alquilo (C₁-C₄).

- 25 En determinadas realizaciones, R³ es alquilo, hidroxialquilo, cicloalquilo o -(C(R⁶)₂)_m-alcoxilo, donde dicho cicloalquilo está opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno, haloalquilo, hidroxilo y alquilo. En determinadas realizaciones diferentes, R³ es alquilo, hidroxialquilo o cicloalquilo, donde dicho cicloalquilo está opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno, haloalquilo, hidroxilo y alquilo. En determinadas realizaciones diferentes, R³ es alquilo o cicloalquilo, donde dicho cicloalquilo está opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno, haloalquilo y alquilo. En determinadas realizaciones, R³ es heteroarilo o heteroaralquilo, donde dicho heteroarilo y heteroaralquilo están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2 ó 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno, haloalquilo y alquilo. En determinadas realizaciones, R³ es haloalquilo.

- 30 En determinadas realizaciones, R⁵ es hidrógeno. En determinadas realizaciones, R⁵ es halógeno o alquilo. En determinadas realizaciones, R⁵ es alquilo, tal como metilo o etilo.

En determinadas realizaciones, R⁶ es hidrógeno. En determinadas realizaciones, R⁶ representa independientemente para cada aparición hidrógeno o alquilo.

En determinadas realizaciones, R⁷ es alquilo, tal como metilo o etilo.

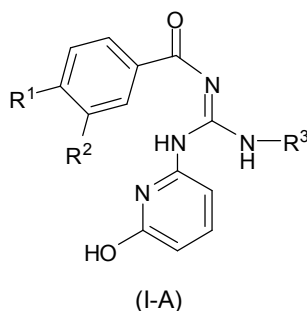
En determinadas realizaciones, R⁸ es hidrógeno.

5 En determinadas realizaciones, R⁹ es alquilo (tal como alquilo (C₁-C₄)), haloalquilo (tal como -CH₂CF₃), -(C(R⁶))_m-CN, arilo (tal como fenilo opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes independientemente seleccionados entre alquilo, halógeno y ciano) o heteroarilo (tal como piridinilo, imidazolilo o isoxazolilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes independientemente seleccionados entre alquilo, halógeno, y ciano).

En determinadas realizaciones, R¹⁰ es alquilo (tal como alquilo (C₁-C₄)) o alcoxi C₁-C₆ (tal como metoxi o etoxi).

En determinadas realizaciones, n es 1 ó 2. En determinadas realizaciones, n es 1. En determinadas realizaciones, n es 2. En determinadas realizaciones, m es 1 ó 2.

10 En determinadas realizaciones, el compuesto está representado por la Fórmula I-A:



incluyendo todos los estereoisómeros, isómeros geométricos, tautómeros, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores; donde:

15 R¹ y R² representan cada uno independientemente para cada aparición hidrógeno, cloro, flúor o -CF₃; y

R³ es arilo, aralquilo, heteroarilo, o heteroaralquilo, donde dicho arilo, aralquilo, heteroarilo y heteroaralquilo están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2 ó 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno, haloalquilo, hidroxilo, alquilo, alcoxi C₁-C₆ y ciano.

20 Las definiciones de las variables en la Fórmula I-A anterior engloban múltiples grupos químicos. La solicitud contempla realizaciones en las que, por ejemplo, i) la definición de una variable es un único grupo químico seleccionado entre los grupos químicos expuestos anteriormente, ii) la definición es una colección de dos o más de los grupos químicos seleccionados entre los expuestos anteriormente y iii) el compuesto se define mediante una combinación de variables en la que las variables están definidas por (i) o (ii), p. ej., tal como donde R¹ es cloro o flúor, y R³ es arilo opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno y haloalquilo.

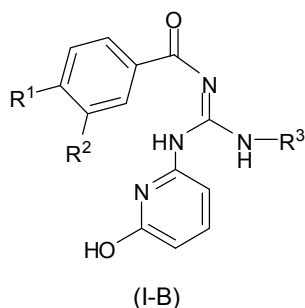
De acuerdo con esto, en determinadas realizaciones, R¹ y R² son independientemente cloro o flúor.

30 En determinadas realizaciones, R³ es arilo o aralquilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno, haloalquilo y alquilo. En determinadas realizaciones, R³ es fenilo opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno, haloalquilo y alquilo. En determinadas realizaciones, R³ es fenilo sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en cloro, flúor, trifluorometilo, ciclopropilo y alquilo (C₁-C₄). En determinadas realizaciones, R³ es fenilo sustituido con 1 ó 2 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en cloro, flúor, y trifluorometilo.

35 En determinadas realizaciones, R³ es bencilo opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno, haloalquilo y alquilo. En determinadas realizaciones, R³ es bencilo sustituido con 1 ó 2 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en cloro, flúor, y trifluorometilo. En determinadas realizaciones, R³ es bencilo sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en cloro, flúor, trifluorometilo, ciclopropilo y alquilo (C₁-C₄).

40 En determinadas realizaciones, R³ es alquilo o cicloalquilo, donde dicho cicloalquilo está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno, haloalquilo y alquilo. En determinadas realizaciones, R³ es heteroarilo o heteroaralquilo, donde dicho heteroarilo y heteroaralquilo están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2 ó 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno, haloalquilo, y alquilo. En determinadas realizaciones, R³ es haloalquilo.

45 En determinadas realizaciones, el compuesto está representado por la Fórmula I-B:



o una sal farmacéuticamente aceptable de éste; donde:

R^1 y R^2 representan cada uno independientemente para cada aparición hidrógeno, cloro, flúor, o $-CF_3$; y

- 5 R^3 es arilo, aralquilo, heteroarilo o heteroaralquilo, donde dicho arilo, aralquilo, heteroarilo y heteroaralquilo están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2 ó 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno, haloalquilo y alquilo.

10 Las definiciones de las variables en la Fórmula I-B anterior engloban múltiples grupos químicos. La solicitud contempla realizaciones en las que, por ejemplo, i) la definición de una variable es un único grupo químico seleccionado entre los grupos químicos expuestos anteriormente, ii) la definición es una colección de dos o más de los grupos químicos seleccionados entre los expuestos anteriormente y iii) el compuesto se define mediante una combinación de variables en la que las variables están definidas por (i) o (ii), p. ej., tal como donde R^1 es cloro o flúor, y R^3 es arilo opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno y haloalquilo.

15 De acuerdo con esto, en determinadas realizaciones, R^1 y R^2 son independientemente cloro o flúor.

20 En determinadas realizaciones, R^3 es arilo o aralquilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno, haloalquilo y alquilo. En determinadas realizaciones, R^3 es fenilo opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno, haloalquilo y alquilo. En determinadas realizaciones, R^3 es fenilo sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en cloro, flúor, trifluorometilo, y ciclopropilo. En determinadas realizaciones, R^3 es fenilo sustituido con 1 ó 2 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en cloro, flúor, y trifluorometilo.

25 En determinadas realizaciones, R^3 es bencilo opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno, haloalquilo y alquilo. En determinadas realizaciones, R^3 es bencilo sustituido con 1 ó 2 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en cloro, flúor, y trifluorometilo. En determinadas realizaciones, R^3 es bencilo sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en cloro, flúor, trifluorometilo, ciclopropilo y alquilo (C_1-C_4).

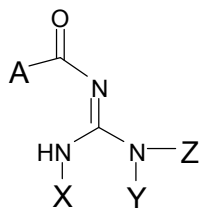
30 En determinadas realizaciones, R^3 es alquilo o cicloalquilo, donde dicho cicloalquilo está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno, haloalquilo y alquilo. En determinadas realizaciones, R^3 es heteroarilo o heteroaralquilo, donde dicho heteroarilo y heteroaralquilo están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2 ó 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno, haloalquilo y alquilo. En determinadas realizaciones, R^3 es haloalquilo.

35 La descripción anterior describe múltiples realizaciones que proporcionan definiciones para las variables usadas en la presente memoria. La solicitud contempla específicamente todas las combinaciones de tales realizaciones. Por ejemplo, la solicitud contempla combinaciones particulares de realizaciones referentes a la Fórmula I, tales como donde A^1 es fenileno, R^1 es halógeno o haloalquilo y n es 1. Además, por ejemplo, la solicitud contempla combinaciones particulares de realizaciones referentes a la Fórmula I-A, tales como donde R^1 y R^2 son independientemente cloro o flúor, y R^3 es fenilo sustituido con 1 ó 2 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en cloro, flúor, y trifluorometilo.

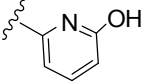
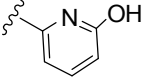
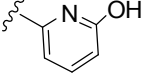
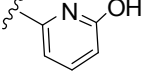
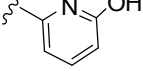
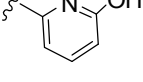
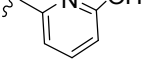
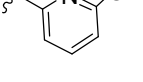
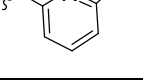
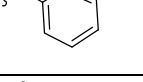
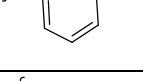
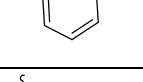
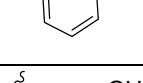
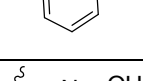
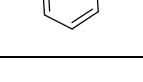
40 En determinadas realizaciones diferentes, el compuesto es uno de los compuestos listados en la Tabla 1 a continuación o una sal farmacéuticamente aceptable de éste. Se entiende que los compuestos anteriores se pueden combinar con un vehículo farmacéuticamente aceptable para producir una composición farmacéutica.

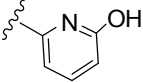
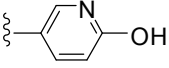
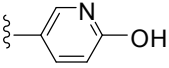
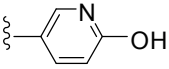
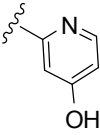
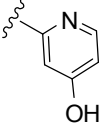
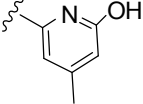
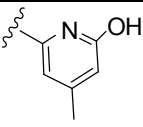
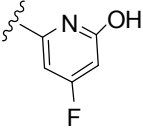
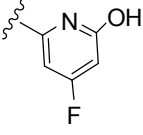
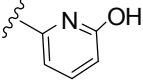
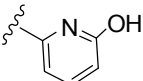
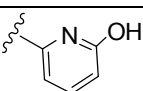
45

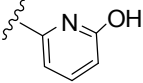
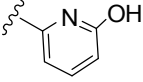
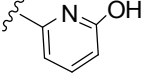
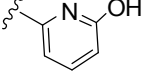
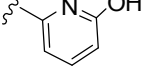
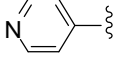
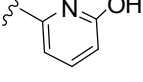
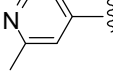
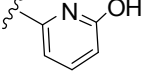
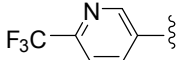
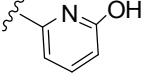
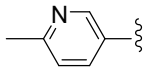
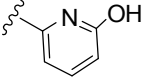
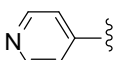
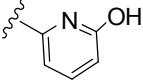
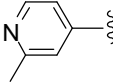
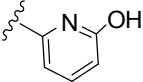
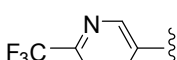
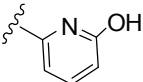
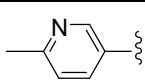
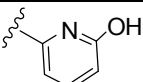
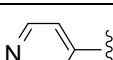
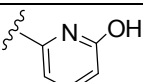
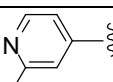
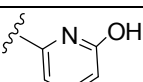
Tabla 1




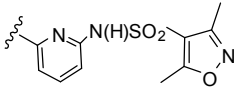







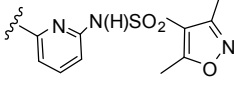







No.	A	X	Y	Z
I-1	3-clorofenilo		H	3-clorofenilo
I-2	4-clorofenilo		H	4-clorofenilo
I-3	3-fluorofenilo		H	3,5-diclorofenilo
I-4	4-fluorofenilo		H	3-cloro-4-fluorofenilo
I-5	3,4-diclorofenilo		H	3-cloro-5-fluorofenilo
I-6	3,4-difluorofenilo		H	3-trifluorometilfenilo
I-7	4-trifluorometilfenilo		H	3-ciclopropilfenilo
I-8	3-clorofenilo		H	3-terc-butilfenilo
I-9	4-clorofenilo		H	2-ciclopropilfenilo
I-10	3-fluorofenilo		H	2-ciclopropil-4-fluorofenilo
I-11	4-fluorofenilo		H	3-clorobencilo
I-12	3,4-diclorofenilo		H	4-clorobencilo

No.	A	X	Y	Z
I-13	3,4-difluorofenilo		H	3-fluorobencilo
I-14	4-trifluorometilfenilo		H	4-fluorobencilo
I-15	3-clorofenilo		H	3-cloro-5-fluorobencilo
I-16	4-clorofenilo		H	3,5-diclorobencilo
I-17	3-fluorofenilo		H	3,5-difluorobencilo
I-18	4-fluorofenilo		H	3-ciclopropilbencilo
I-19	3,4-diclorofenilo		H	3-trifluorometilbencilo
I-20	3,4-difluorofenilo		H	4-trifluorometilbencilo
I-21	4-trifluorometilfenilo		H	ciclopropilo
I-22	3-clorofenilo		H	ciclopentilo
I-23	4-clorofenilo		H	ciclohexilo
I-24	3-fluorofenilo		H	4-metilciclohexilo
I-25	4-fluorofenilo		H	etilo
I-26	3,4-diclorofenilo		H	<i>terc</i> -butilo
I-27	3,4-difluorofenilo		H	2,2,2-trifluoroetilo

No.	A	X	Y	Z
I-28	4-trifluorometilfenilo		H	1-metilciclobutilo
I-29	3-clorofenilo		H	3-cloro-4-fluorofenilo
I-30	4-clorofenilo		H	3-cloro-5-fluorofenilo
I-31	3-fluorofenilo		H	3-clorofenilo
I-32	4-fluorofenilo		H	4-clorofenilo
I-33	3,4-diclorofenilo		H	3,5-diclorofenilo
I-34	3,4-difluorofenilo		H	3-cloro-4-fluorofenilo
I-35	4-trifluorometilfenilo		H	3-cloro-5-fluorofenilo
I-36	3-clorofenilo		H	3-trifluorometilfenilo
I-37	4-clorofenilo		H	3-clorofenilo
I-38	3-clorofenilo		-C(O)Me	3-clorofenilo
I-39	4-clorofenilo		-C(O)Me	4-clorofenilo
I-40	3-fluorofenilo		-C(O)Me	3,5-diclorofenilo

No.	A	X	Y	Z
I-41	4-fluorofenilo		-C(O)Me	3-cloro-4-fluorofenilo
I-42	3-clorofenilo		-CH ₃	3-clorofenilo
I-43	4-clorofenilo		-CH ₃	4-clorofenilo
I-44	3-fluorofenilo		-CH ₃	3,5-diclorofenilo
I-45	4-fluorofenilo		-CH ₃	3-cloro-4-fluorofenilo
I-46			H	3-clorofenilo
I-47			H	4-clorofenilo
I-48			H	3,5-diclorofenilo
I-49			H	3-cloro-4-fluorofenilo
I-50			H	3-cloro-5-fluorofenilo
I-51			H	3-trifluorometil-enilo
I-52			H	3-ciclopropilfenilo
I-53			H	3-fluorofenilo
I-54			H	4-fluorofenilo
I-55			H	3-fluorobencilo

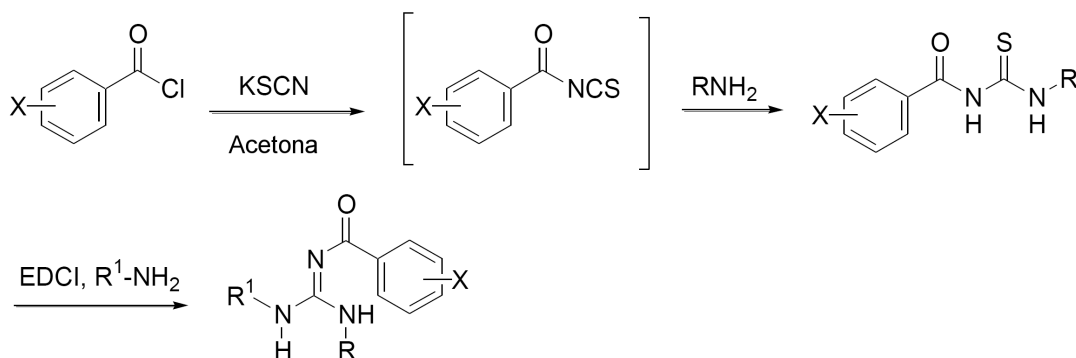
No.	A	X	Y	Z
I-56	3-clorofenilo	 N(H)SO ₂ CH ₃	H	3-clorofenilo
I-57	4-clorofenilo	 N(H)SO ₂ CH ₂ CF ₃	H	4-clorofenilo
I-58	3-fluorofenilo	 N(H)SO ₂ -fenilo	H	3,5-diclorofenilo
I-59	4-fluorofenilo	 N(H)SO ₂ 	H	3-cloro-4-fluorofenilo
I-60	3,4-diclorofenilo	 NH ₂	H	3-cloro-5-fluorofenilo
I-61	3,4-difluorofenilo	 N(H)C(O)CH ₃	H	3-trifluorometilfenilo
I-62	4-trifluorometilfenilo	 CF ₃	H	3-ciclopropilfenilo
I-63	3-clorofenilo	 N(H)SO ₂ CH ₃	H	3- <i>terc</i> -butilfenilo
I-64	4-clorofenilo	 N(H)SO ₂ CH ₂ CF ₃	H	2-ciclopropilfenilo
I-65	3-clorofenilo	 N(H)SO ₂ -fenilo	H	3-clorofenilo
I-66	4-clorofenilo	 N(H)SO ₂ 	H	4-clorofenilo
I-67	3-fluorofenilo	 NH ₂	H	3,5-diclorofenilo
I-68	4-fluorofenilo	 N(H)C(O)CH ₃	H	3-cloro-4-fluorofenilo
I-69	3,4-diclorofenilo	 CF ₃	H	3-cloro-5-fluorofenilo
I-70	3,4-difluorofenilo	 N(H)SO ₂ CH ₃	H	3-trifluorometilfenilo

En determinadas realizaciones diferentes, el compuesto es uno de los compuestos listados en los Ejemplos 1-4, o una sal farmacéuticamente aceptable de dichos compuestos. Se entiende que los compuestos anteriores se pueden combinar con un vehículo farmacéuticamente aceptable para producir una composición farmacéutica.

C. Procedimientos ejemplares para preparar compuestos de guanidina

- 5 En los ejemplos se proporcionan métodos ejemplares para preparar los compuestos descritos en la presente memoria. En el Esquema 1 a continuación se describen procedimientos ejemplares adicionales para preparar varios compuestos descritos en la presente memoria. El esquema sintético se proporciona con el propósito de ilustrar la invención, pero no para limitar el alcance o espíritu de la invención. Los materiales de partida se pueden obtener de fuentes comerciales o se pueden preparar tomando como base los procedimientos descritos en la bibliografía.
- 10 La ruta sintética del Esquema 1 implica hacer reaccionar un cloruro de benzoílo opcionalmente sustituido con tiocianato de potasio para formar un intermedio de tipo isotiocianato de acilo. Este intermedio de tipo isotiocianato de acilo se trata con un compuesto de tipo amino-piridona para formar una acil tiourea. La acil tiourea se hace reaccionar con 1-etil-2',2'-dimetilaminopropilcarbodiimida (EDCI) y un segundo compuesto amina (p. ej., una anilina o bencilamina) para formar el compuesto de tipo piridonil guanidina deseado. Siempre que la amino-piridona o el
- 15 segundo compuesto amina contengan un grupo funcional adicional que pueda experimentar reacción en las condiciones ilustradas en el Esquema 1, se podrán emplear estrategias estándar de grupos protectores para su protección y desprotección. Véase, por ejemplo, Greene, T.W.; Wuts, P.G.M. *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2.^a ed.; Wiley: Nueva York, 1991. Se entiende que el cloruro de benzoílo opcionalmente sustituido empleado como material de partida se puede reemplazar por un cloruro de ácido heteroarilo (es decir, cloruro de nicotinoílo) para
- 20 preparar piridonil guanidinas que contienen un resto -C(O)-heteroarilo.

Esquema 1



III. Aplicaciones terapéuticas de los compuestos de tipo piridonil guanidina

- 25 Se contempla que los compuestos de guanidina descritos en la presente memoria, tales como los compuestos de guanidina de Fórmula I, I-A y I-B, proporcionan beneficios terapéuticos a los pacientes que padecen una o más de cualquiera de varias afecciones, p. ej., enfermedades caracterizadas por la desregulación de la actividad F₁F₀-ATPasa, enfermedades caracterizadas por la desregulación de los procesos de necrosis y/o apoptosis en una célula o tejido, enfermedades caracterizadas por un crecimiento celular aberrante y/o hiperproliferación. Los compuestos
- 30 descritos en la presente memoria también se pueden usar para tratar una variedad de trastornos de desregulación relacionados con la muerte celular, como se describe en otra parte de la presente memoria. Además, los compuestos descritos en la presente memoria se pueden usar para inhibir la síntesis de ATP.

- De acuerdo con esto, también se describe un método para tratar a un sujeto que padece un trastorno médico. Puede usarse una cantidad terapéuticamente efectiva de uno o más compuestos de tipo piridonil guanidina descritos en la presente memoria, p. ej., un compuesto de Fórmula I como se describe en la Sección II, en terapia con el fin de
- 35 aliviar un síntoma del trastorno.

- Se puede tratar un gran número de trastornos médicos usando los compuestos de guanidina descritos en la presente memoria. Por ejemplo, los compuestos descritos en la presente memoria se pueden usar en terapia para tratar trastornos médicos caracterizados por la desregulación de los procesos de necrosis y/o apoptosis en una célula o
- 40 tejido, enfermedades caracterizadas por un crecimiento celular aberrante y/o hiperproliferación, etc., o lupus, artritis reumatoide, psoriasis, enfermedad de injerto contra huésped, enfermedad de Crohn, enfermedad intestinal inflamatoria, esclerosis múltiple, enfermedad cardiovascular, mieloma, linfoma, cáncer e infección bacteriana. En determinadas realizaciones, el cáncer es un tumor sólido, leucemia, cáncer de colon, cáncer pancreático, cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer de próstata, carcinoma de células escamosas, carcinoma de células basales, adenocarcinoma, carcinoma de la glándula sudorípara, carcinoma de la glándula sebácea, cáncer de pulmón, cáncer
- 45 de pulmón de células pequeñas, cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer de vejiga, cáncer de estómago, cáncer cervical, tumor testicular, cáncer de piel, cáncer rectal, cáncer de tiroides, cáncer de riñón, cáncer de útero,

cáncer de esófago, cáncer de hígado, un neuroma acústico, oligodendroglioma, meningioma, melanoma, neuroblastoma, o retinoblastoma.

5 Sin pretender vincularse a ninguna teoría particular, se cree que los compuestos confieren un beneficio terapéutico mediante la modulación (p. ej., la inhibición o la fomentación) de la actividad de los complejos de F_1F_0 -ATPasa (p. ej., los complejos de F_1F_0 -ATPasa mitocondriales) en las células o los tejidos afectados. En algunas realizaciones, las composiciones de la presente invención se usan para tratar enfermedades inmunes/inflamatorias crónicas (p. ej., psoriasis, enfermedades autoinmunes, rechazo al trasplante de órganos, e hiperplasia epidérmica). En realizaciones adicionales, las composiciones de la presente invención se usan junto con terapia de estenosis para tratar los vasos afectados (p. ej., ocluidos).

10 En determinadas realizaciones, se administra una composición que comprende un compuesto de guanidina en unas condiciones (p. ej., frecuencia, dosis, co-administración con otro agente, modo de administración, selección del sujeto, uso de agentes dirigidos, etc.) que maximizan los efectos deseados dirigidos a la F_1F_0 -ATPasa.

15 En determinadas realizaciones, el trastorno médico es un trastorno inmune. En determinadas realizaciones diferentes, el trastorno médico es un trastorno inflamatorio. En determinadas realizaciones diferentes, el trastorno médico es un trastorno autoinmune. En determinadas realizaciones diferentes, el trastorno médico es artritis reumatoide, psoriasis, enfermedad de injerto contra huésped crónica, enfermedad de injerto contra huésped aguda, enfermedad de Crohn, enfermedad intestinal inflamatoria, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico, celiacía, púrpura trombótica trombocitopénica idiopática, miastenia grave, síndrome de Sjogren, escleroderma, colitis ulcerosa, asma, uveítis, o hiperplasia epidérmica.

20 En determinadas realizaciones diferentes, el trastorno médico es inflamación del cartílago, degradación ósea, artritis, artritis juvenil, artritis reumatoide juvenil, artritis reumatoide juvenil pauciarticular, artritis reumatoide juvenil poliarticular, artritis reumatoide juvenil de inicio sistémico, espondilitis anquilosante juvenil, artritis enteropática juvenil, artritis reactiva juvenil, síndrome de Reter juvenil, síndrome de SEA, dermatomiositis juvenil, artritis psoriásica juvenil, escleroderma juvenil, lupus eritematoso sistémico juvenil, vasculitis juvenil, artritis reumatoide pauciarticular, artritis reumatoide poliarticular, artritis reumatoide de inicio sistémico, espondilitis anquilosante, artritis enteropática, artritis reactiva, síndrome de Reter, dermatomiositis, artritis psoriásica, vasculitis, miolitis, poliomiolitis, dermatomiolitis, osteoartritis, poliarteritis nodosa, granulomatosis de Wegener, arteritis, polimialgia reumática, sarcoidosis, esclerosis, esclerosis biliar primaria, colangitis esclerosante, dermatitis, dermatitis atópica, aterosclerosis, enfermedad de Still, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad de Guillain-Barre, diabetes mellitus de tipo I, enfermedad de Graves, enfermedad de Addison, fenómeno de Raynaud, o hepatitis autoinmune. En determinadas realizaciones, la psoriasis es psoriasis de placas, psoriasis en gotas, psoriasis inversa, psoriasis postular, o psoriasis eritrodérmica.

30 En determinadas realizaciones diferentes, el trastorno médico es la enfermedad de Crohn, enfermedad intestinal inflamatoria, esclerosis múltiple, enfermedad de injerto contra huésped, lupus, artritis reumatoide o psoriasis. En determinadas realizaciones diferentes, el trastorno médico es una enfermedad cardiovascular, mieloma, linfoma o cáncer. En determinadas realizaciones diferentes, el trastorno médico es lupus, artritis reumatoide, psoriasis, enfermedad de injerto contra huésped, mieloma o linfoma. En determinadas realizaciones diferentes, el trastorno médico es una enfermedad cardiovascular o cáncer. En determinadas realizaciones diferentes, el trastorno médico es la enfermedad de Crohn, enfermedad intestinal inflamatoria o esclerosis múltiple. En determinadas realizaciones diferentes, el trastorno médico es la enfermedad de injerto contra huésped. En realizaciones adicionales, el trastorno médico es una infección bacteriana. En determinadas realizaciones, el paciente (o sujeto) es un ser humano.

35 Como se ha indicado anteriormente, los compuestos de guanidina descritos en la presente memoria se pueden usar en el tratamiento de una infección bacteriana. Se considera que varias bacterias son susceptibles a los compuestos de guanidina. Las bacterias representativas incluyen especies de *Staphylococci*, p. ej., *S. aureus*; especies de *Enterococci*, p. ej., *E. faecalis* y *E. faecium*; especies de *Streptococci*, p. ej., *S. pyogenes* y *S. pneumoniae*; especies de *Escherichia*, p. ej., *E. coli*, incluyendo las cepas de *E. coli* enterotoxigénicas, enteropatógenas, enteroinvasivas, enterohemorrágicas y enteroagregativas; especies de *Haemophilus*, p. ej., *H. influenzae*; y especies de *Moraxella*, p. ej., *M. catarrhalis*. Otros ejemplos incluyen especies de *Mycobacteria*, p. ej., *M. tuberculosis*, *M. avian-intracellulare*, *M. kansasii*, *M. bovis*, *M. africanum*, *M. genavense*, *M. leprae*, *M. xenopi*, *M. simiae*, *M. scrofulaceum*, *M. malmoense*, *M. celatum*, *M. abscessus*, *M. chelonae*, *M. szulgai*, *M. gordonae*, *M. haemophilum*, *M. fortuni* y *M. marinum*; especies de *Corynebacteria*, p. ej., *C. diphtheriae*; especies de *Vibrio*, p. ej., *V. cholerae*; especies de *Campylobacter*, p. ej., *C. jejuni*; especies de *Helicobacter*, p. ej., *H. pylori*; especies de *Pseudomonas*, p. ej., *P. aeruginosa*; especies de *Legionella*, p. ej., *L. pneumophila*; especies de *Treponema*, p. ej., *T. pallidum*; especies de *Borrelia*, p. ej., *B. burgdorferi*; especies de *Listeria*, p. ej., *L. monocytogenes*; especies de *Bacillus*, p. ej., *B. cereus*; especies de *Bordetella*, p. ej., *B. pertussis*; especies de *Clostridium*, p. ej., *C. perfringens*, *C. tetani*, *C. difficile* y *C. botulinum*; especies de *Neisseria*, p. ej., *N. meningitidis* y *N. gonorrhoeae*; especies de *Chlamydia*, p. ej., *C. psittaci*, *C. pneumoniae* y *C. trachomatis*; especies de *Rickettsia*, p. ej., *R. rickettsii* y *R. prowazekii*; especies de *Shigella*, p. ej., *S. sonnei*; especies de *Salmonella*, p. ej., *S. typhimurium*; especies de *Yersinia*, p. ej., *Y. enterocolitica* y *Y. pseudotuberculosis*; especies de *Klebsiella*, p. ej., *K. pneumoniae*; especies de *Mycoplasma*, p. ej., *M. pneumoniae*; y *Trypanosoma brucei*. En determinadas realizaciones, los compuestos de guanidina descritos en la presente memoria se usan para tratar a un sujeto que padece una infección bacteriana seleccionada del grupo que consiste en *S. aureus*, *E. faecalis*, *E. faecium*, *S. pyogenes*, *S. pneumoniae*, y *P. aeruginosa*. En determinadas realizaciones, los

compuestos de guanidina descritos en la presente memoria se usan para tratar a un sujeto que padece una infección por *Trypanosoma brucei*.

5 La actividad antibacteriana de los compuestos descritos en la presente memoria se puede evaluar utilizando ensayos estándar conocidos en la técnica, tales como el ensayo de la concentración mínima inhibitoria (CMI) por microdilución en caldo, que se describe adicionalmente en *National Committee for Clinical Laboratory Standards. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing*; decimocuarto suplemento informativo. Documento de NCCLS M100-S14 {ISBN 1-56238-516-X}. Este ensayo se puede usar para determinar la concentración mínima de un compuesto necesaria para evitar el crecimiento bacteriano visible en una disolución. En general, el fármaco que se va a ensayar se diluye de forma seriada en pocillos, y se añaden alícuotas de cultivo bacteriano líquido. Esta mezcla se
10 incuba en condiciones apropiadas y a continuación se ensaya para crecimiento de las bacterias. Los compuestos con una actividad antibiótica baja o nula (una CMI elevada) permitirán el crecimiento a concentraciones elevadas del compuesto, mientras que los compuestos con una actividad antibiótica elevada permitirán el crecimiento bacteriano sólo a concentraciones más bajas (una CMI baja).

15 El ensayo usa las condiciones de cultivo bacteriano madre apropiadas para la cepa de bacterias elegida. Los cultivos madre de la colección permanente de cultivos madre se pueden almacenar como suspensiones congeladas a -70 °C. Los cultivos se pueden suspender en leche desnatada al 10% (BD) antes de congelarlos instantáneamente en nieve carbónica/etanol y a continuación se colocan en un congelador a -70°C. Los cultivos se pueden mantener en agar de soja triptica que contiene sangre de oveja al 5% a temperatura ambiente (20°C) y cada cultivo se puede recuperar a partir de la forma congelada y transferir un tiempo adicional antes de la evaluación de la CMI. Las placas recién
20 preparadas se inoculan el día antes del ensayo, se incuban durante toda la noche, y se evalúan para confirmar su pureza e identidad.

Se pueden confirmar la identidad y pureza de los cultivos recuperados a partir del cultivo madre para descartar la posibilidad de contaminación. La identidad de las cepas se puede confirmar mediante métodos microbiológicos estándar (véase, p. ej., Murray *et al.*, *Manual of Clinical Microbiology*, octava edición. ASM Press {ISBN 1-55581-255-4}). En general, los cultivos se siembran en estrías sobre placas de agar apropiadas para visualizar la pureza, la morfología de colonias esperada y los patrones hemolíticos. También se pueden usar tinciones Gram. Las identidades se confirman usando un instrumento MicroScan WalkAway 40 SI (Dade Behring, West Sacramento, California). Este dispositivo utiliza un incubador, un lector y un ordenador automatizados para evaluar, para propósitos de identificación, las reacciones bioquímicas llevadas a cabo por cada organismo. El MicroScan WalkAway también se puede usar para determinar una CMI preliminar, la cual se puede confirmar usando el método que se describe a continuación.

Se pueden usar cultivos madre congelados como la fuente inicial de organismos para llevar a cabo el ensayo de la concentración mínima inhibitoria (CMI) por microdilución en caldo. Los cultivos madre se subcultivan en su medio de crecimiento estándar durante al menos 1 ciclo de crecimiento (18-24 horas) antes de su uso. La mayoría de las bacterias se pueden preparar directamente a partir de placas de agar en alícuotas de 10 mL del medio de caldo apropiado. Los cultivos bacterianos se ajustan hasta la opacidad de un estándar de McFarland de 0,5 (valor de densidad óptica de 0,28-0,33 en un espectrofotómetro Lambda EZ150 de Perkin-Elmer, Wellesley, Massachusetts, ajustado a una longitud de onda de 600 nm). A continuación, los cultivos ajustados se diluyen 400 veces (0,25 mL de inóculo + 100 mL de caldo) en un medio de crecimiento para producir una suspensión de partida de
40 aproximadamente 5 x 10⁵ unidades formadoras de colonias (UFC)/mL. La mayor parte de las cepas bacterianas se pueden ensayar en un caldo de Mueller Hinton con ajuste catiónico (CAMHB).

Los compuestos de ensayo ("fármacos") se solubilizan en un disolvente adecuado para el ensayo, tal como DMSO. Las disoluciones madre del fármaco se pueden preparar el día del ensayo. Las placas madre de microdilución en caldo se pueden preparar en dos series de dilución, de 64 a 0,06 µg de fármaco/mL y de 0,25 a 0,00025 µg de fármaco/mL. Para la serie de concentración elevada, se añaden 200 µL de disolución madre (2 mg/mL) a filas en duplicado de una placa de microtitulación de 96 pocillos. Ésta se usa como el primer pocillo en la serie de dilución. Se realizan diluciones seriadas con disminución de dos veces usando un robot BioMek FX (Beckman Coulter Inc., Fullerton, CA) con 10 de los 11 pocillos restantes, cada uno de los cuales contendrá 100 µL del disolvente/diluyente apropiado. La fila 12 sólo contiene disolvente/diluyente y sirve como el control. Para el primer pocillo de la serie de
50 concentración baja, se añaden 200 µL de una preparación madre de 8 µg/mL a filas en duplicado de una placa de 96 pocillos. Se realizan diluciones seriadas de dos veces según se ha descrito anteriormente.

Las placas de 96 pocillos hijas se pueden detectar (3,2 µL/pocillo) a partir de las placas madre listadas anteriormente usando el robot BioMek FX y se usan inmediatamente o se congelan a -70°C hasta su uso. Se inoculan organismos aeróbicos (volúmenes de 100 µL) en las placas descongeladas usando el robot BioMek FX. Las placas inoculadas se
55 colocan en pilas y se cubren con una placa vacía. A continuación, estas placas se incuban durante 16 a 24 horas en atmósfera ambiente según las directrices de CLSI (*National Committee for Clinical Laboratory Standards, Methods for Dilution, Antimicrobial Tests for Bacteria that Grow Aerobically*; normativa aprobada-sexta edición. Documento de NCCLS M7-A6 {ISBN 1-56238-486-4}).

Después de la inoculación e incubación, se puede estimar el grado de crecimiento bacteriano visualmente con la ayuda de un espejo lector de ensayo (Dynex Technologies 220 16) en una habitación oscura con una única luz que
60

se filtre directamente a través de la superficie superior de la bandeja del microcaldo. La CMI es la concentración más baja de fármaco que evita el crecimiento visible a nivel macroscópico en las condiciones del ensayo.

Además, se puede utilizar uno cualquiera o más de los compuestos de tipo piridonil guanidina descritos en la presente memoria para tratar un trastorno asociado con la F₁F₀-ATP-hidrolasa (p. ej., infarto de miocardio, hipertrofia ventricular, arteriopatía coronaria, IM sin onda Q, fallo cardíaco congestivo, arritmias cardíacas, angina inestable, angina estable crónica, angina de Prinzmetal, presión sanguínea alta, claudicación intermitente, arteriopatía oclusiva periférica, síntomas tromboticos o tromboembólicos de accidente cerebrovascular tromboembólico, trombosis venosa, trombosis arterial, trombosis cerebral, embolia pulmonar, embolia cerebral, trombofilia, coagulación intravascular diseminada, restenosis, fibrilación atrial, dilatación ventricular, enfermedad vascular aterosclerótica, ruptura de la placa aterosclerótica, formación de la placa aterosclerótica, aterosclerosis por trasplante, aterosclerosis con remodelación vascular, cáncer, cirugía, inflamación, infección sistémica, superficies artificiales, cardiología de intervención, inmovilidad, medicación, pérdida del feto y embarazo, y complicaciones de la diabetes que comprenden retinopatía, nefropatía y neuropatía) en un sujeto.

Terapia de combinación

Además, los compuestos de guanidina descritos en la presente memoria se pueden usar en combinación con al menos un agente terapéutico adicional tal como Bz-423 (un compuesto de tipo benzodiazepina como se describe en las Patentes U.S. Nos. 7.144.880 y 7.125.866, Solicitudes de Patente U.S. con Nos. de Serie 11/586.097, 11/585.492, 11/445.010, 11/324.419, 11/176.719, 11/110.228, 10/935.333, 10/886.450, 10/795.535, 10/634.114, 10/427.211, 10/217.878 y 09/767.283, y Patentes Provisionales U.S. Nos. 60/878.519, 60/812.270, 60/802.394, 60/732.045, 60/730.711, 60/704.102, 60/686.348, 60/641.040, 60/607.599 y 60/565.788), agentes que abren los canales de potasio, bloqueadores de los canales de calcio, inhibidores del intercambio de sodio-hidrógeno, agentes antiarrítmicos, agentes antiateroscleróticos, anticoagulantes, agentes antitrombóticos, agentes protrombolíticos, antagonistas de fibrinógeno, diuréticos, agentes antihipertensivos, inhibidores de ATPasa, antagonistas de receptores mineralocorticoides, inhibidores de fosfodiesterasas, agentes antidiabéticos, agentes anti-inflamatorios, antioxidantes, moduladores de la angiogénesis, agentes antiosteoporosis, terapias de sustitución hormonal, moduladores de receptores de hormonas, anticonceptivos orales, agentes antiobesidad, antidepresivos, agentes anti ansiedad, agentes antipsicóticos, agentes antiproliferativos, agentes antitumorales, agentes antiúlceras y para la enfermedad de reflujo gastroesofágico, agentes de hormona de crecimiento y/o secretagogos de hormona de crecimiento, miméticos de tiroideas, agentes anti-infecciosos, agentes antivirales, agentes antibacterianos, agentes antifúngicos, agentes que reducen los niveles de colesterol/lípidos y terapias para el perfil de lípidos, y agentes miméticos del preacondicionamiento isquémico y/o miocardio aturdido, agentes antiateroscleróticos, anticoagulantes, agentes antitrombóticos, agentes antihipertensivos, agentes antidiabéticos, y agentes antihipertensivos seleccionados entre inhibidores de ACE, antagonistas de receptores AT-1, antagonistas de receptores ET, antagonistas duales de receptores ET/All, inhibidores de vasopepsidasas, un agente antiplaquetario seleccionado entre bloqueantes de GPIIb/IIIa, antagonistas de P2Y₁ y P2Y₁₂, antagonistas de receptores de tromboxanos, o aspirina, junto con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable en una composición farmacéutica.

IV. Composiciones farmacéuticas, formulaciones y rutas de administración ejemplares y consideraciones sobre la dosificación

A continuación se proporcionan realizaciones ejemplares de varias composiciones farmacéuticas y medicamentos contemplados.

A. Preparación de medicamentos

Los compuestos de la presente invención son útiles en la preparación de medicamentos para tratar una variedad de afecciones, tales como afecciones asociadas con la desregulación de la muerte celular, el crecimiento celular aberrante y la hiperproliferación. Un experto en la técnica apreciará que uno cualquiera o más de los compuestos descritos en la presente memoria, incluyendo las numerosas realizaciones específicas, se preparan aplicando procedimientos estándar de fabricación farmacéutica. Tales medicamentos se pueden administrar al sujeto usando métodos de administración que son muy conocidos en las técnicas farmacéuticas.

B. Composiciones farmacéuticas ejemplares y formulación

En algunas realizaciones de la presente invención, las composiciones se administran solas, mientras que en algunas realizaciones diferentes, las composiciones están presentes preferiblemente en una formulación farmacéutica que comprende al menos un ingrediente/agente activo, como se ha discutido anteriormente, junto con un soporte sólido o, como alternativa, junto con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables y opcionalmente otros agentes terapéuticos (p. ej., los descritos en la sección III anteriormente en la presente). Cada vehículo debe ser "aceptable" en el sentido de que sea compatible con los demás ingredientes de la formulación y que no sea perjudicial para el sujeto.

Las formulaciones contempladas incluyen las que son adecuadas para la administración oral, rectal, nasal, tópica (incluyendo transdérmica, bucal y sublingual), vaginal, parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular, intravenosa e intradérmica) y pulmonar. En algunas realizaciones, las formulaciones se presentan convenientemente en una

forma de dosificación unitaria y se preparan mediante cualquier método conocido en la técnica farmacéutica. Dichos métodos incluyen la etapa de asociar el ingrediente activo con el vehículo que constituye uno o más ingredientes accesorios. En general, las formulaciones se preparan asociando de forma uniforme e íntima (p. ej., mezclando) el ingrediente activo con vehículos líquidos o vehículos sólidos finamente divididos o ambos, y a continuación, si es necesario, dando forma al producto.

Las formulaciones de la presente invención adecuadas para la administración oral se pueden presentar como unidades discretas tales como cápsulas, sobres o comprimidos, donde cada uno contiene preferiblemente una cantidad predeterminada del ingrediente activo; como un polvo o gránulos; como una disolución o suspensión en un líquido acuoso o no acuoso; o como una emulsión líquida de aceite en agua o una emulsión líquida de agua en aceite. En otras realizaciones, el ingrediente activo se presenta como un bolo, electuario o pasta, etc.

En algunas realizaciones, los comprimidos comprenden al menos un ingrediente activo y opcionalmente uno o más vehículos/agentes accesorios y se preparan comprimiendo o moldeando los agentes respectivos. En algunas realizaciones, los comprimidos prensados se preparan prensando en una máquina adecuada el ingrediente activo en una forma que fluya libremente tal como un polvo o gránulos, opcionalmente mezclado con un aglutinante (p. ej., povidona, gelatina, hidroxipropilmetil celulosa), lubricante, diluyente inerte, conservante, disgregante (p. ej., glicolato sódico de almidón, povidona entrecruzada, carboximetil celulosa de sodio entrecruzada), agente dispersante o tensioactivo. Los comprimidos moldeados se preparan moldeando en una máquina adecuada una mezcla del compuesto en polvo (p. ej., el ingrediente activo) humedecido con un diluyente líquido inerte. Opcionalmente, los comprimidos pueden estar recubiertos o ranurados y se pueden formular para que proporcionen una liberación lenta o controlada del ingrediente activo contenido en ellos usando, por ejemplo, hidroxipropilmetil celulosa en proporciones variadas para proporcionar el perfil de liberación deseado. Opcionalmente, los comprimidos se pueden proporcionar con un recubrimiento entérico, para proporcionar la liberación en partes del intestino que no sean el estómago.

Las formulaciones adecuadas para la administración tópica en la boca incluyen comprimidos para chupar que comprenden el ingrediente activo en una base con sabor, normalmente sacarosa y goma arábiga o de tragacanto; pastillas que comprenden el ingrediente activo en una base inerte tal como gelatina y glicerina, o sacarosa y goma arábiga; y lavados bucales que comprenden el ingrediente activo en un vehículo líquido adecuado.

Las composiciones farmacéuticas para la administración tópica según la presente invención se formulan opcionalmente como pomadas, cremas, suspensiones, lociones, polvos, disoluciones, pastas, geles, pulverizadores, aerosoles o aceites. En realizaciones alternativas, las formulaciones tópicas comprenden parches o vendajes tales como una venda o escayolas adhesivas impregnadas con el o los ingredientes activos y opcionalmente uno o más excipientes o diluyentes. En algunas realizaciones, las formulaciones tópicas incluyen uno o más compuestos que potencian la absorción o penetración del o los agentes activos a través de la piel u otras áreas afectadas. Los ejemplos de dichos potenciadores de la penetración dérmica incluyen dimetilsulfóxido (DMSO) y análogos relacionados.

Si se desea, la fase acuosa de la base de una crema incluye, por ejemplo, al menos aproximadamente un 30% p/p de un alcohol polihídrico, es decir, un alcohol que tiene dos o más grupos hidroxilo tal como propilen glicol, butano-1,3-diol, manitol, sorbitol, glicerol y polietilen glicol y mezclas de estos.

En algunas realizaciones, se constituyen emulsiones de fase oleosa de esta invención a partir de ingredientes conocidos de una manera conocida. Esta fase comprende típicamente un único emulsionante (conocido de otro modo como emulgente), en algunas realizaciones también es deseable que esta fase comprenda además una mezcla de al menos un emulsionante con una grasa o un aceite o con tanto una grasa como un aceite.

Preferiblemente, se incluye un emulsionante hidrofílico junto con un emulsionante lipofílico para que actúe como estabilizante. En algunas realizaciones también es preferible incluir tanto un aceite como una grasa. El o los emulsionantes con o sin el o los estabilizantes constituyen conjuntamente la denominada cera emulsionante, y la cera conjuntamente con el aceite y/o la grasa constituyen la denominada base de la pomada emulsionante que forma la fase dispersada oleosa de las formulaciones de tipo crema.

Los emulgentes y estabilizantes para emulsiones adecuados para uso en la formulación de la presente invención incluyen Tween 60, Span 80, alcohol cetosteárico, alcohol mirístico, monoestearato de glicerilo y lauril sulfato de sodio.

La elección de las grasas o aceites adecuados para la formulación se basa en la obtención de las propiedades deseadas (p. ej., propiedades cosméticas), ya que la solubilidad en la mayoría de aceites del compuesto/agente activo que probablemente se use en las formulaciones de emulsiones farmacéuticas es muy baja. Por lo tanto, preferiblemente las cremas deberían ser productos que se puedan lavar, que no manchen y que no sean grasos, con una consistencia adecuada para evitar que se produzcan pérdidas a partir de los tubos u otros contenedores. Se pueden usar ésteres de alquilo mono o dibásicos de cadena lineal o ramificada tales como di-isoadipato, estearato de isocetilo, diéster de propilen glicol de ácidos grasos de coco, miristato de isopropilo, oleato de decilo, palmitato de isopropilo, estearato de butilo, palmitato de 2-etilhexilo o una mezcla de ésteres de cadena ramificada conocida como

Crodamol CAP, siendo los tres últimos los ésteres preferidos. Éstos se pueden usar solos o en combinación dependiendo de las propiedades requeridas. Como alternativa, se pueden usar lípidos con un punto de fusión elevado tales como la parafina blanda blanca y/o parafina líquida u otros aceites minerales.

5 Las formulaciones adecuadas para la administración tópica en el ojo también incluyen las gotas oculares en las que el ingrediente activo se disuelve o suspende en un vehículo adecuado, especialmente un disolvente acuoso para el agente.

Las formulaciones para la administración rectal se pueden presentar como un supositorio con una base adecuada que comprende, por ejemplo, manteca de cacao o un salicilato.

10 Las formulaciones adecuadas para la administración vaginal se pueden presentar como formulaciones de pesarios, cremas, geles, pastas, espumas o aerosoles que contienen, además del agente, aquellos vehículos que se sabe en la técnica que son apropiados.

15 Las formulaciones adecuadas para la administración nasal, en las que el vehículo es un sólido, incluyen polvos gruesos que tienen un tamaño de partícula comprendido, por ejemplo, en el intervalo de aproximadamente 20 a aproximadamente 500 micrómetros, que se administran del mismo modo en que se consume rapé, es decir, mediante una inhalación rápida (p. ej., forzada) a través de las fosas nasales desde el contenedor del polvo que se mantiene cerca de la nariz. Otras formulaciones adecuadas para la administración en las que el vehículo es un líquido incluyen, pero no están limitadas a, pulverizadores, gotas o aerosoles con nebulizador nasales, e incluyen disoluciones acuosas u oleosas de los agentes.

20 Las formulaciones adecuadas para la administración parenteral incluyen disoluciones para inyección estériles isotónicas acuosas y no acuosas que pueden contener antioxidantes, tampones, agentes bacteriostáticos y solutos que hacen que la formulación sea isotónica con la sangre del receptor pretendido; y suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden incluir agentes de suspensión y agentes espesantes, y liposomas u otros sistemas microparticulados que están diseñados para dirigir el compuesto hacia componentes sanguíneos o uno o más órganos. En algunas realizaciones, las formulaciones se presentan/formulan en contenedores sellados de dosis unitarias o dosis múltiples, por ejemplo, ampollas y viales, y se pueden conservar en un estado de secado por congelación (liofilizado), que requiere solamente la adición del vehículo líquido estéril, por ejemplo, agua para inyecciones, inmediatamente antes de su uso. Las suspensiones y disoluciones para inyección extemporáneas se pueden preparar a partir de polvos, gránulos y comprimidos estériles del tipo descrito previamente.

30 Las formulaciones de dosificación unitarias preferidas son aquellas que contienen una unidad o dosis diaria, una subdosis diaria, según se ha recitado anteriormente en la presente memoria, o una fracción apropiada de ésta, de un agente.

35 Debe entenderse que, además de los ingredientes mencionados en particular anteriormente, las formulaciones de esta invención pueden incluir otros agentes convencionales en la técnica teniendo en cuenta el tipo de formulación en cuestión, por ejemplo, los adecuados para administración oral pueden incluir agentes adicionales tales como agentes edulcorantes, espesantes y saporíferos. También se pretende que los agentes y composiciones de esta invención se combinen con otras composiciones y terapias adecuadas. Otras formulaciones adicionales incluyen opcionalmente aditivos alimentarios (edulcorantes, saporíferos, colorantes adecuados, etc.) fitonutrientes (p. ej., aceite de semillas de lino), minerales (p. ej., Ca, Fe, K, etc.), vitaminas y otras composiciones aceptables (p. ej., ácido linoleico conjugado), expansores y estabilizantes, etc.

40 **C. Consideraciones sobre las rutas de administración ejemplares y la dosificación**

Se conocen varios sistemas de administración y se pueden usar para administrar los agentes terapéuticos (p. ej., los compuestos ejemplares como se ha descrito anteriormente) de la presente invención, p. ej., la encapsulación en liposomas, micropartículas, microcápsulas, endocitosis mediada por receptores y similares. Los métodos de administración incluyen, pero no están limitados a, las rutas intraarterial, intramuscular, intravenosa, intranasal y oral. 45 En realizaciones específicas, puede ser deseable administrar las composiciones farmacéuticas de la invención localmente en el área que necesita tratamiento; esto se puede conseguir, por ejemplo, y no como limitación, mediante la infusión local durante cirugía, inyección, o mediante un catéter.

Los agentes identificados se pueden administrar a sujetos o individuos susceptibles a o que presenten riesgo de desarrollar un crecimiento patológico de las células diana y afecciones correlacionadas. Cuando el agente se administra a un sujeto tal como un ratón, una rata o un paciente humano, el agente se puede añadir a un vehículo farmacéuticamente aceptable y se puede administrar sistémicamente o tópicamente al sujeto. Para identificar los pacientes que se pueden tratar de forma beneficiosa, se toma una muestra tisular del paciente y las células se ensayan para determinar la sensibilidad al agente. 50

Las cantidades terapéuticas se determinan empíricamente y varían con la patología que se está tratando, el sujeto que se está tratando y la eficacia y toxicidad del agente. Cuando se administra a un animal, el método es útil para confirmar además la eficacia del agente. Un ejemplo de un modelo animal es MLR/MpJ-*lpr/lpr* ("MLR-*lpr*") (disponible en Jackson Laboratories, Bar Harbor, Maine). Los ratones MLR-*lpr* desarrollan una enfermedad autoinmune 55

sistémica. Como alternativa, se pueden desarrollar otros modelos animales induciendo un crecimiento tumoral, por ejemplo, inoculando subcutáneamente a ratones desnudos aproximadamente 10^5 a aproximadamente 10^9 células hiperproliferativas, cancerosas o diana como se define en la presente memoria. Cuando el tumor se ha establecido, se administran los compuestos descritos en la presente memoria, por ejemplo, mediante una inyección subcutánea alrededor del tumor. Se realizan mediciones del tumor en dos dimensiones para determinar la reducción del tamaño del tumor, utilizando un calibre vernier dos veces por semana. También se pueden emplear otros modelos animales según sea apropiado. Dichos modelos animales para las enfermedades y afecciones descritas anteriormente son muy conocidos en la técnica.

En algunas realizaciones, la administración *in vivo* se realiza en una dosis, de forma continua o intermitente durante el transcurso del tratamiento. Los métodos para determinar los medios y la dosificación de administración más efectivos son muy conocidos para los expertos en la técnica y varían con la composición usada para la terapia, el propósito de la terapia, la célula diana que se está tratando y el sujeto que se está tratando. Las administraciones únicas o múltiples se llevan a cabo con el nivel y patrón de dosis que selecciona el médico encargado del tratamiento.

Los expertos en la técnica determinarán fácilmente las formulaciones de dosificación y los métodos de administración de los agentes adecuados. Preferiblemente, los compuestos se administran a una dosis de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 200 mg/kg, más preferiblemente a aproximadamente 0,1 mg/kg a aproximadamente 100 mg/kg, aún más preferiblemente a aproximadamente 0,5 mg/kg a aproximadamente 50 mg/kg. Cuando los compuestos descritos en la presente memoria se co-administran con otro agente (p. ej., como agentes sensibilizantes), la cantidad efectiva puede ser menor que cuando el agente se usa solo.

Las composiciones farmacéuticas se pueden administrar oralmente, intranasalmente, parenteralmente o mediante terapia de inhalación, y pueden adoptar la forma de comprimidos, comprimidos para chupar, gránulos, cápsulas, píldoras, ampollas, supositorios o forma de aerosol. También pueden adoptar la forma de suspensiones, disoluciones y emulsiones del ingrediente activo en diluyentes acuosos o no acuosos, jarabes, granulados o polvos. Además de un agente de los compuestos de la presente invención, las composiciones farmacéuticas también pueden contener otros compuestos farmacéuticamente activos o una pluralidad de compuestos de la invención.

Más particularmente, un agente de la presente invención, también referido en la presente memoria como el ingrediente activo, se puede administrar para uso en terapia mediante cualquier ruta adecuada incluyendo, pero no limitado a, oral, rectal, nasal, tópica (incluyendo, pero no limitado a, transdérmica, aerosol, bucal y sublingual), vaginal, parental (incluyendo, pero no limitado a, subcutánea, intramuscular, intravenosa e intradérmica) y pulmonar. También se aprecia que la ruta preferida varía con la afección y la edad del receptor, y la enfermedad que se está tratando.

Idealmente, el agente se debería administrar para conseguir las concentraciones de pico del compuesto activo en los sitios de la enfermedad. Esto se puede conseguir, por ejemplo, mediante la inyección intravenosa del agente, opcionalmente en disolución salina, o mediante la administración oral, por ejemplo, como un comprimido, cápsula o jarabe que contenga el ingrediente activo.

Los niveles deseables en sangre del agente se pueden mantener mediante una infusión continua para proporcionar una cantidad terapéutica del ingrediente activo en el tejido enfermo. Se contempla el uso de combinaciones operativas para proporcionar combinaciones terapéuticas que requieran una dosificación total inferior de cada componente de la que puede requerirse cuando cada fármaco o compuesto terapéutico individual se usa solo, reduciendo de esta manera los efectos adversos.

D. Consideraciones sobre las rutas de co-administración ejemplares y la dosificación

La invención también incluye los compuestos de tipo piridonil guanidina para uso en terapia, lo que implica la co-administración de los compuestos descritos en la presente memoria con uno o más agentes activos adicionales. También se describen métodos para potenciar las terapias y/o composiciones farmacéuticas de la técnica anterior mediante la co-administración de un compuesto de esta invención. En los procedimientos de co-administración, los agentes se pueden administrar de forma concurrente o secuencial. Los compuestos descritos en la presente memoria se pueden administrar antes del o de los otros agentes activos. Las formulaciones farmacéuticas y los modos de administración pueden ser cualesquiera de los descritos anteriormente. Además, los dos o más agentes químicos, agentes biológicos o radiación co-administrados se pueden administrar, cada uno de ellos, usando diferentes modos o diferentes formulaciones.

El agente o los agentes que se van a co-administrar dependen del tipo de afección que se está tratando. Por ejemplo, cuando la afección que se está tratando es cáncer, el agente adicional puede ser un agente quimioterapéutico o radiación. Cuando la afección que se está tratando es un trastorno inmune, el agente adicional podrá ser un agente inmunosupresor o anti-inflamatorio. Cuando la afección que se está tratando es inflamación crónica, el agente adicional puede ser un agente anti-inflamatorio. Los agentes adicionales que se van a co-administrar, tales como un agente contra el cáncer, inmunosupresor, anti-inflamatorio, pueden ser cualesquiera de los agentes muy conocidos en la técnica, incluyendo, pero no limitado a, los que se encuentran actualmente en uso clínico. La determinación del tipo y la dosis del tratamiento de radiación adecuados también se encuentra dentro de las competencias del experto

en la técnica o se pueden determinar de forma relativamente sencilla.

El tratamiento de las diferentes afecciones asociadas con la apoptosis anormal generalmente está limitado por los dos factores principales siguientes: (1) el desarrollo de resistencia a fármacos y (2) la toxicidad de los agentes terapéuticos conocidos. En determinados cánceres, por ejemplo, se ha mostrado que la resistencia a agentes químicos y la terapia de radiación están asociadas con la inhibición de la apoptosis. Algunos agentes terapéuticos tienen efectos secundarios perjudiciales, incluyendo linfotoxicidad no específica, y toxicidad de la médula ósea y renal.

Los métodos descritos en la presente memoria abordan estos dos problemas. Cuando se requieren dosis mayores para conseguir un beneficio terapéutico, la resistencia a fármacos se resuelve mediante la co-administración de los compuestos descritos en la presente memoria con el agente conocido. Los compuestos descritos en la presente memoria sensibilizan las células diana frente a los agentes conocidos (y viceversa) y, por consiguiente, se necesita una cantidad menor de estos agentes para conseguir un beneficio terapéutico.

La función sensibilizante de los compuestos reivindicados también aborda los problemas asociados con los efectos tóxicos de los agentes terapéuticos conocidos. En aquellas situaciones en las que el agente conocido es tóxico, es deseable limitar las dosificaciones administradas en todos los casos, y particularmente en aquellos casos en los que la resistencia a fármacos ha incrementado la dosificación requerida. Cuando los compuestos reivindicados se co-administran con el agente conocido, reducen la dosificación requerida, lo cual, a su vez, reduce los efectos perjudiciales.

Ejemplos

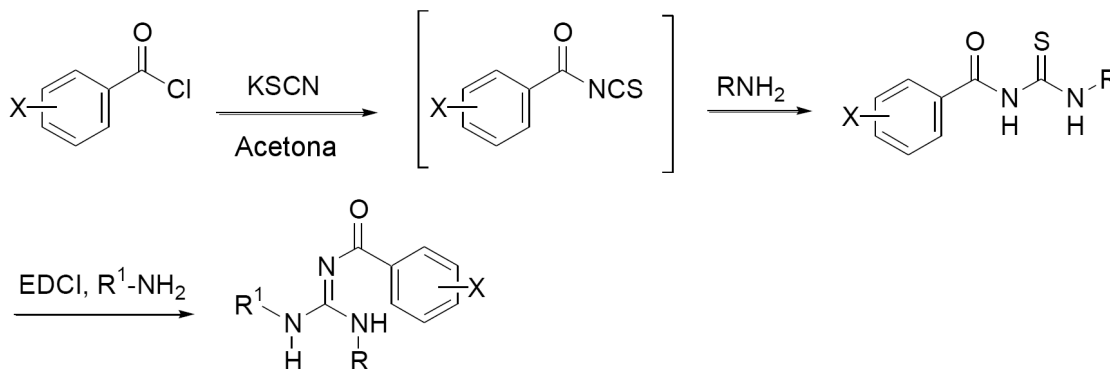
La invención que se acaba de describir de forma general, se comprenderá más fácilmente por referencia a los siguientes ejemplos, que se incluyen meramente para propósitos de ilustración de determinados aspectos y realizaciones de la presente invención, y no pretenden limitar la invención.

Ejemplo 1 – Métodos generales para preparar compuestos de tipo piridonil guanidina

A continuación se describen procedimientos sintéticos generales ejemplares para preparar compuestos de tipo piridonil guanidina, junto con un procedimiento sintético ejemplar para preparar el compuesto de tipo piridonil guanidina específico (Z)-3,4-difluoro-N-((5-hidroxipiridin-3-ilamino)(3-(trifluorometil)fenilamino)metilen)benzamida.

Parte I: método general para preparar compuestos de tipo piridonil guanidina

Esquema 2



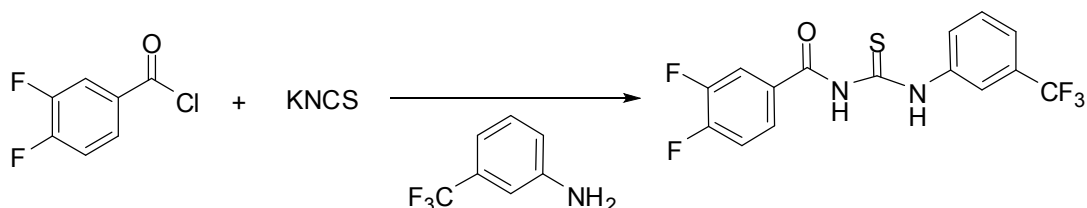
Las guanidinas se pueden preparar a partir de un cloruro de ácido, una primera amina y una segunda amina usando un procedimiento de tres etapas. En primer lugar, el cloruro de ácido requerido se combina con tiocianato de potasio en un disolvente orgánico y esta mezcla se agita a temperatura ambiente durante 1-4 horas. La mezcla resultante se concentra en vacío y se usa inmediatamente.

En una segunda etapa, se disuelve una primera amina apropiada (RNH_2) en un disolvente orgánico, tal como cloruro de metileno, a temperatura ambiente y se añade el isotiocianato de acilo de la primera etapa. La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 8-16 horas. Se evaporan los disolventes en vacío y el residuo resultante se trata con un disolvente orgánico no polar templado, a continuación se deja enfriar y se recoge por filtración. El residuo recogido se lava con un disolvente orgánico no polar y se seca. El residuo resultante se puede usar sin purificación adicional. Como alternativa, la primera amina en la forma de una sal de hidrocloreto se disuelve en un disolvente orgánico y se trata con una base orgánica impedida estéricamente, tal como trietilamina, a continuación se agita a temperatura ambiente durante 1-4 horas. El isotiocianato de acilo de la etapa 1 se añade a continuación y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 8-16 horas. Se eliminan los disolventes en vacío y el residuo resultante se purifica por cromatografía.

En la tercera etapa, la acil tiourea de la etapa 2 y una segunda amina apropiada (R^1-NH_2) se disuelven en un disolvente orgánico polar, tal como dimetilformamida, a temperatura ambiente para formar una mezcla. A esta mezcla, se le añade 1-etil-2',2'-dimetilaminopropilcarbodiimida y la mezcla resultante se agita hasta que la reacción se haya completado según el análisis de HPLC de las alícuotas de la mezcla de reacción. Los tiempos de reacción típicos varían de 30 minutos a 12 horas, y la mezcla de reacción se puede calentar (p. ej., hasta aproximadamente 60°C) para acelerar la reacción. Una vez que la reacción se haya completado según el análisis de HPLC, la mezcla de reacción se diluye con un disolvente orgánico (tal como acetato de etilo), se lava con agua, se lava con salmuera y la capa orgánica se seca sobre un agente de secado apropiado, se filtra y se eliminan los disolventes bajo presión reducida. El producto deseado se puede purificar por cromatografía, si es necesario.

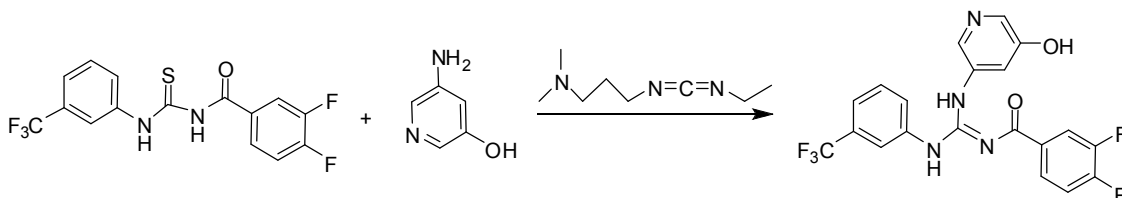
10 **Parte II: procedimiento sintético ejemplar para preparar el compuesto de tipo piridonil guanidina (Z)-3,4-difluoro-N-((5-hidroxipiridin-3-ilamino)(3-(trifluorometil)fenilamino)metilen)benzamida**

Etapa A: procedimiento representativo para preparar un isotiocianato de benzoilo sustituido *in situ* y su conversión a una tiourea



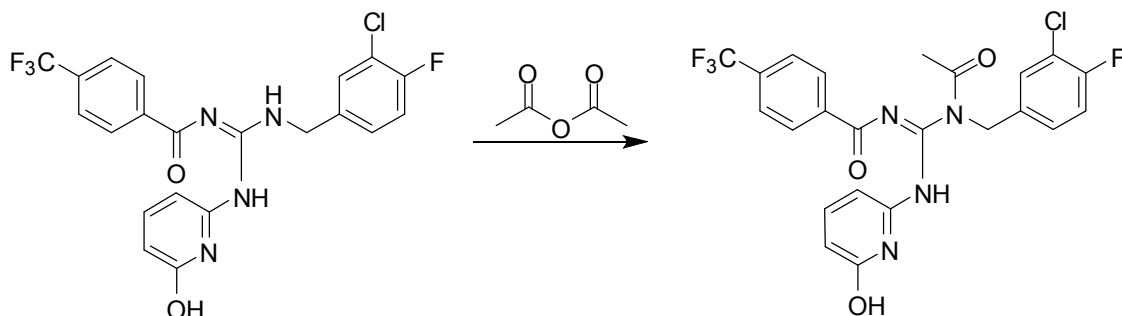
15 A una disolución de cloruro de 3,4-difluorobenzoilo (5.00 mL, 39,7 mmoles, 1 equiv.) en acetonitrilo (79 mL) a 0°C, se añadió tiocianato de potasio sólido (4,25 g, 43,7 mmoles, 1,10 equiv.). Después de 10 minutos, se retiró el baño de refrigeración y se dejó que la mezcla de reacción se calentara hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió 3-trifluorometilaniolina (6,40 g, 39,7 mmoles, 1,00 equiv.) sin disolvente y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La disolución se diluyó con agua (250 mL) y la suspensión resultante se filtró y se secó en vacío a 70°C para rendir 14,06 g de N1-((etilimino)metilen)-N3,N3-dimetilpropano-1,3-diamina.

Etapa B: procedimiento representativo para el acoplamiento de una tiourea con una amina



25 En un vial de vidrio, se combinaron N1-((etilimino)metilen)-N3,N3-dimetilpropano-1,3-diamina (43 mg, 0,278 mmoles), 3,4-difluoro-N-((3-(trifluorometil)fenil)carbamotioil)benzamida (100 mg, 0,278 mmoles) y 5-aminopiridin-3-ol (31 mg, 0,278 mmoles), y se añadió dimetilformamida anhidra (1,5 mL). Se tapó el vial y la mezcla se calentó a 65°C durante 2 h. Después de enfriar la mezcla hasta temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua y después con salmuera. La capa orgánica se evaporó sobre gel de sílice y el producto se purificó mediante cromatografía eluyendo con 50-100% de acetato de etilo en hexanos para proporcionar (Z)-3,4-difluoro-N-((5-hidroxipiridin-3-il)amino)(3(trifluorometil)fenil) amino)metilen)benzamida como un aceite incoloro.

Ejemplo 2 – Preparación de (E)-N-((N-(3-cloro-4-fluorobencil)acetamido)(6-hidroxipiridin-2-ilamino)metilen)-4-(trifluorometil)benzamida

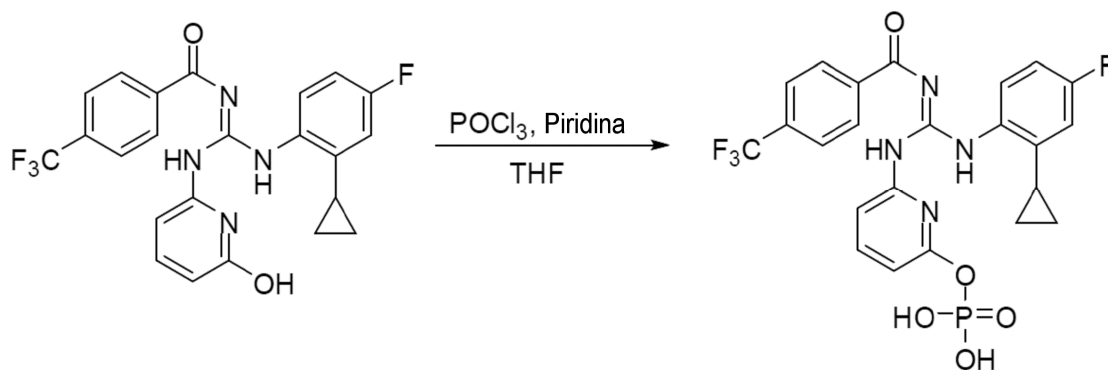


El compuesto de tipo piridonil guanidina (*Z*)-*N*-(((3-cloro-4-fluorobencil)amino)((6-hidroxi-piridin-2-il)amino)metilen)-4-(trifluorometil)benzamida se preparó tomando como base los procedimientos descritos en el Ejemplo 1. A continuación, se disolvió (*Z*)-*N*-(((3-cloro-4-fluorobencil)amino)((6-hidroxi-piridin-2-il)amino)metilen)-4-(trifluorometil)benzamida (0,1 g, 0,214 mmoles) en piridina (1 mL) con 4-dimetilaminopiridina (0,026 g, 0,214 mmoles) bajo nitrógeno a temperatura ambiente y se añadió anhídrido acético (0,022 g, 0,214 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h, con lo cual se formó una suspensión de sólidos blanca espesa. El análisis por RP-HPLC indicó una mezcla ~1:1 de material de partida y producto. Se añadieron piridina (aproximadamente 0,5 mL) y anhídrido acético (~10 μ L) adicionales. Se continuó agitando durante otras 4 h y a continuación la mezcla se diluyó con agua y acetato de etilo. Se añadió NH_4Cl acuoso saturado a la mezcla y se separaron las capas. La capa orgánica se lavó con agua y después con salmuera y se secó (MgSO_4). La cromatografía, eluyendo con 30-50% de acetato de etilo en hexanos, proporcionó un sólido blanco, el cual se trituró con éter dietílico para proporcionar (*E*)-*N*-((*N*-(3-cloro-4-fluorobencil)acetamido)((6-hidroxi-piridin-2-il)amino)metilen)-4-(trifluorometil) benzamida (52 mg, 48%).

15 Ejemplo 3 – Preparación de (*Z*)-6-(3-(2-ciclopropil-4-fluorofenil)-2-(4-(trifluorometil)benzoil)guanidino)piridin-2-ilfosfato de sodio

El compuesto del título se preparó a partir del compuesto de tipo piridonil guanidina (*Z*)-*N*-(((3-cloro-4-fluorobencil)amino)((6-hidroxi-piridin-2-il)amino)metilen)-4-(trifluorometil)benzamida, el cual se preparó tomando como base los procedimientos descritos en el Ejemplo 1.

Etapa 1: Instalación de un grupo de tipo ácido fosfórico



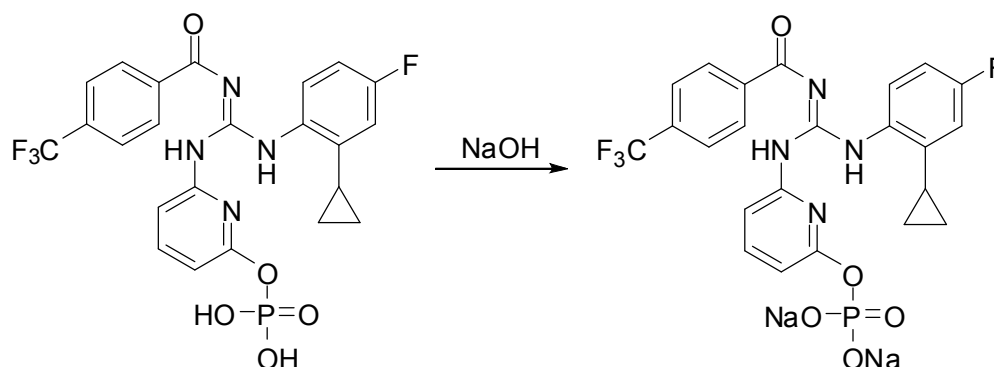
20

Se disolvió (*Z*)-*N*-(((2-ciclopropil-4-fluorofenil)amino)((6-hidroxi-piridin-2-il)amino)metilen)-4-(trifluorometil)benzamida (50 mg, 0,11 mmoles) en THF (4,5 mL) y se añadió piridina (70 μ L, 0,87 mmoles). A continuación, la reacción se enfrió hasta 0°C y se añadió oxocloruro de fósforo (41 μ L, 0,44 mmoles) gota a gota. La reacción se agitó durante 1 h a 0°C y a continuación se paró con NaOH 1 N (hasta pH = 12). La fase acuosa se diluyó (3 mL de agua) y a continuación se acidificó hasta pH = 1 con HCl 6 N. A continuación, la fase acuosa se extrajo cinco veces con EtOAc:THF 1:1. Los extractos combinados se secaron sobre sulfato de sodio y a continuación se concentraron para proporcionar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa (agua/MeOH) proporcionando dihidrógenofosfato de (*Z*)-6-(3-(2-ciclopropil-4-fluorofenil)-2-(4-(trifluorometil)benzoil)guanidino)piridin-2-ilo (13 mg, 0,024 mmoles, 22% de rendimiento). $^1\text{HMRN}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13,08 (bs, 1H), 11,79 (bs, 1H), 11,09 (bs, 1H), 10,64 (sa, 1H), 8,07 - 8,02 (m, 1H), 7,94 - 7,87 (m, 1H), 7,74 (d, 1H, $J=7,6$ Hz), 7,57 (m, 1H), 7,31 (dd, 1H, $J=8,0, 6,6$), 7,10 - 7,02 (m, 2H), 6,91 - 6,82 (m, 3H), 6,73 (d, 1H, $J=8,0$ Hz), 2,09 - 1,93 (m, 1H), 0,92 - 0,88 (m, 2H), 0,74 - 0,70 (m, 1H), 0,67 - 0,63 (m, 1H). MS (ES+) 538,8.

25

30

Etapa 2: Conversión del grupo de tipo ácido fosfórico en un grupo de tipo fosfato de sodio

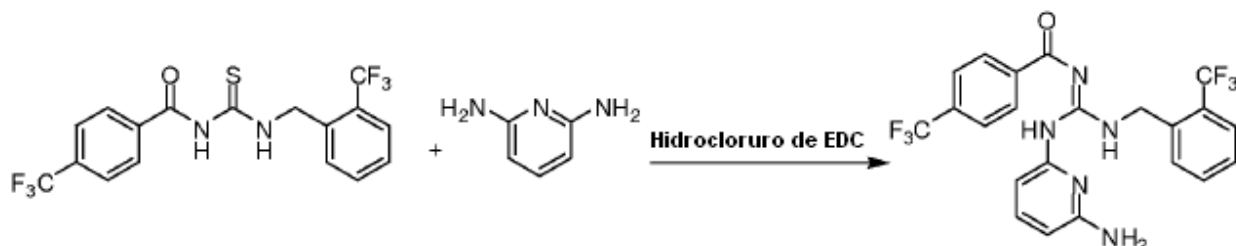


Se disolvió dihidrógenofosfato de (Z)-6-(3-(2-ciclopropil-4-fluorofenil)-2-(4-(trifluorometil)benzoil)guanidino)piridina-2-ilo (13 mg, 0,024 mmoles) en THF (5 mL) y se añadieron 48 mL de una disolución de hidróxido de sodio 2 N (0,048 mmoles). La disolución se concentró en vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo.

Ejemplo 4 - Preparación de (Z)-N-(((6-(metilsulfonamido)piridin-2-il)amino)((2-(trifluorometil)encil)amino)metilen)-4-(trifluorometil)benzamida

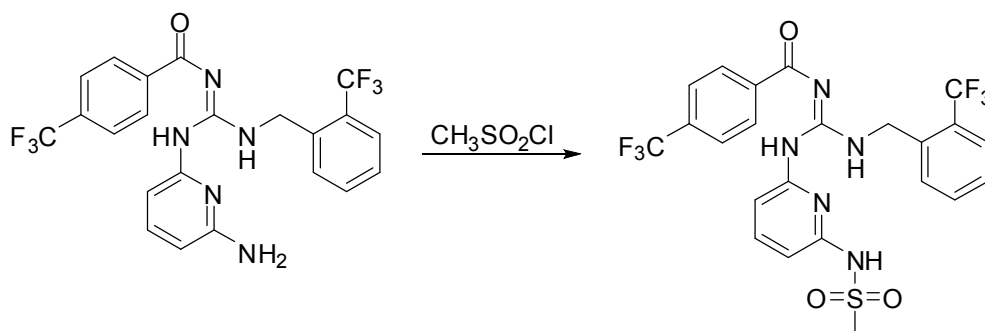
El compuesto del título se preparó según los procedimientos que se describen a continuación en las Etapas 1 y 2.

Etapas 1: Preparación de (Z)-N-(((6-aminopiridin-2-il)amino)((2-(trifluorometil)encil)amino)metilen)-4-(trifluorometil) benzamida



Una disolución de 4-(trifluorometil)-N-((2-(trifluorometil)encil)carbamotioil)benzamida (2,0 g, 4,92 mmoles), 2,6-diaminopiridina (591 mg, 5,41 mmoles) e hidrocloreto de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (hidrocloreto de EDC) (1,13 g, 5,91 mmoles) en DMF (49 mL) se calentó hasta 65°C durante 30 minutos y a continuación se dejó que se enfriara hasta temperatura ambiente. A continuación, la mezcla se diluyó con acetato de etilo, se lavó con una disolución acuosa de bicarbonato de sodio, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para proporcionar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía (gradiente: 9:1 hexanos:EtOAc hasta 6:4 hexanos:EtOAc) para proporcionar (Z)-N-(((6-aminopiridin-2-il)amino)((2-(trifluorometil)encil)amino)metilen)-4-(trifluorometil)benzamida como un sólido amarillo (1,31 g, 55% de rendimiento).

Etapas 2: Preparación de (Z)-N-(((6-(metilsulfonamido)piridin-2-il)amino)((2-(trifluorometil)encil)amino)metilen)-4-(trifluorometil)benzamida



Se disolvió (Z)-N-(((6-aminopiridin-2-il)amino)((2-(trifluorometil)encil)amino)metilen)-4-(trifluorometil)benzamida (200 mg, 0,42 mmoles) en diclorometano (3,8 mL) y se añadió piridina (0,4 mL) seguida de cloruro de mesilo (32 µL, 0,42 mmoles). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 días, y se añadió otro equivalente de cloruro de mesilo (32 µL, 0,42 mmoles) y se continuó agitando durante otras 24 h. A continuación, el material crudo se concentró, y el residuo se repartió entre agua y acetato de etilo, y la capa orgánica se lavó con salmuera, a continuación se secó sobre sulfato de sodio y se concentró en vacío para proporcionar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía (gradiente: 8:2 hexanos:EtOAc hasta 2:8 hexanos:EtOAc) para proporcionar el compuesto del título (95 mg, 41% de rendimiento).

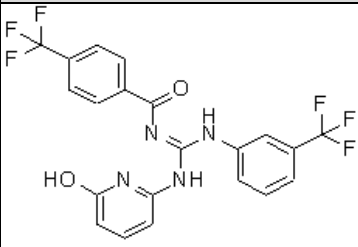
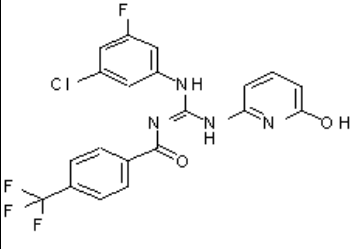
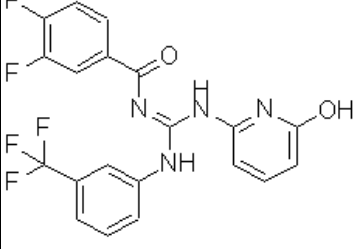
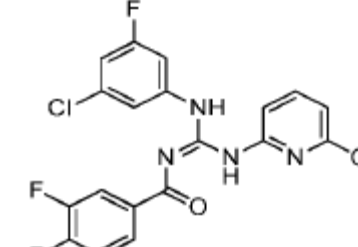
Ejemplo 5 - Compuestos de tipo piridonil guanidina y datos de caracterización

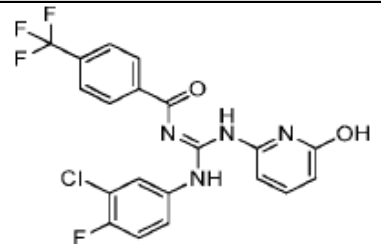
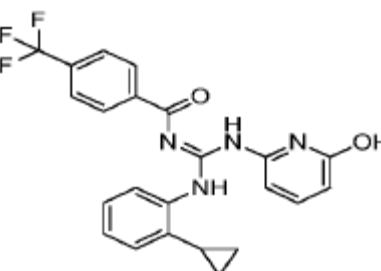
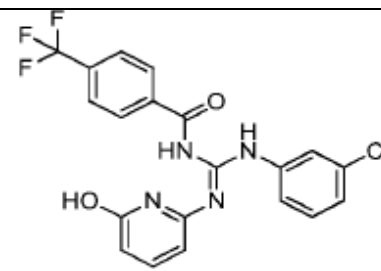
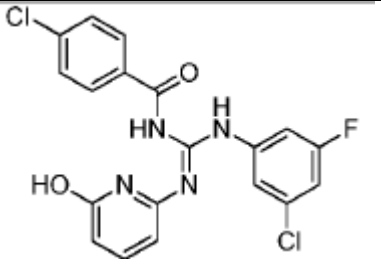
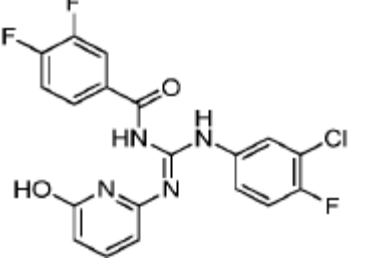
Los compuestos de la Tabla 2 a continuación se prepararon tomando como base los procedimientos descritos en los Ejemplos 1-4 y los procedimientos descritos en la descripción detallada. Los materiales de partida se pueden obtener de fuentes comerciales (p. ej., cloruro de ácido: cloruro de 4-clorobenzoílo, cloruro de 3-clorobenzoílo y cloruro de 4-fluorobenilo; primer compuesto de tipo amina: 2-trifluorometilaminilina, 2-*tert*-butilaminilina; y segunda amina: 6-aminopiridin-3-ol, 5-aminopiridin-5-ol y 6-aminopiridin-2-ol) o se pueden preparar fácilmente a partir de materiales disponibles comercialmente. Además, los compuestos ejemplares se caracterizaron mediante cromatografía líquida de alta resolución (HPLC), espectrometría de masas (MS) y/o espectroscopía de resonancia magnética nuclear de ¹H. En la Tabla 2 a continuación se proporciona el método de HPLC y el tiempo de retención, junto con los datos de los espectros de masas. Los métodos de HPLC usados son los que se indican a continuación: las condiciones del

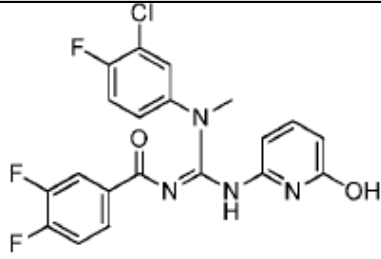
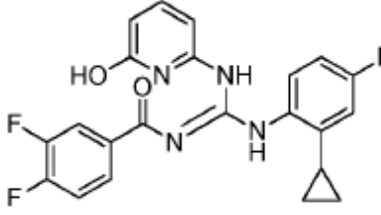
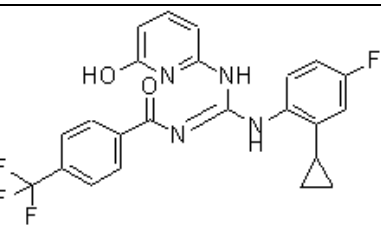
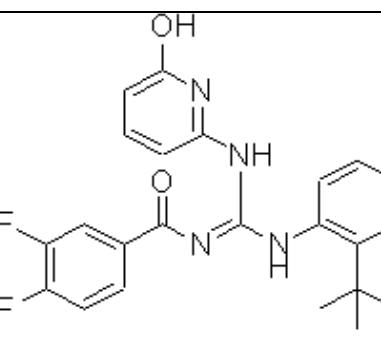
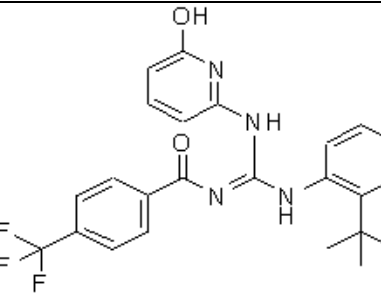
Método A fueron una columna C-18 de Waters, 4,6 x 150 mm, 3,5 micrómetros, 23°C, 1,0 mL/min, 1 min 25% de MeCN en H₂O (0,1% TFA), 10 min gradiente de 25%~95% de MeCN en H₂O (0,1% de TFA), 95% de MeCN en H₂O (0,1% de TFA) durante 5 min y a continuación equilibrar hasta 25% de MeCN en H₂O (0,1% de TFA) durante 2,0 min; las condiciones del Método B fueron una columna Zorbax C-18 de Agilent, 4,6 x 50 mm, 1,8 micrómetros, 23°C, 1,0 mL/min, 1 min 25% de MeCN en H₂O (0,1% de TFA), 5 min gradiente de 25%~95% de MeCN en H₂O (0,1% de TFA), 1 min a 95% de MeCN en H₂O (0,1% de TFA) y a continuación equilibrar hasta 25% de MeCN en H₂O (0,1% de TFA) durante 1,0 min; las condiciones del Método C fueron Kinetex C18 de Phenomenex (3,0 mm x 50 mm), 2,6 micrómetros, 58°C, 1,5 mL/min, 4 min gradiente desde 5% de MeCN (0,1% de TFA) en H₂O (0,1% de TFA) hasta 100% de MeCN (0,1% de TFA), 100% de MeCN (0,1% de TFA) durante 0,5 min y a continuación equilibrar hasta 5% de MeCN (0,1% de TFA) en H₂O (0,1% de TFA) durante 1,5 min; y las condiciones del Método D fueron Kinetex C18 de Phenomenex (3,0 mm x 50 mm), 2,6 micrómetros, 40°C, 1,5 mL/min, 4 min gradiente desde 5% de MeCN (0,1% de TFA) en H₂O (0,1% de TFA) hasta 100% de MeCN (0,1% de TFA), 100% de MeCN (0,1% de TFA) durante 0,5 min y a continuación equilibrar hasta 5% de MeCN (0,1% de TFA) en H₂O (0,1% de TFA) durante 1,5 min. La expresión "MeCN (0,1% de TFA)" está reconocida en la técnica y se refiere a acetonitrilo que contiene un 0,1% p/p de ácido trifluoroacético. El símbolo "ND" indica que no existen datos disponibles.

Los datos de resonancia magnética nuclear de ¹H para los compuestos ejemplares se proporcionan en la Tabla 3.

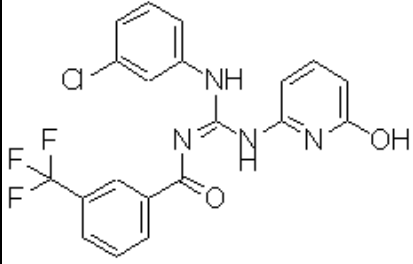
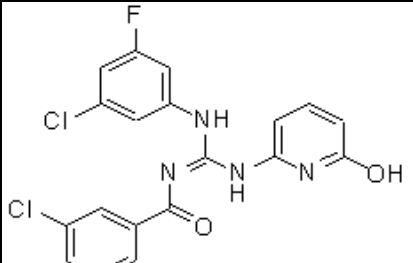
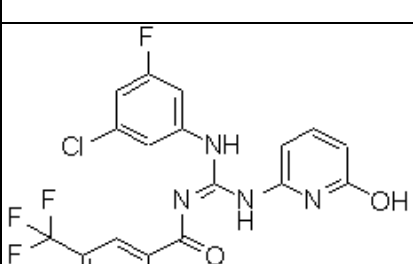
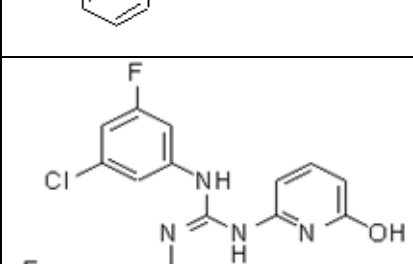
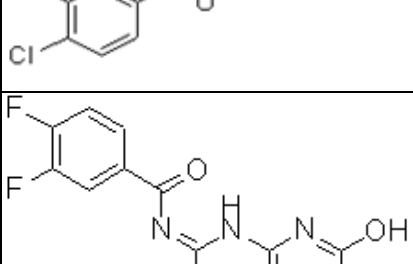
Tabla 2

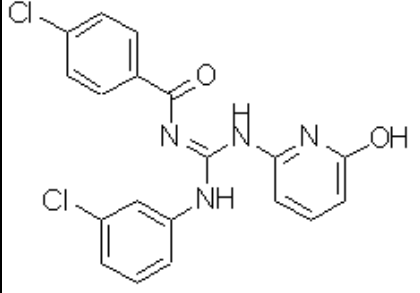
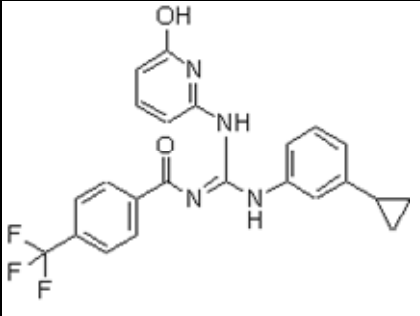
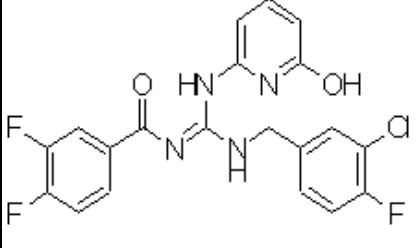
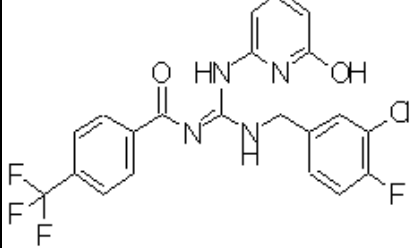
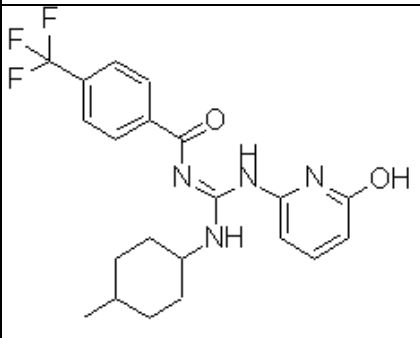
Compuesto No.	Estructura química	PM calculado (g/mol)	MS (EI+) m/z	Método de HPLC	Tiempo de retención en HPLC (min)
A-1		468,35	469	B	7,09
A-2		452,79	452,06	D	2,94
A-3		436,33	437	B	6,85
A-4		420,77	420,06	D	3,02

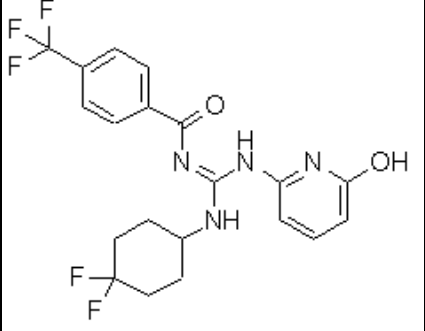
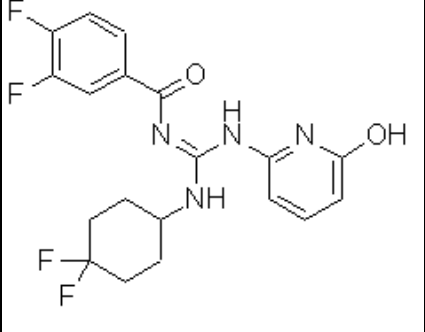
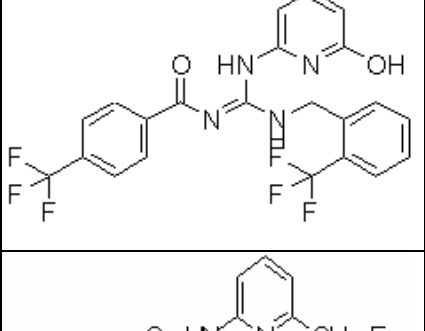
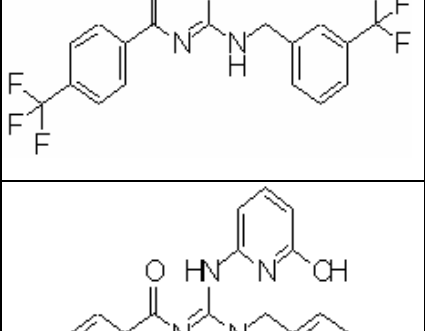
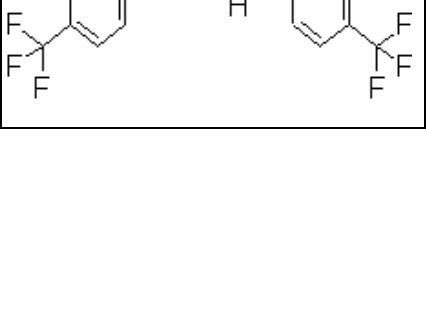
Compuesto No.	Estructura química	PM calculado (g/mol)	MS (EI+) m/z	Método de HPLC	Tiempo de retención en HPLC (min)
A-5		452,79	452,82, 454,78	A	12,40
A-6		440,42	440,91	A	10,20
A-7		434,80	434,81	D	2,80
A-8		419,24	419,25	D	2,88
A-9		420,77	472,79, 474,81	A	15,20

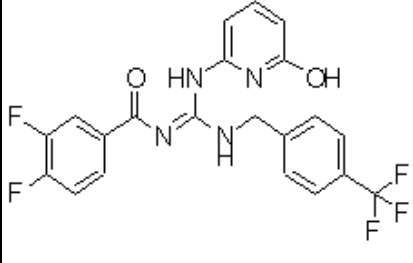
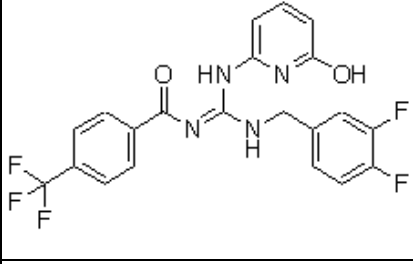
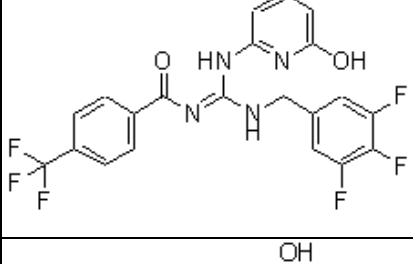
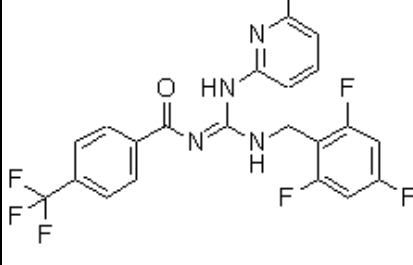
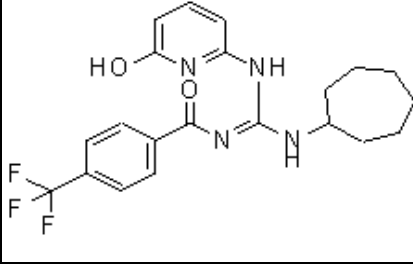
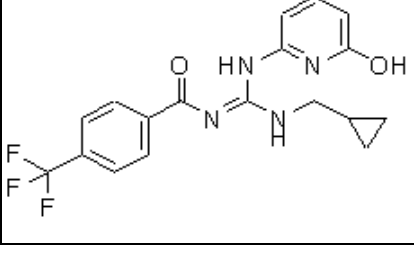
Compuesto No.	Estructura química	PM calculado (g/mol)	MS (EI+) m/z	Método de HPLC	Tiempo de retención en HPLC (min)
A-10		434,80	434,81, 436,83	A	7,47
A-11		426,39	427,00	B	5,99
A-12		458,41	459,00	B	6,30
A-13		424,44	424,97	A	9,76
A-14		456,46	456,95	A	10,30

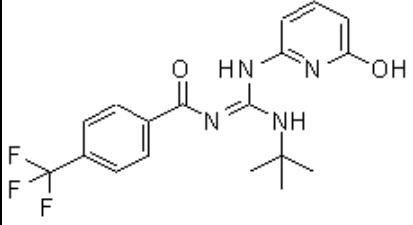
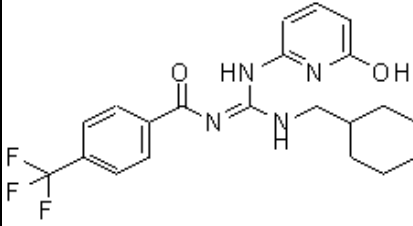
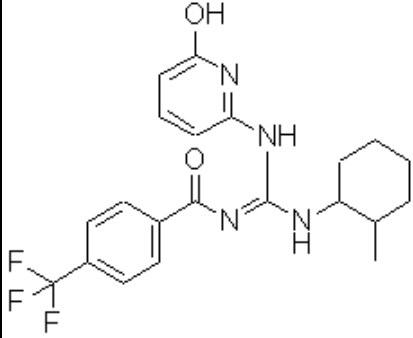
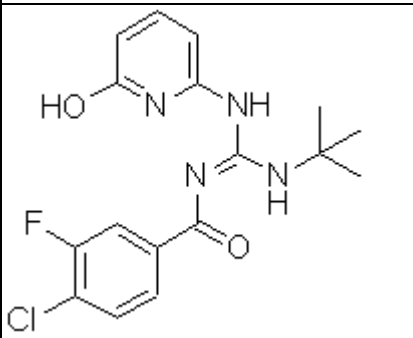
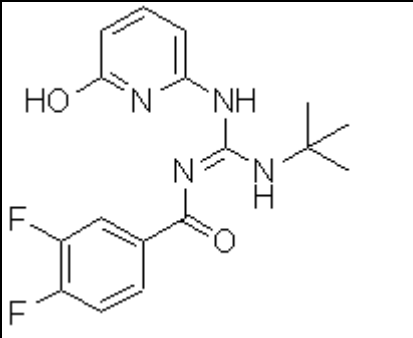
Compuesto No.	Estructura química	PM calculado (g/mol)	MS (EI+) m/z	Método de HPLC	Tiempo de retención en HPLC (min)
A-15		434,80	434,07	D	2,79
A-16		434,80	434,07	D	2,32
A-17		468,35	468,10	D	3,01
A-18		452,79	452,06	D	3,09
A-19		401,25	400,04	D	2,74

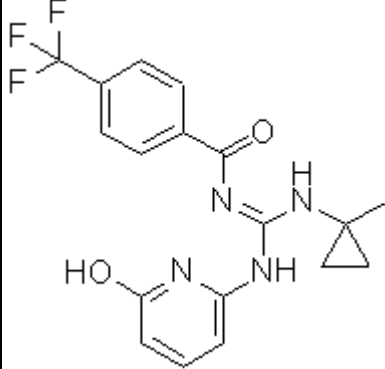
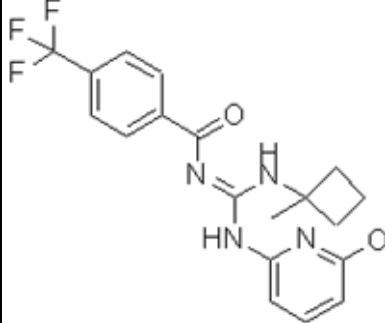
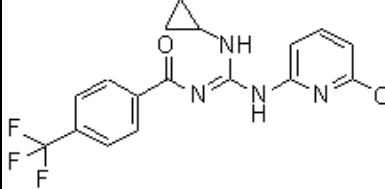
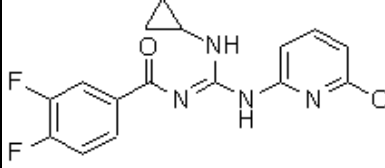
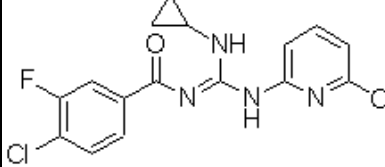
Compuesto No.	Estructura química	PM calculado (g/mol)	MS (EI+) m/z	Método de HPLC	Tiempo de retención en HPLC (min)
A-20		434,80	434,07	D	2,90
A-21		419,24	418,03	D	3,04
A-22		452,79	452,06	D	3,19
A-23		437,23	436,03	D	3,19
A-24		402,78	402,06	D	2,80

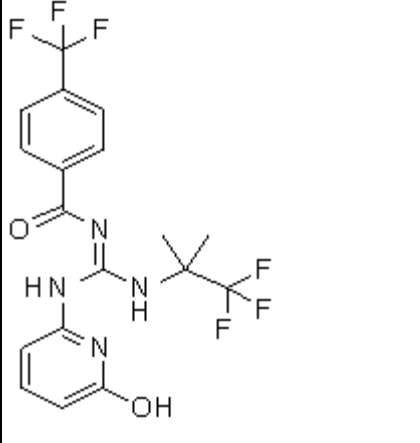
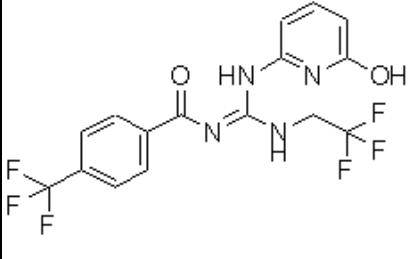
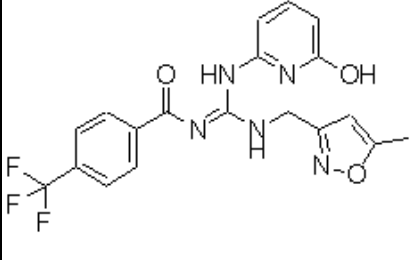
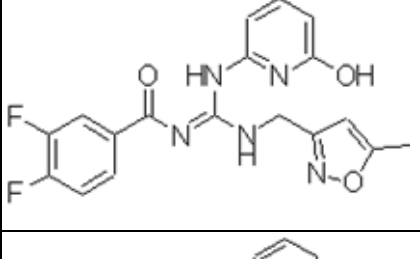
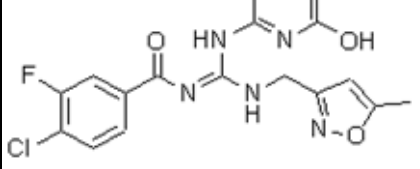
Compuesto No.	Estructura química	PM calculado (g/mol)	MS (EI+) m/z	Método de HPLC	Tiempo de retención en HPLC (min)
A-25		401,25	400,04	D	2,71
A-26		440,42	441,00	B	6,71
A-27		434,8	434,8	B	6,17
A-28		466,8	466,8	B	6,48
A-29		420,4	420,96	B	5,62

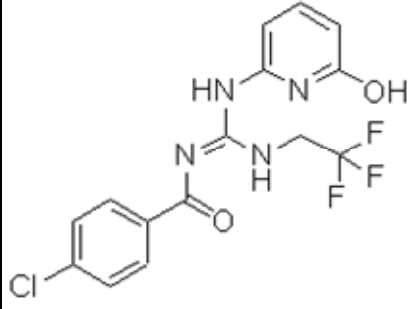
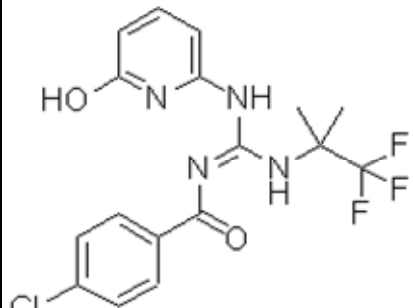
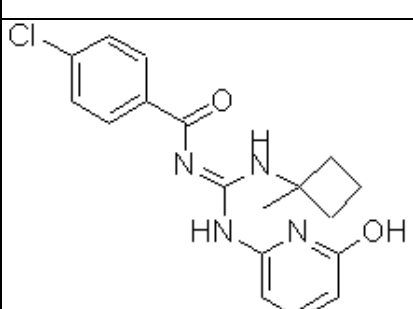
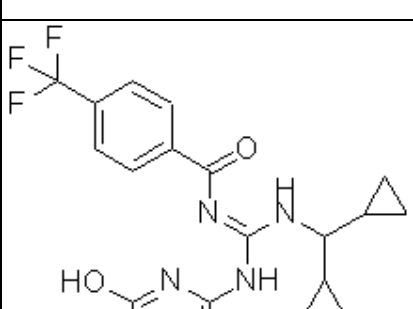
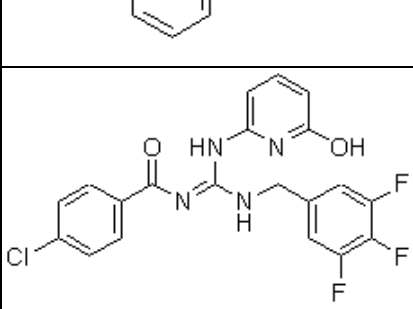
Compuesto No.	Estructura química	PM calculado (g/mol)	MS (EI+) m/z	Método de HPLC	Tiempo de retención en HPLC (min)
A-30		442,4	443	B	5,68
A-31		410,4	411	B	5,33
A-32		482,4	482,9	B	6,78
A-33		482,4	482,9	B	6,56
A-34		482,4	482,9	B	6,62

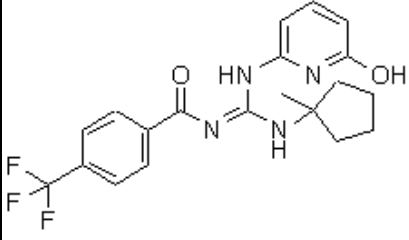
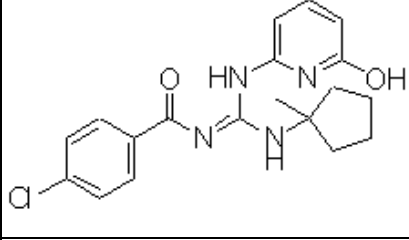
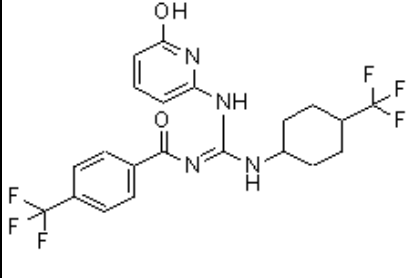
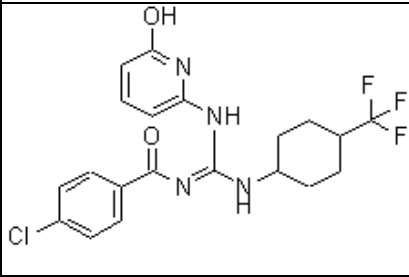
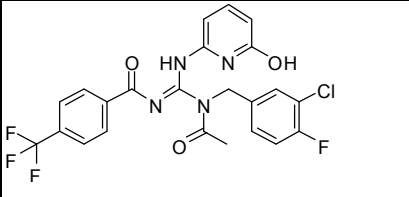
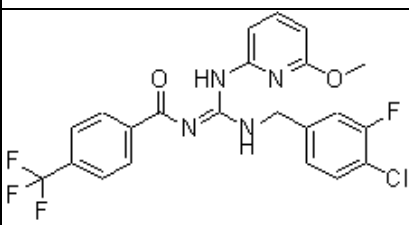
Compuesto No.	Estructura química	PM calculado (g/mol)	MS (EI+) m/z	Método de HPLC	Tiempo de retención en HPLC (min)
A-35		450,4	450,9	B	6,34
A-36		450,4	ND	A	10,96
A-37		468,4	468,9	B	6,63
A-38		468,4	468,9	B	6,47
A-39		420,4	421	B	5,88
A-40		378,35	378,92	A	7,84

Compuesto No.	Estructura química	PM calculado (g/mol)	MS (EI+) m/z	Método de HPLC	Tiempo de retención en HPLC (min)
A-41		380,36	380,93	A	11,24
A-42		420,4	421	B	5,75
A-43		420,4	421	B	5,69
A-44		364,8	364,91, 386,82 (+Na)	B	11,8
A-45		348,35	348,9	B	10,55

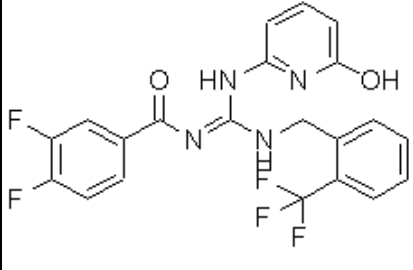
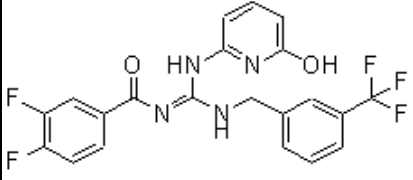
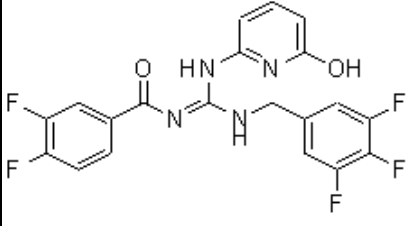
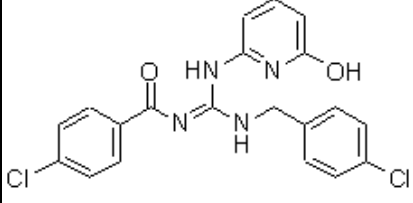
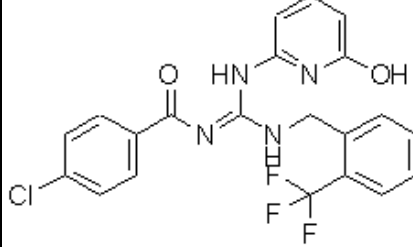
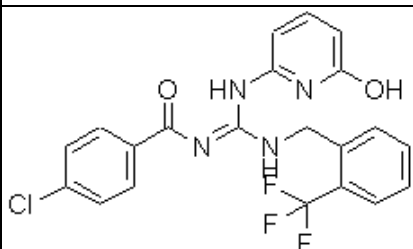
Compuesto No.	Estructura química	PM calculado (g/mol)	MS (EI+) m/z	Método de HPLC	Tiempo de retención en HPLC (min)
A-46		378,35	378,92	A	6,61
A-47		392,37	392,9	A	10,76
A-48		364,32	365	B	4,29
A-49		332,3	333	B	3,81
A-50		348,76	349	B	4,17

Compuesto No.	Estructura química	PM calculado (g/mol)	MS (EI+) m/z	Método de HPLC	Tiempo de retención en HPLC (min)
A-51		434,34	434,86	A	12
A-52		406,28	406,86	A	10,92
A-53		419,4	419,95	B	5,67
A-54		387,3	387,96	B	5,29
A-55		403,8	403,9	B	5,79

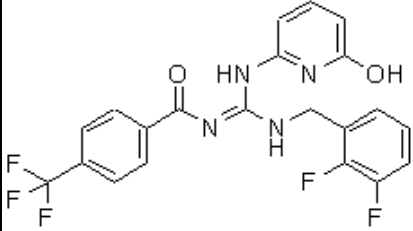
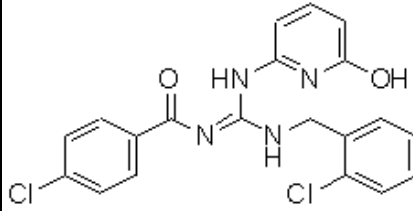
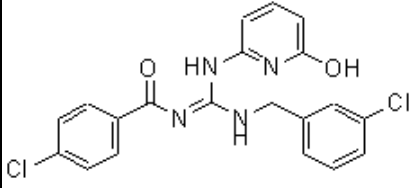
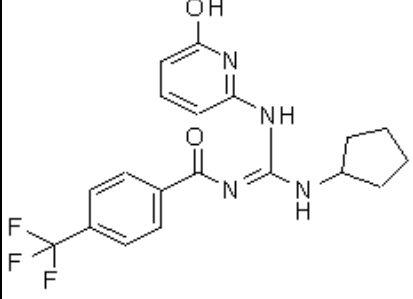
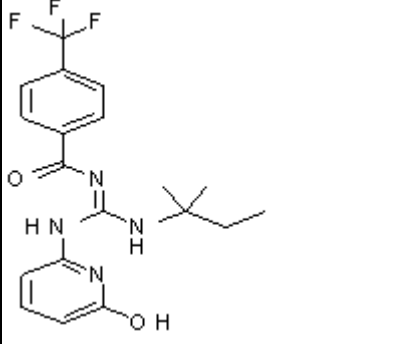
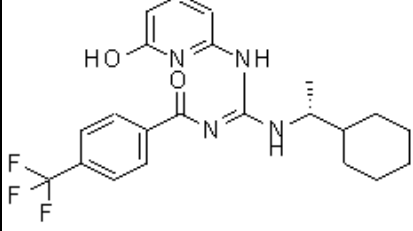
Compuesto No.	Estructura química	PM calculado (g/mol)	MS (EI+) m/z	Método de HPLC	Tiempo de retención en HPLC (min)
A-56		372,73	372,84, 374,79	A	10,56
A-57		400,78	400,84, 402,80	A	11,91
A-58		358,82	358,90, 360,88	A	9,43
A-59		418,41	418,92	A	9,51
A-60		434,8	434,79	B	10,57

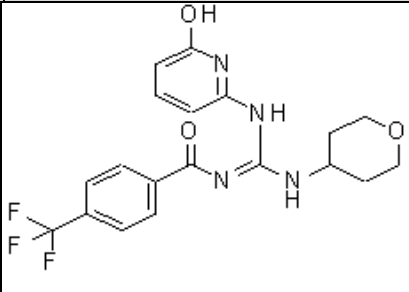
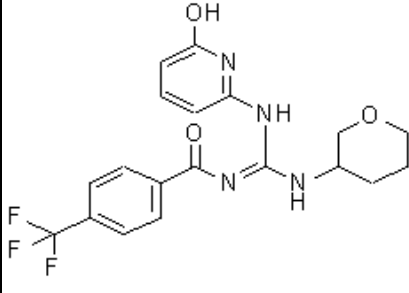
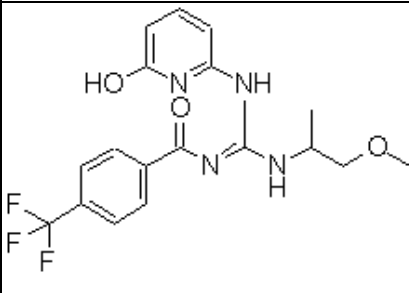
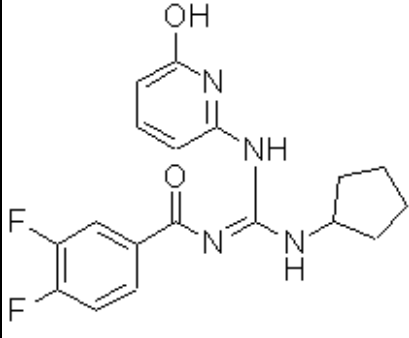
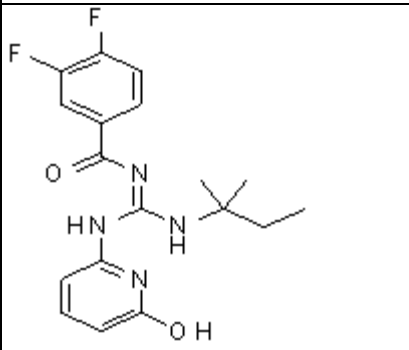
Compuesto No.	Estructura química	PM calculado (g/mol)	MS (EI+) m/z	Método de HPLC	Tiempo de retención en HPLC (min)
A-61		406,4	406,9	A	11,65
A-62		372,85	372,89, 374,85	A	10,42
A-63		474,4	474,88	A	9,24, 9,85
A-64		440,85	440,83, 442,82	A	8,3, 8,74
A-65		508,9	ND	B	12,43
A-66		480,84	481	B	7,58

Compuesto No.	Estructura química	PM calculado (g/mol)	MS (EI+) m/z	Método de HPLC	Tiempo de retención en HPLC (min)
A-67		462,86	463	C	2,93
A-68		462,86	463	C	2,83
A-69		462,86	463	C	2,81
A-70		418,35	419	C	2,55
A-71		416,82	417	C	2,57
A-72		416,82	417	C	2,59

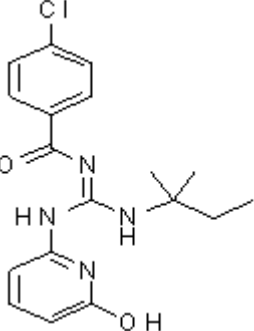
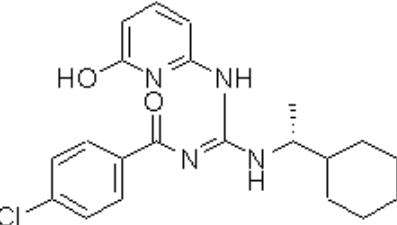
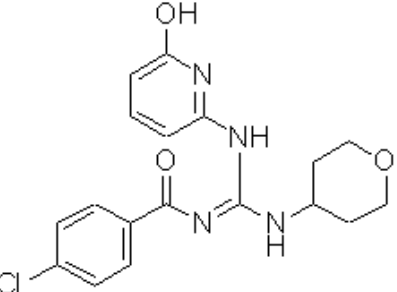
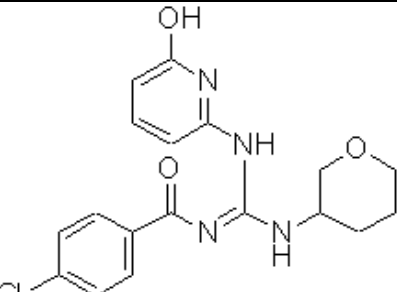
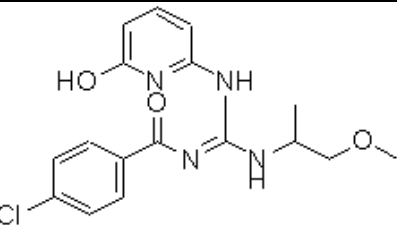
Compuesto No.	Estructura química	PM calculado (g/mol)	MS (EI+) m/z	Método de HPLC	Tiempo de retención en HPLC (min)
A-73		450,37	451	C	2,73
A-74		450,37	451	C	2,68
A-75		436,34	437	C	2,69
A-76		415,28	415	C	2,5
A-77		448,84	449	C	2,67
A-78		448,84	449	C	2,61

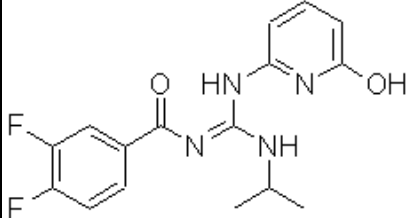
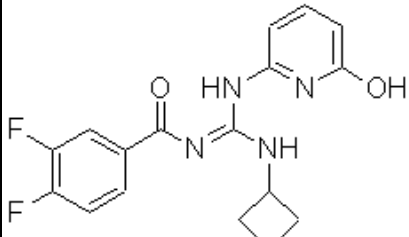
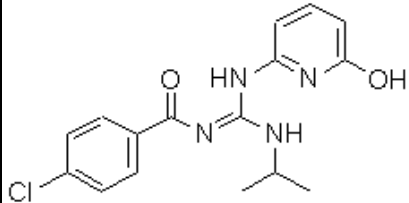
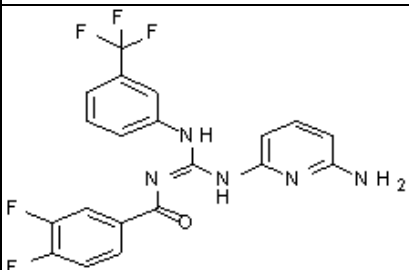
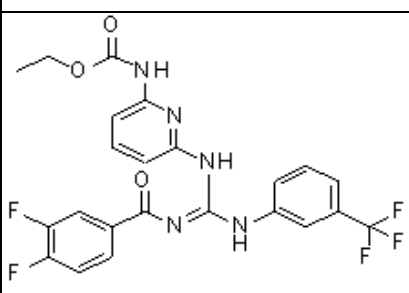
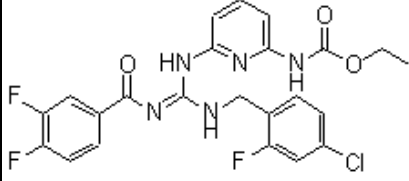
Compuesto No.	Estructura química	PM calculado (g/mol)	MS (EI+) m/z	Método de HPLC	Tiempo de retención en HPLC (min)
A-79		448,84	449	C	2,62
A-80		416,82	417	C	2,47
A-81		433,27	433	C	2,57
A-82		433,27	433	C	2,57
A-83		433,27	433	C	2,6
A-84		433,27	433	C	2,61
A-85		432,38	433	C	2,31

Compuesto No.	Estructura química	PM calculado (g/mol)	MS (EI+) m/z	Método de HPLC	Tiempo de retención en HPLC (min)
A-86		450,37	451	C	2,46
A-87		415,28	415	C	2,23
A-88		415,28	415	C	2,27
A-89		392,38	393	C	2,06
A-90		394,4	395	C	2,54
A-91		434,47	435	C	2,41

Compuesto No.	Estructura química	PM calculado (g/mol)	MS (EI+) m/z	Método de HPLC	Tiempo de retención en HPLC (min)
A-92		408,38	409	C	1,86
A-93		408,38	409	C	1,94
A-94		396,37	397	C	1,92
A-95		360,37	361	C	1,89
A-96		362,38	363	C	2,88

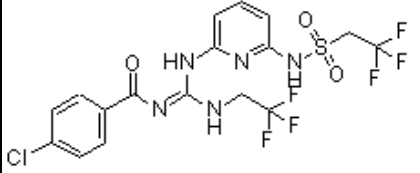
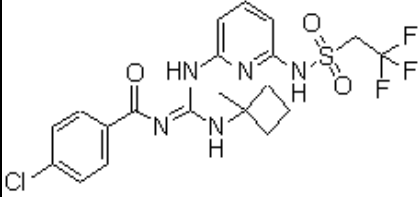
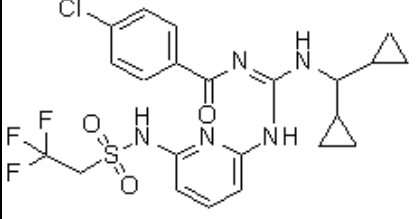
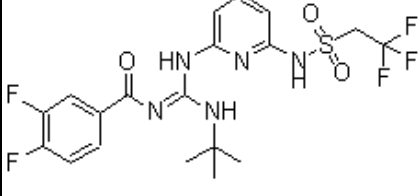
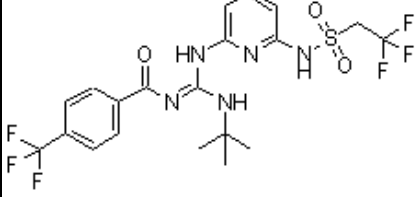
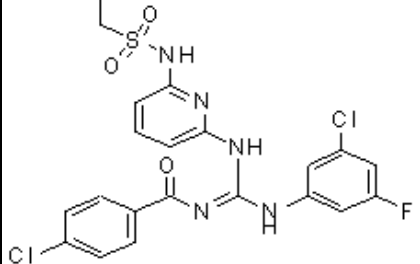
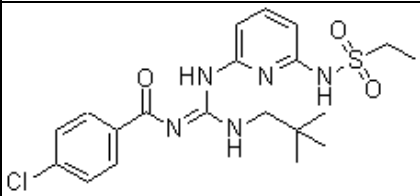
Compuesto No.	Estructura química	PM calculado (g/mol)	MS (EI+) m/z	Método de HPLC	Tiempo de retención en HPLC (min)
A-97		402,45	403	C	2,28
A-98		376,37	377	C	1,65
A-99		376,37	377	C	1,75
A-100		364,35	365	C	1,73
A-101		358,83	359	C	1,94

Compuesto No.	Estructura química	PM calculado (g/mol)	MS (EI+) m/z	Método de HPLC	Tiempo de retención en HPLC (min)
A-102		360,85	361	C	2,29
A-103		400,91	401	C	2,3
A-104		374,83	375	C	1,65
A-105		374,83	375	C	1,74
A-106		362,82	363	C	1,76

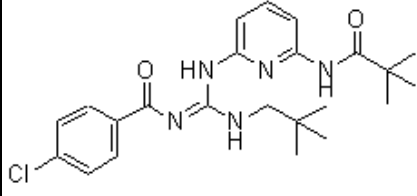
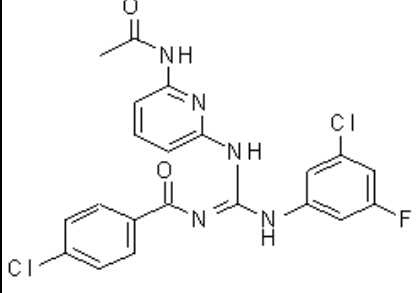
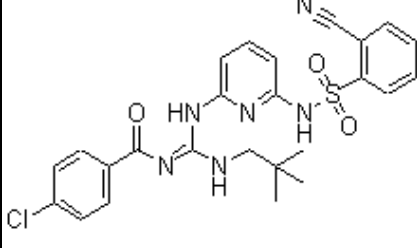
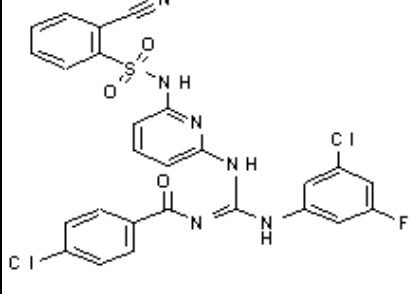
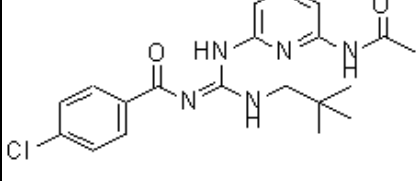
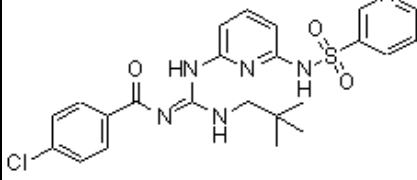
Compuesto No.	Estructura química	PM calculado (g/mol)	MS (EI+) m/z	Método de HPLC	Tiempo de retención en HPLC (min)
A-107		334,33	335	C	1,7
A-108		346,34	347	C	1,78
A-109		332,79	335	C	1,75
A-110		435,4	435,88	B	6,88
A-111		507,4	507,93	B	7,62
A-112		505,9	505,85	B	7,5

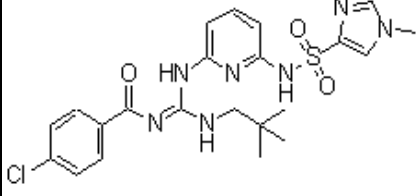
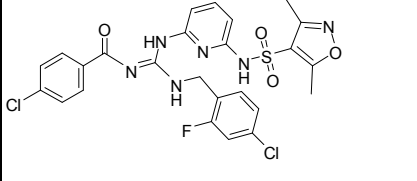
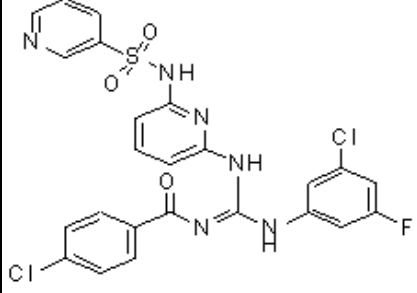
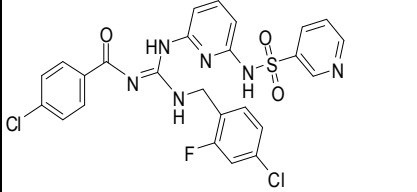
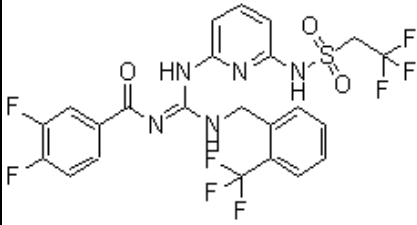
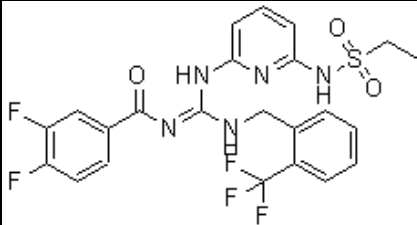
Compuesto No.	Estructura química	PM calculado (g/mol)	MS (EI+) m/z	Método de HPLC	Tiempo de retención en HPLC (min)
A-113		513,4	513,73	B	6,62
A-114		559,5	559,86	B	6,8
A-115		573,5	573,78	B	6,98
A-116		627,5	627,72	B	7,06
A-117		585,5	585,86	B	7,04
A-118		467,4	468	C	2,83

Compuesto No.	Estructura química	PM calculado (g/mol)	MS (EI+) m/z	Método de HPLC	Tiempo de retención en HPLC (min)
A-119		482,4	483	C	3,47
A-120		531,3	531	C	3,65
A-121		528,4	527,68	B	6,95
A-122		483,4	483,85	B	6,21
A-123		529,9	529,76	B	7,05
A-124		491,9	491,82	B	6,9

Compuesto No.	Estructura química	PM calculado (g/mol)	MS (EI+) m/z	Método de HPLC	Tiempo de retención en HPLC (min)
A-125		517,8	517,68	B	6,48
A-126		503,9	503,84	B	6,96
A-127		530	529,89	B	6,79
A-128		493,5	493,91	B	6,74
A-129		525,5	525,9	B	6,98
A-130		510,4	511,8	B	7,25
A-131		452	453,88	B	5,86

Compuesto No.	Estructura química	PM calculado (g/mol)	MS (EI+) m/z	Método de HPLC	Tiempo de retención en HPLC (min)
A-132		524,4	525,78	B	6,95
A-133		500	499,93	B	6,27
A-134		505,9	505,92	B	6,29
A-135		564,3	563,68	B	7,27
A-136		578,4	577,73	B	7,09
A-137		573,4	572,75	B	6,94
A-138		597,5	596,75	B	7,15

Compuesto No.	Estructura química	PM calculado (g/mol)	MS (EI+) m/z	Método de HPLC	Tiempo de retención en HPLC (min)
A-139		444	444,01	B	6,28
A-140		460,3	459,81	B	7,46
A-141		525	524,94	ND	ND
A-142		583,4	582,76	B	7,35
A-143		401,9	401,87	B	5,03
A-144		501	500,94	B	5,8

Compuesto No.	Estructura química	PM calculado (g/mol)	MS (EI+) m/z	Método de HPLC	Tiempo de retención en HPLC (min)
A-145		504	503,96	B	5,17
A-146		591,4	590,83	B	7,28
A-147		559,4	558,83	B	7,2
A-148		573,4	572,81	B	6,91
A-149		595,5	595,99	B	6,82
A-150		541,5	542,01	B	6,71

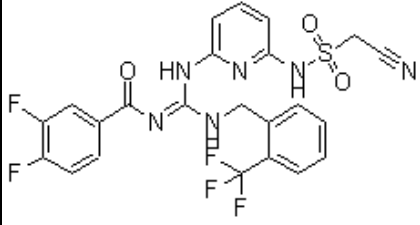
Compuesto No.	Estructura química	PM calculado (g/mol)	MS (EI+) m/z	Método de HPLC	Tiempo de retención en HPLC (min)
A-151		552,5	552,97	B	6,52

Tabla 3

Compuesto No.	Disolvente de RMN	Datos de resonancia ^1H RMN (δ)
A-1	DMSO- d_6	13,00 (s, 1H), 12,31 (s, 1H), 11,40 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,18 (d, J= 8,0 Hz, 2 H), 7,94 (d, J=8,3 Hz, 1 H), 7,75 (d, J= 7,9 Hz, 2H), 7,75-7,57 (m, 3H), 6,67 (d, J=7,9 Hz, 1H), 6,44 (d, J=8,3 Hz, 1H)
A-5	DMSO- d_6	12,93 (s, 1H), 12,15 (s, 1H), 11,33 (s, 1H), 8,16 (d, 2H), 7,98 (m, 1H), 7,8-7,7 (m, 4H), 7,50 (m, 1H), 6,65 (d, 1H), 6,43 (d, 1H)
A-6	DMSO- d_6	12,96 (s, 1H), 12,13 (s, 1H), 11,17 (s, 1H), 8,06 (d, 2H), 7,72 (m, 3H), 7,63 (d, 1H), 7,25 (m, 2H), 7,07 (m, 1H), 6,66 (d, 1H), 6,42 (d, 1H), 2,05 (m, 1H), 0,87 (m, 2H), 0,64 (m, 2H)
A-14	DMSO- d_6	12,95 (br s, 1H), 11,97 (s, 1H), 11,10 (s, 1H), 7,94 (m, 2H), 7,74-7,66 (m, 3H), 7,5 (m, 1H), 7,32 (m, 3H), 6,67 (m, 1H), 6,41 (m, 1H), 1,34 (s, 1H)
A-26	DMSO- d_6	12,96 (s, 1H), 12,05 (s, 1H), 11,33 (s, 1H), 8,19 (d, J= 8,4 Hz, 2 H), 7,78 (d, J= 7,9 Hz), 7,72 (t, J=8,1 Hz, 1 H), 7,42 (d, J=7,5, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,31 (t, J=7,7 Hz, 1H), 6,97 (d, J=7,5 Hz, 1H), 6,63 (d, J=7,9 Hz, 1H), 6,42 (d, J=7,9 Hz, 1H), 1,60 (m, 1H), 0,96 (dd, J=8,3, 2,1 Hz, 2H), 0,70 (dd, J= 4,8, 2,1, 2H)
A-27	DMSO- d_6	12,75 (s, 1H), 11,04 (s, 1H), 10,88 (t, 1H), 7,92 (m, 2H), 7,67 (m, 2H), 7,44 (m, 3H), 6,55 (d,1H), 6,36 (d, 1H), 4,77 (d, 2H)
A-28	DMSO- d_6	12,80 (s, 1H), 11,05 (s, 1H), 10,92 (t, 1H), 8,24 (d, 2H), 7,75 (d, 2H), 7,70 (m, 2H), 7,42 (m, 2H), 6,58 (d, 1H), 6,38 (d, 1H), 4,80 (d, 2H)
A-29	DMSO- d_6	12,71 (s, 1H), 11,10 (br s, 1H), 10,74 (br s, 1H), 8,27 (d, 2H), 7,81 (d, 2H), 7,67 (t, 1H), 6,56 (d, 1H), 6,42 (d, 1H), 4,42 (br s, 1H), 1,83 (m, 2H), 1,68 (m, 6H), 1,34 (m, 2H), 0,95 (d, 3H)
A-32	DMSO- d_6	12,84 (s, 1H), 11,02 (d, 2H), 8,08 (d, 2H), 7,77 (d, 1H), 7,73 – 7,63 (m, 4H), 7,56 (d, 1H), 7,46 (t, 1H), 6,62 (d, 1H), 6,39 (d, 1H), 5,02 (d, 2H)
A-33	DMSO- d_6	12,78 (s, 1H), 11,06 (s, 1H), 10,98 (t, 1H), 8,20 (d, 2H), 7,81 (s, 1H), 7,74 – 7,66 (m, 4H), 7,59 (m, 2H), 6,57 (d, 1H), 6,37 (d, 1H), 4,88 (d, 2H)
A-34	DMSO- d_6	12,82 (s, 1H), 11,06 (s, 1H), 10,98 (t, 1H), 8,20 (d, 2H), 7,76 – 7,62 (m, 7H), 6,58 (d, 1H), 6,37 (d, 1H), 4,90 (d, 2H)
A-35	DMSO- d_6	12,76 (s, 1H), 11,05 (s, 1H), 10,96 (t, 1H), 7,85 (m, 2H), 7,72 – 7,60 (m, 5H), 7,43 (q, 1H), 6,56 (d, 1H), 6,36 (d, 1H), 4,88 (d, 2H)
A-36	DMSO- d_6	12,82 (s, 1H), 11,05 (s, 1H), 10,91 (t, 1H), 8,25 (d, 2H), 7,76 (d, 2H), 7,68 (t, 1H), 7,49 – 7,36 (m, 2H), 7,27 (m, 1H), 6,57 (d, 1H), 6,36 (d, 1H), 4,80 (d, 2H)
A-37	DMSO- d_6	12,81 (s, 1H), 11,04 (s, 1H), 10,91 (t, 1H), 8,23 (d, 2H), 7,76 (d, 2H), 7,68 (t, 1H), 7,36 (t, 2H), 6,58 (d, 1H), 6,37 (d, 1H), 4,80 (d, 2H)

ES 2 591 156 T3

Compuesto No.	Disolvente de RMN	Datos de resonancia ¹ H RMN (δ)
A-38	DMSO-d ⁶	12,76 (s, 1H), 11,14 (s, 1H), 10,81 (t, 1H), 8,27 (d, 2H), 7,79 (d, 2H), 7,66 (t, 1H), 7,19 (t, 2H), 6,53 (d, 1H), 6,37 (d, 1H), 4,82 (d, 2H)
A-39	DMSO-d ⁶	12,79 (s, 1H), 11,11 (bs, 1H), 10,16 (d, 1H), 8,28 (d, 2H), 7,80 (d, 2H), 7,65 (t, 1H), 6,50 (d, 1H), 6,36 (d, 1H), 4,37 (m, 1H), 1,99 (m, 2H), 1,80 – 1,55 (m, 10H)
A-43	DMSO-d ⁶	12,85 (s, 1H), 11,13 (s, 1H), 10,09 (d, 1H), 8,26 (d, 2H), 7,80 (d, 2H), 7,65 (t, 1H), 6,50 (d, 1H), 6,35 (d, 1H), 3,94 (q, 1H), 1,99 (bd, 1H), 1,81 – 1,67 (m, 4H), 1,50 – 1,11 (m, 5H), 0,92 (d, 3H)
A-44	DMSO-d ⁶	12,82 (s, 1H), 11,01 (s, 1H), 10,21 (s, 1H), 7,91 (dd, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,72-7,62 (m, 2H), 6,48 (d, 1H), 6,38 (d, 1H), 1,54 (s, 9H)
A-45	DMSO-d ⁶	8,50 – 8,40 (m, 1H), 7,75 (d, 0,5H), 7,60-7,50 (m, 6H), 7,50-7,40 (m, 0,5H), 1,50 (s, 9H)
A-53	DMSO-d ⁶	12,83 (s, 1H), 11,10 (s, 1H), 10,84 (t, 1H), 8,28 (d, 2H), 7,78 (d, 2H), 7,68 (t, 1H), 6,57 (d, 1H), 6,36 (d, 1H), 6,22 (s, 1H), 4,80 (d, 2H), 2,32 (s, 3H)
A-60	DMSO-d ⁶	12,86 (1H, s), 11,0 (s, 1H), 10,83 (s, 1H), 8,05 (d, 2H), 7,67 (dd, 1H), 7,45 (d, 2H), 7,35 (dd, 2H), 6,66 (d, 1H), 6,36 (d, 1H), 4,78 (d, 2H)
A-65	CDCl ₃	13,38 (s, 1H), 10,22 (s, 1H), 8,29 (d, 2H), 7,77 (dd, 1H), 7,66 (d, 2H), 7,49 (dd, 1H), 7,3-7,25 (m, 1H), 7,13 (dd, 1H), 6,84 (d, 1H), 6,72 (d, 1H), 4,81 (d, 2H), 2,27 (s, 3H)
A-110	DMSO-d ⁶	12,88 (s, 1H), 12,79 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,93 – 7,85 (m, 3H), 7,63 (t, 1H, J=8 Hz), 7,55 – 7,43 (m, 3H), 6,64 (s, 2H), 6,22 (t, 2H, J=8,4 Hz)
A-111	DMSO-d ⁶	13,09 (s, 1H), 12,28 (s, 1H), 10,64 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,91 (d, 1H, J=8,4 Hz), 7,85 – 7,79 (m, 3H), 7,66 (t, 1H, J=8 Hz), 7,59 (d, 1H, J=8 Hz), 7,45 (q, 1H, J=8,4 Hz), 7,21 (d, 1H, J=8 Hz), 6,81 (d, 1H, J=8 Hz), 4,15 (q, 2H, J=6,8 Hz), 1,24 (t, 3H, J=6,8 Hz)
A-112	DMSO-d ⁶	12,84 (s, 1H), 10,89 (t, 1H, J=6 Hz), 10,48 (s, 1H), 7,91 – 7,84 (m, 2H), 7,77 (t, 1H, J=8 Hz), 7,47 – 7,36 (m, 4H), 7,25 (dd, 1H, J=8,4, 1,6 Hz), 6,73 (d, 1H, J=8 Hz), 4,81 (d, 2H, J=7,2 Hz), 4,15 (q, 2H, J=7,2 Hz), 4,06 (q, 1H, J=5,2 Hz), 3,14 (d, 2H, J=5,2 Hz), 1,24 (t, 3H, J=6,8 Hz)
A-113	DMSO-d ⁶	3,13 (s, 1H), 11,69 (s, 1H), 11,10 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,86 – 7,78 (m, 4H), 7,66 (t, 1H, J=8 Hz), 7,59 (d, 1H, J=8 Hz), 7,47 (m, 1H), 6,87 (d, 1H, J=8 Hz), 6,72 (d, 1H, J=8 Hz), 3,25 (s, 3H)
A-114	DMSO-d ⁶	12,92 (s, 1H), 10,96 (s, 1H), 10,81 (t, 1H, J=6 Hz), 8,05 (d, 2H, J=8 Hz), 7,80 (t, 1H, J=8 Hz), 7,73 (d, 1H, J=7,6 Hz), 7,67 (d, 2H, J=8 Hz), 7,62 (t, 1H, J=7,6 Hz), 7,52 (d, 1H, J=6,8 Hz), 7,43 (t, 1H, J=7,6 Hz), 6,83 (d, 1H, J=8 Hz), 6,69 (d, 1H, J=8 Hz), 4,97 (d, 2H, J=6 Hz), 3,14 (s, 3H)
A-115	DMSO-d ⁶	12,91 (s, 1H), 10,91 (s, 1H), 10,84 (t, 1H, J=5,2 Hz), 8,06 (d, 2H, J=8 Hz), 7,82 – 7,73 (m, 2 H), 7,68 (d, 2 H, J=7,6 Hz), 7,60 (t, 1H, J=7,6 Hz), 7,52 (d, 1H, J=7,6 Hz), 7,43 (t, 1H, J=7,6 Hz), 6,83 (d, 1H, J=8 Hz), 6,71 (dd, 1H, J=8, 2 Hz), 4,97 (d, 2H, J=5,2 Hz), 3,25 (q, 2H, J=8 Hz), 1,10 (t, 3H, J=8 Hz)
A-116	DMSO-d ⁶	12,93 (s, 1H), 11,58 (s, 1H), 10,72 (t, 1H, J=5,2 Hz), 8,04 (d, 2H, J=7,6 Hz), 7,82 (t, 1H, J=8 Hz), 7,73 (d, 1H, J=8 Hz), 7,67 (d, 2H, J=8 Hz), 7,58 – 7,52 (m, 2H), 7,42 (t, 1H, J=7,2 Hz), 6,89 (d, 1H, J=8 Hz), 6,73 (d, 1H, J=8 Hz), 4,96 (d, 2H, J=5,2 Hz), 4,75 (q, 2H, J=9,6 Hz)
A-117	DMSO-d ⁶	12,92 (s, 1H), 10,91 (s, 2H), 8,05 (d, 2H, J=7,6 Hz), 7,79 (td, 1H, J=8, 2,4 Hz), 7,73 (d, 1H, J=8 Hz), 7,67 (d, 2H, J=8 Hz), 7,60 (t, 1H, J=7,6 Hz), 7,53 (d, 1H, J=7,6 Hz), 7,42 (t, 1H, J=7,6 Hz), 6,83 (d, 1H, J=8 Hz), 6,73 (d, 1H, J=7,6 Hz), 4,97 (d, 2 H, J=5,6 Hz), 2,92 (m, 1 H), 0,96 – 0,91 (m, 4H)

ES 2 591 156 T3

Compuesto No.	Disolvente de RMN	Datos de resonancia ¹ H RMN (δ)
A-121	DMSO-d6	12,79 (s, 1H), 11,01 (s, 1H), 10,76 (t, 1H, J=6 Hz), 7,92 – 7,89 (m, 2H), 7,77 (t, 1H, J=8 Hz), 7,66 – 7,61 (m, 2H), 7,40 – 7,34 (m, 2H), 6,77 (d, 1H, J=8 Hz), 6,64 (d, 1H, J=8 Hz), 4,74 (d, 2H, J=6 Hz), 3,17 (s, 3H)
A-122	DMSO-d6	12,92 (s, 1H), 11,06 (s, 1H), 10,57 (m, 1H), 8,32 (d, 2H, J=8 Hz), 7,84 – 7,79 (m, 3H), 6,85 (d, 1H, J=8 Hz), 6,68 (d, 1H, J=7,6 Hz), 4,41 (m, 2H), 3,23 (s, 3H)
A-123	DMSO-d6	13,10 (s, 1H), 11,63 (s, 1H), 11,09 (s, 1H), 8,17 (d, 2H, J=7,6 Hz), 7,86 – 7,80 (m, 3H), 7,68 (s, 1H), 7,53 (dd, 1H, J=10,4, 1,6 Hz), 7,31 (d, 1H, J=8,8 Hz), 6,89 (d, 1H, J=8 Hz), 6,74 (d, 1H, J=8 Hz), 3,24 (s, 3H)
A-124	DMSO-d6	13,27 (s, 1H), 11,34 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,09 (dd, 2H, J=6,8, 2 Hz), 7,78 (t, 1H, J=8 Hz), 7,53 (dd, 2H, J=6,8, 2 Hz), 6,76 (d, 2H, J=8 Hz), 4,74 (q, 2H, J=9,6 Hz), 1,55 (s, 9H)
A-125	DMSO-d6	12,99 (s, 1H), 11,70 (br s, 1H), 10,37 (t, 1H, J=6 Hz), 8,55 (m, 1H), 8,14 (d, 2H, J=7,2 Hz), 7,83 – 7,75 (m, 1H), 7,52 (d, 2H, J=6,8 Hz), 7,37 (m, 1H), 6,87 (d, 1H, J=7,6 Hz), 6,70 (d, 1H, J=8 Hz), 4,78 (q, 2H, J=9,6 Hz), 4,38 (quint, 2H, J=8,8 Hz)
A-126	DMSO-d6	13,16 (s, 1H), 11,53 (s, 1H), 9,53 (s, 1H), 8,08 (d, 2H, J=8,4 Hz), 7,76 (t, 1H, J=8 Hz), 7,50 (d, 2H, J=8 Hz), 6,74 (d, 1H, J=8 Hz), 6,64 (d, 1H, J=7,6 Hz), 4,75 (q, 2H, J=10 Hz), 2,40 (q, 2H, J=12 Hz), 2,17 (ta, 2H, J=9,6 Hz), 1,85 – 1,77 (m, 2H), 1,63 (s, 3H)
A-127	DMSO-d6	12,91 (s, 1H), 11,40 (s, 1H), 9,58 (d, 1H, J=8,8 Hz), 7,76 (d, 2H, J=7,6 Hz), 7,54 (t, 1H, J=7,6 Hz), 7,22 (d, 2H, J=7,6 Hz), 6,52 (d, 1H, J=7,6 Hz), 6,40 (d, 1H, J=8 Hz), 4,51 (q, 2H, J=9,6 Hz), 2,79 (m, 1H), 1,04 (m, 2H), 0,31 – 0,01 (m, 8H)
A-128	DMSO-d6	13,13 (s, 1H), 11,35 (br s, 1H), 9,00 (s, 1H), 7,96 (m, 2H), 7,78 (t, 1H, J=8 Hz), 7,55 (q, 1H, J=8,4 Hz), 6,76 (d, 2H, J=8 Hz), 4,74 (q, 2H, J=10 Hz), 1,55 (s, 9H)
A-129	DMSO-d6	13,18 (s, 1H), 11,36 (s, 1H), 9,03 (s, 1H), 8,27 (d, 2H, J=8 Hz), 7,84 (d, 2H, J=8,4), 7,78 (t, 1H, J=8 Hz), 6,77 (t, 2H, J=6 Hz), 4,73 (q, 2H, J=10 Hz), 1,56 (s, 9H)
A-130	DMSO-d6	13,14 (s, 1H), 11,56 (s, 1H), 11,04 (s, 1H), 7,99 (d, 2H, J=8,4 Hz), 7,81 (t, 1H, J=8 Hz), 7,68 (s, 1H), 7,55 – 7,49 (m, 3H), 7,29 (dt, 1H, J=8,4, 2 Hz), 6,85 (d, 1H, J=8 Hz), 6,72 (d, 1H, J=8 Hz), 3,35 (q, 2H, J=7,2 Hz), 1,16 (t, 3H, J=7,2 Hz)
A-132	DMSO-d6	12,96 (s, 1H), 10,93 (s, 1H), 10,64 (s, 1H), 8,02 (d, 2H, J=8,4 Hz), 7,76 (t, 1H, J=8 Hz), 7,46 – 7,40 (m, 4H), 7,23 (dd, 1H, J=8,4, 1,6 Hz), 6,76 (d, 1H, J=7,6 Hz), 6,66 (d, 1H, J=8 Hz), 4,78 (d, 2H, J=6 Hz), 3,25 (q, 2H, J=7,2 Hz), 1,14 (t, 3H, J=7,2 Hz)
A-135	DMSO-d6	13,16 (s, 1H), 11,68 (br s, 1H), 11,41 (s, 1H), 8,00 (d, 2H, J=8,8 Hz), 7,84 (t, 1H, J=8 Hz), 7,64 (s, 1H), 7,51 – 7,46 (m, 3H), 7,28 (d, 1H, J=8,8 Hz), 6,92 (d, 1H, J=8 Hz), 6,76 (d, 1H, J=8,4 Hz), 4,84 (q, 2H, J=9,6 Hz)
A-136	DMSO-d6	12,99 (s, 1H), 11,60 (s, 1H), 10,51 (s, 1H), 8,01 (d, 2H, J=8,4 Hz), 7,79 (t, 1H, J=8 Hz), 7,46 – 7,40 (m, 4H), 7,21 (dd, 1H, J=8,4, 2 Hz), 6,83 (d, 1H, J=8 Hz), 6,70 (d, 1H, J=8 Hz), 4,76 (m, 4H)
A-137	DMSO-d6	12,87 (s, 1H), 11,67 (s, 1H), 10,64 (t, 1H, J=6 Hz), 8,64 (d, 1H, J=4,8 Hz), 8,05 – 7,98 (m, 3H), 7,92 (d, 1H, J=8 Hz), 7,71 – 7,62 (m, 2H), 7,45 – 7,36 (m, 4H), 7,25 (dd, 1H, J=8, 1,6 Hz), 6,71 (t, 2H, J=8,4 Hz), 4,84 (d, 2H, J=6 Hz)
A-138	DMSO-d6	12,90 (s, 1H), 12,01 (s, 1H), 10,49 (t, 1H, J=6 Hz), 8,06 (dd, 1H, J=7,2, 1,6 Hz), 7,98 (m, 3H), 7,87 – 7,72 (m, 3H), 7,45 – 7,41 (m, 3H), 7,32 (t, 1H, J=8 Hz), 7,21 (dd, 1H, J=8,4, 2 Hz), 6,78 (d, 1H, J=8 Hz), 6,72 (d, 1H, J=8 Hz), 4,80 (d, 2H, J=6 Hz)
A-139	DMSO-d6	13,02 (s, 1H), 10,58 (t, 1H, J= 6,4 Hz), 9,60 (s, 1H), 8,11 (d, 2H, J=8,4 Hz), 7,78 (t, 1H, J=8 Hz), 7,49 (d, 2H, J=8,4 Hz), 7,40 (d, 1H, J=7,6 Hz), 6,79 (d, 1H, J=8 Hz), 3,53 (d, 2H, J=6,4 Hz), 1,21 (s, 9H), 0,93 (s, 9H)

Compuesto No.	Disolvente de RMN	Datos de resonancia ^1H RMN (δ)
A-140	DMSO-d6	13,11 (s, 1H), 12,24 (s, 1H), 10,68 (s, 1H), 8,00 (d, 2H, J=8,8 Hz), 7,82 (m, 2H), 7,67 (d, 1H, J=10,8 Hz), 7,49 (d, 2H, J=8,8 Hz), 7,29 (m, 2H), 6,85 (d, 1H, J=8 Hz), 2,13 (s, 3H)
A-142	DMSO-d6	13,00 (s, 1H), 12,08 (bs, 1H), 11,53 (s, 1H), 8,05 – 7,96 (m, 4H), 7,83 – 7,77 (m, 3H), 7,59 (s, 1H), 7,49 (m, 2H), 7,30 (d, 1H, J=8,4 Hz), 7,21 (t, 1H, J=7,6 Hz), 7,13 (m, 2H), 6,89 (d, 1H, J=8 Hz), 6,79 (d, 1H, J=7,6 Hz)
A-144	DMSO-d6	13,03 (s, 1H), 11,57 (s, 1H), 10,08 (s, 1H), 8,96 (d, 1H, J=2,4 Hz), 8,77 (dd, 1H, J=4,8, 1,2 Hz), 8,17 (dt, 1H, J=8, 1,6 Hz), 8,11 (d, 2H, J=8,8 Hz), 7,70 (t, 1H, J=8 Hz), 7,60 (dd, 1H, J=8, 4,8 Hz), 7,49 (d, 2H, J=8,8 Hz), 6,70 (m, 2H), 3,52 (d, 2H, J=6,4 Hz), 0,91 (s, 9H)
A-145	DMSO-d6	13,04 (s, 1H), 11,19 (s, 1H), 10,21 (t, 1H, J=6,4 Hz), 8,10 (d, 2H, J=8,4 Hz), 7,84 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,66 (t, 1H, J=8,4 Hz), 7,49 (d, 2H, J=8,4 Hz), 6,72 (d, 1H, J=8 Hz), 6,64 (d, 1H, J=8 Hz), 3,64 (s, 3H), 3,51 (d, 2H, J=6,4 Hz), 0,92 (s, 9H)
A-146	DMSO-d6	12,96 (s, 1H), 11,63 (s, 1H), 10,54 (t, 1H, J=5,6 Hz), 8,01 (d, 2H, J=8,4 Hz), 7,77 (t, 1H, J=8 Hz), 7,46 – 7,37 (m, 4H), 7,25 (dd, 1H, J=8, 1,6 Hz), 6,83 (d, 1H, J=8 Hz), 6,74 (d, 1H, J=8 Hz), 4,81 (d, 2H, J=6,4 Hz), 2,58 (s, 3H), 2,28 (s, 3H)
A-147	DMSO-d6	13,05 (s, 1H), 11,77 (br s, 1H), 11,58 (s, 1H), 8,94 (d, 1H, J=2 Hz), 8,77 (dd, 1H, J=4,4, 1,2 Hz), 8,16 (d, 1H, J=8 Hz), 7,97 (d, 2H, J=8,4 Hz), 7,78 (t, 1H, J=8 Hz), 7,66 (s, 1H), 7,61 – 7,48 (m, 4H), 7,32 (d, 1H, J=8,8 Hz), 6,86 (d, 1H, J=8,4 Hz), 6,77 (d, 1H, J=8 Hz)
A-149	DMSO-d6	12,88 (s, 1H), 11,60 (s, 1H), 10,72 (t, 1H, J=5,6 Hz), 7,83 (t, 1H, J=8 Hz), 7,76 – 7,69 (m, 3H), 7,61 – 7,52 (m, 2H), 7,45 – 7,36 (m, 2H), 6,88 (d, 1H, J=8 Hz), 6,74 (d, 1H, J=8 Hz), 4,93 (d, 2H, J=5,6 Hz), 4,78 (q, 2H, J=9,6 Hz)
A-150	DMSO-d6	12,82 (s, 1H), 10,93 (s, 1H), 10,84 (t, 1H, J=6 Hz), 7,82 – 7,71 (m, 4H), 7,61 (m, 1H), 7,52 (d, 1H, J=8 Hz), 7,46 – 7,36 (m, 2H), 6,82 (d, 1H, J=8 Hz), 6,71 (d, 1H, J=8 Hz), 4,94 (d, 2H, J=5,6 Hz), 3,28 (m, 2H), 1,13 (m, 3H)
A-151	DMSO-d6	12,88 (s, 1H), 11,85 (bs, 1H), 10,68 (t, 1H, J=5,6 Hz), 7,85 (t, 1H, J=8 Hz), 7,77 – 7,69 (m, 3H), 7,62 – 7,54 (m, 2H), 7,45 – 7,36 (m, 2H), 6,91 (d, 1H, J=8 Hz), 6,76 (d, 1H, J=8 Hz), 5,17 (s, 2H), 4,93 (d, 2H, J=5,6 Hz)

Ejemplo 6

Los compuestos listados en la Tabla 4 se ensayaron para actividad contra la F_1F_0 -ATPasa midiendo la capacidad de los compuestos para inhibir la síntesis de ATP. Además, los compuestos se evaluaron para citotoxicidad en células Ramos. La inhibición de la actividad F_1F_0 -ATPasa en la síntesis de ATP y la citotoxicidad en células Ramos se midieron según los procedimientos descritos en K. M. Johnson *et al. Chemistry & Biology* **2005**, *12*, 485-496.

Tabla 4

Compuesto No.	CI ₅₀ (μM) para sin ATP	CE ₅₀ (μM) en células Ramos
A-1	< 10	< 10
A-2	< 10	< 10
A-3	< 10	< 10
A-4	< 10	< 10
A-5	< 10	< 10
A-6	< 10	< 10
A-7	< 10	< 10

ES 2 591 156 T3

Compuesto No.	CI ₅₀ (μM) para sin ATP	CE ₅₀ (μM) en células Ramos
A-8	< 10	< 10
A-9	> 10	> 10
A-10	> 10	> 10
A-11	< 10	< 10
A-12	< 10	< 10
A-13	< 10	< 10
A-14	< 10	< 10
A-15	< 10	< 10
A-16	< 10	< 10
A-17	< 10	< 10
A-18	< 10	< 10
A-19	< 10	< 10
A-20	< 10	< 10
A-21	< 10	< 10
A-22	< 10	< 10
A-23	< 10	< 10
A-24	< 10	< 10
A-25	< 10	> 10
A-26	< 10	< 10
A-27	< 10	< 10
A-28	< 10	< 10
A-29	< 10	< 10
A-30	< 10	< 10
A-31	< 10	< 10
A-32	< 10	< 10
A-33	< 10	< 10
A-34	< 10	< 10
A-35	< 10	< 10
A-36	< 10	< 10
A-37	< 10	< 10
A-38	< 10	< 10
A-39	< 10	< 10
A-40	< 10	< 10
A-41	< 10	< 10

ES 2 591 156 T3

Compuesto No.	CI ₅₀ (μM) para sin ATP	CE ₅₀ (μM) en células Ramos
A-42	< 10	< 10
A-43	< 10	> 10
A-44	< 10	< 10
A-45	< 10	< 10
A-46	< 10	< 10
A-47	< 10	< 10
A-48	< 10	> 10
A-49	> 10	> 10
A-50	< 10	> 10
A-51	< 10	< 10
A-52	< 10	< 10
A-53	< 10	< 10
A-54	< 10	> 10
A-55	< 10	> 10
A-56	< 10	< 10
A-57	< 10	< 10
A-58	< 10	< 10
A-59	< 10	< 10
A-60	< 10	> 10
A-61	< 10	< 10
A-62	< 10	< 10
A-63	< 10	< 10
A-64	< 10	< 10
A-65	< 10	< 10
A-66	> 10	> 10
A-67	< 10	< 10
A-68	< 10	< 10
A-69	< 10	< 10
A-70	< 10	< 10
A-71	< 10	< 10
A-72	< 10	< 10
A-73	< 10	< 10
A-74	< 10	< 10
A-75	> 10	> 10

ES 2 591 156 T3

Compuesto No.	CI ₅₀ (μM) para sin ATP	CE ₅₀ (μM) en células Ramos
A-76	< 10	< 10
A-77	< 10	< 10
A-78	< 10	< 10
A-79	< 10	< 10
A-80	< 10	< 10
A-81	< 10	< 10
A-82	< 10	< 10
A-83	< 10	< 10
A-84	< 10	> 10
A-85	< 10	< 10
A-86	< 10	< 10
A-87	< 10	< 10
A-88	< 10	< 10
A-89	< 10	< 10
A-90	< 10	< 10
A-91	< 10	< 10
A-92	< 10	< 10
A-93	< 10	< 10
A-94	< 10	> 10
A-95	< 10	< 10
A-96	< 10	< 10
A-97	< 10	< 10
A-98	> 10	> 10
A-99	> 10	> 10
A-100	> 10	> 10
A-101	< 10	> 10
A-102	< 10	< 10
A-103	< 10	< 10
A-104	> 10	> 10
A-105	> 10	> 10
A-106	> 10	> 10
A-107	< 10	> 10
A-108	< 10	> 10
A-109	< 10	> 10

ES 2 591 156 T3

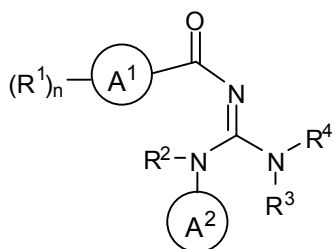
Compuesto No.	CI ₅₀ (µM) para sin ATP	CE ₅₀ (µM) en células Ramos
A-110	< 10	> 10
A-111	> 10	> 10
A-112	< 10	> 10
A-113	< 10	< 10
A-114	< 10	< 10
A-115	< 10	< 10
A-116	< 10	< 10
A-117	< 10	< 10
A-118	> 10	> 10
A-119	> 10	> 10
A-120	> 10	> 10
A-121	< 10	< 10
A-122	< 10	> 10
A-123	< 10	< 10
A-124	< 10	< 10
A-125	< 10	< 10
A-126	< 10	< 10
A-127	< 10	< 10
A-128	< 10	< 10
A-129	< 10	< 10
A-130	< 10	< 10
A-131	< 10	< 10
A-132	< 10	< 10
A-133	< 10	> 10
A-134	< 10	< 10
A-135	< 10	< 10
A-136	< 10	< 10
A-137	< 10	> 10
A-138	< 10	< 10
A-139	> 10	> 10
A-140	< 10	> 10
A-141	< 10	< 10
A-142	< 10	< 10
A-143	< 10	< 10

ES 2 591 156 T3

Compuesto No.	CI ₅₀ (μM) para sin ATP	CE ₅₀ (μM) en células Ramos
A-144	< 10	> 10
A-145	> 10	> 10
A-146	< 10	< 10
A-147	< 10	< 10
A-148	< 10	< 10
A-149	< 10	< 10
A-150	< 10	> 10
A-151	< 10	< 10

REIVINDICACIONES

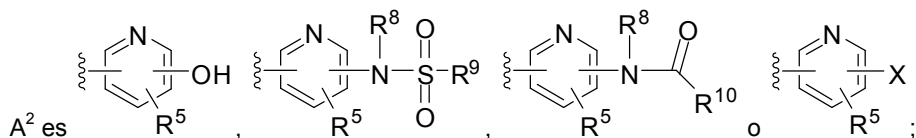
1. Un compuesto representado por la Fórmula I:



(I)

5 incluyendo todos los estereoisómeros, isómeros geométricos y tautómeros; o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores; donde:

A¹ es fenileno o un heteroarileno de seis miembros;



X es -OP(O)(OR¹¹)₂;

10 R¹ representa independientemente para cada aparición halógeno, alquilo, haloalquilo, hidroxilo, alcoxi C₁-C₆ o ciano;

R² es hidrógeno;

15 R³ es arilo, aralquilo, cicloalquilo, -(C(R⁶)₂)_m-cicloalquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, heterocicloalquilo, -(C(R⁶)₂)_m-heterocicloalquilo, alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, -(C(R⁶)₂)_m-alcoxilo, o -(C(R⁸)₂)_m-CN, donde dicho arilo, aralquilo, cicloalquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, y heterocicloalquilo están, cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2 ó 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno, haloalquilo, hidroxilo, alquilo, cicloalquilo, alcoxi C₁-C₆ y ciano;

R⁴ es hidrógeno;

R⁵ es hidrógeno, halógeno, alquilo, alcoxilo o -C(O)R⁷;

R⁶ representa independientemente para cada aparición hidrógeno, alquilo o cicloalquilo;

20 R⁷ representa independientemente para cada aparición alquilo o cicloalquilo;

R⁸ es hidrógeno o alquilo;

R⁹ es alquilo, cicloalquilo, haloalquilo, -(C(R⁶)₂)_m-cicloalquilo, -(C(R⁶)₂)_m-CN, arilo, aralquilo, heteroarilo, o heteroaralquilo;

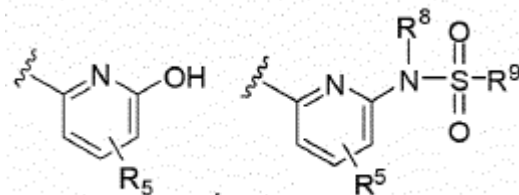
R¹⁰ es alquilo, cicloalquilo, -(C(R⁶)₂)_m-cicloalquilo, haloalquilo o alcoxi C₁-C₆;

25 R¹¹ representa independientemente para cada aparición hidrógeno o un metal alcalino;

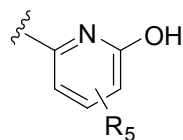
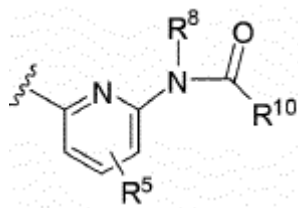
n es 0, 1, 2, ó 3; y

m es 1, 2, 3, 4, ó 5.

2. El compuesto de la reivindicación 1, donde A¹ es fenileno.



3. El compuesto de la reivindicación 1 ó 2, donde A² es



4. El compuesto de la reivindicación 1 ó 2, donde A² es

5. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, donde R¹ es halógeno o haloalquilo: o R¹ es cloro, flúor, o trifluorometilo.

6. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, donde R¹ es hidrógeno.

7. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, donde R³ es arilo o aralquilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, ó 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno, haloalquilo, alquilo, y cicloalquilo.

8. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, donde R³ es uno de los siguientes:

(i) fenilo opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno, haloalquilo, alquilo, y cicloalquilo;

(ii) bencilo opcionalmente sustituido con 1, 2, ó 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno, haloalquilo, alquilo, y cicloalquilo; o

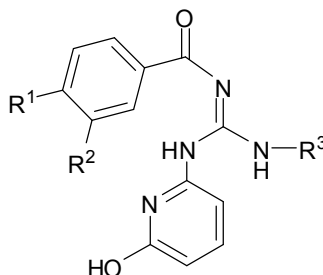
(iii) bencilo opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en cloro, flúor, y trifluorometilo.

9. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, donde R³ es fenilo sustituido con 1 ó 2 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en cloro, flúor, y trifluorometilo.

10. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, donde R³ es alquilo, hidroxialquilo, cicloalquilo, o - (C(R⁶)₂)_m-alcoxilo, donde dicho cicloalquilo está opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno, haloalquilo, hidroxilo, y alquilo.

11. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, donde n es 1 ó 2.

12. El compuesto de la reivindicación 1, donde dicho compuesto está representado por la Fórmula I-A:



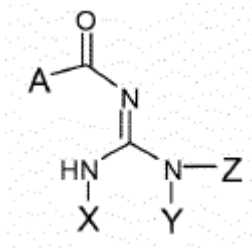
(I-A)

incluyendo todos los estereoisómeros, isómeros geométricos, tautómeros, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores; donde:

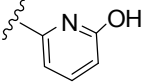
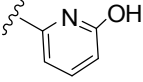
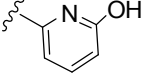
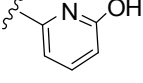
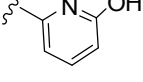
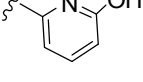
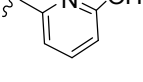
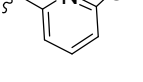
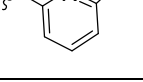
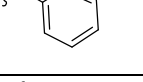
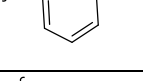
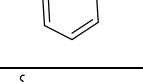
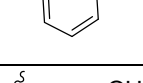
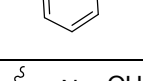
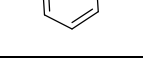
R¹ y R² representan cada uno independientemente para cada aparición hidrógeno, cloro, flúor o -CF₃; y

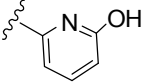
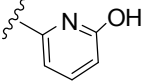
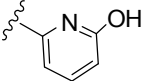
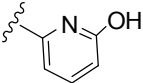
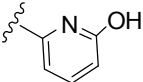
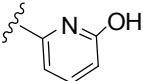
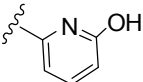
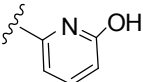
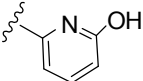
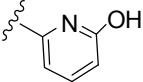
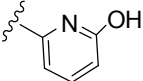
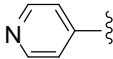
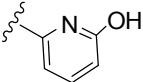
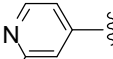
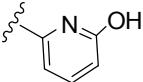
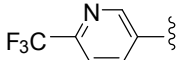
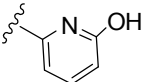
- 5 R³ es arilo, aralquilo, heteroarilo, o heteroaralquilo, donde dicho arilo, aralquilo, heteroarilo, y heteroaralquilo están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, ó 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno, haloalquilo, hidroxilo, alquilo, alcoxi C₁-C₆ y ciano.
13. El compuesto de la reivindicación 12, donde R¹ y R² son independientemente cloro o fluoro.
- 10 14. El compuesto de la reivindicación 12 ó 13, donde R³ es arilo o aralquilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, ó 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno, haloalquilo, y alquilo.
15. El compuesto de la reivindicación 12 ó 13, donde R³ es fenilo sustituido con 1 ó 2 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en cloro, flúor y trifluorometilo.
- 15 16. El compuesto de la reivindicación 12 ó 13, donde R³ es bencilo sustituido con 1 ó 2 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en cloro, flúor y trifluorometilo.
17. El compuesto de la reivindicación 1, donde el compuesto es uno de los compuestos listados en la Tabla 1A o 2A a continuación, o una sal farmacéuticamente aceptable de éste.

Tabla 1A



No.	A	X	Y	Z
I-1	3-clorofenilo		H	3-clorofenilo
I-2	4-clorofenilo		H	4-clorofenilo
I-3	3-fluorofenilo		H	3,5-diclorofenilo
I-4	4-fluorofenilo		H	3-cloro-4-fluorofenilo
I-5	3,4-diclorofenilo		H	3-cloro-5-fluorofenilo
I-6	3,4-difluorofenilo		H	3-trifluorometilfenilo

No.	A	X	Y	Z
I-7	4-trifluorometilfenilo		H	3-ciclopropilfenilo
I-8	3-clorofenilo		H	3- <i>terc</i> -butilfenilo
I-9	4-clorofenilo		H	2-ciclopropilfenilo
I-10	3-fluorofenilo		H	2-ciclopropil-4-fluorofenilo
I-11	4-fluorofenilo		H	3-clorobencilo
I-12	3,4-diclorofenilo		H	4-clorobencilo
I-13	3,4-difluorofenilo		H	3-fluorobencilo
I-14	4-trifluorometilfenilo		H	4-fluorobencilo
I-15	3-clorofenilo		H	3-cloro-5-fluorobencilo
I-16	4-clorofenilo		H	3,5-diclorobencilo
I-17	3-fluorofenilo		H	3,5-difluorobencilo
I-18	4-fluorofenilo		H	3-ciclopropilbencilo
I-19	3,4-diclorofenilo		H	3-trifluorometilbencilo
I-20	3,4-difluorofenilo		H	4-trifluorometilbencilo
I-21	4-trifluorometilfenilo		H	ciclopropilo

No.	A	X	Y	Z
I-22	3-clorofenilo		H	ciclopentilo
I-23	4-clorofenilo		H	ciclohexilo
I-24	3-fluorofenilo		H	4-metilciclohexilo
I-25	4-fluorofenilo		H	etilo
I-26	3,4-diclorofenilo		H	<i>terc</i> -butilo
I-27	3,4-difluorofenilo		H	2,2,2-trifluoroetilo
I-28	4-trifluorometilfenilo		H	1-metilciclobutilo
I-34	3,4-difluorofenilo		H	3-cloro-4-fluorofenilo
I-35	4-trifluorometilfenilo		H	3-cloro-5-fluorofenilo
I-36	3-clorofenilo		H	3-trifluorometilfenilo
I-37	4-clorofenilo		H	3-clorofenilo
I-46			H	3-clorofenilo
I-47			H	4-clorofenilo
I-48			H	3,5-diclorofenilo

No.	A	X	Y	Z
I-49			H	3-cloro-4-fluorofenilo
I-50			H	3-cloro-5-fluorofenilo
I-51			H	3-trifluorometilfenilo
I-52			H	3-ciclopropilfenilo
I-53			H	3-fluorofenilo
I-54			H	4-fluorofenilo
I-55			H	3-fluorobencilo
I-56	3-clorofenilo		H	3-clorofenilo
I-57	4-clorofenilo		H	4-clorofenilo
I-58	3-fluorofenilo		H	3,5-diclorofenilo
I-59	4-fluorofenilo		H	3-cloro-4-fluorofenilo
I-61	3,4-difluorofenilo		H	3-trifluorometilfenilo
I-63	3-clorofenilo		H	3-terc-butilfenilo
I-64	4-clorofenilo		H	2-ciclopropilfenilo
I-65	3-clorofenilo		H	3-clorofenilo

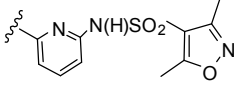
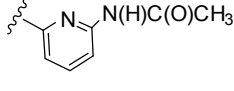
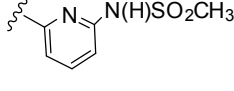
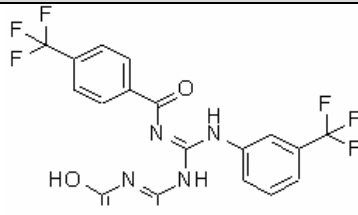
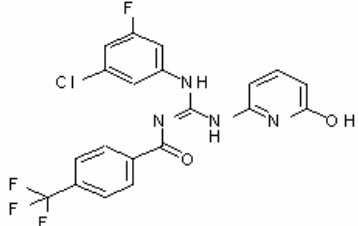
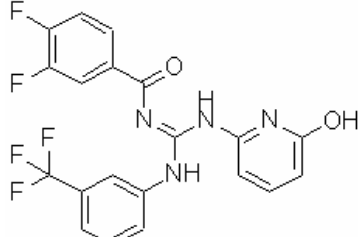
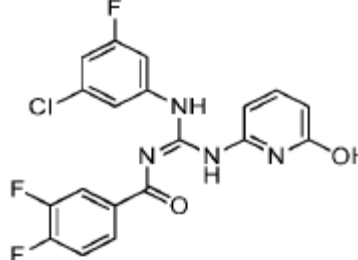
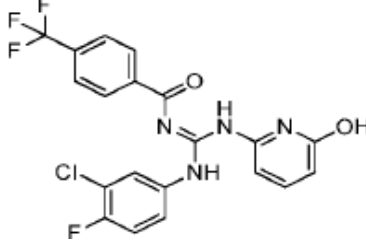
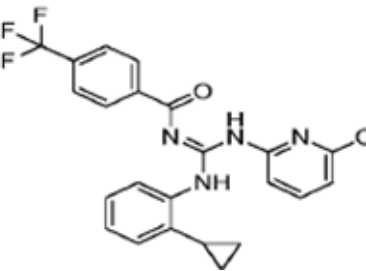
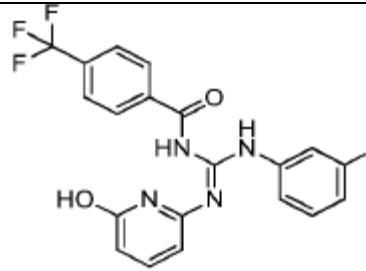
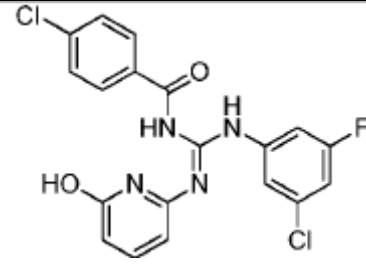
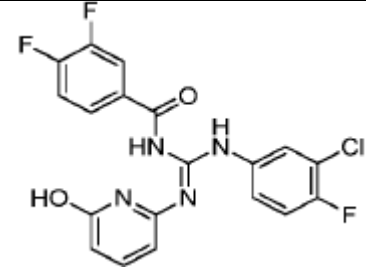
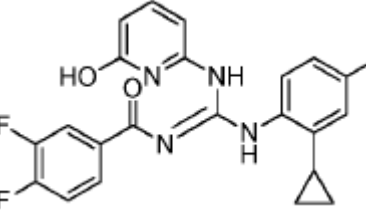
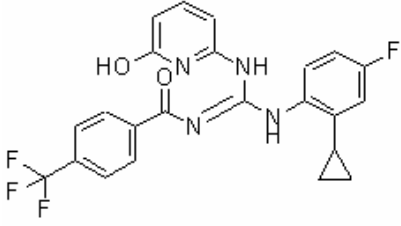
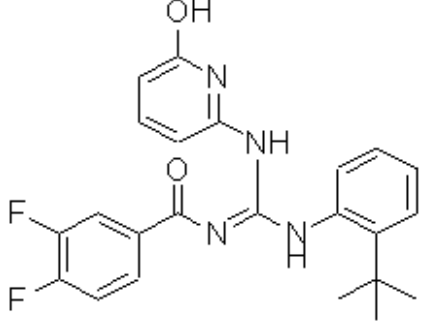
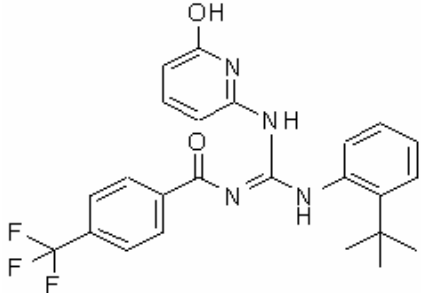
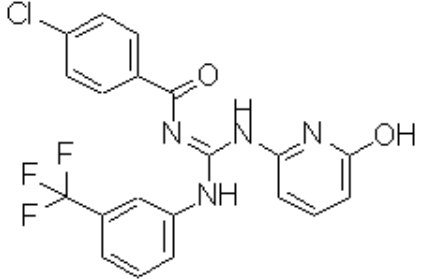
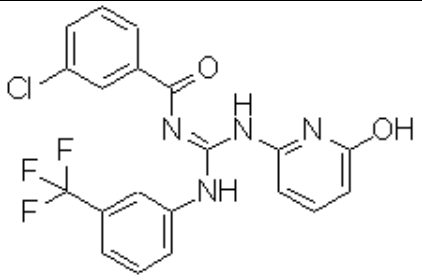
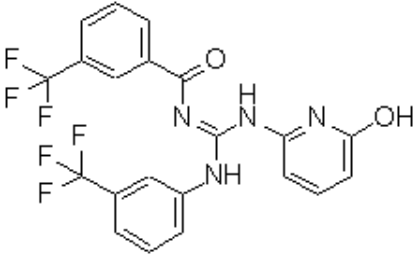
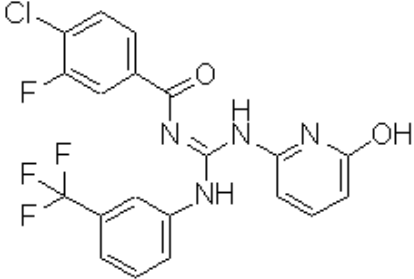
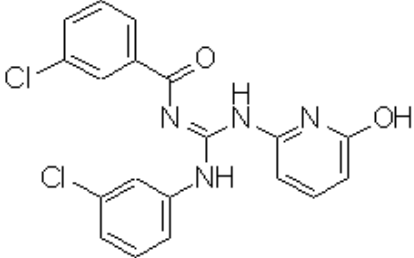
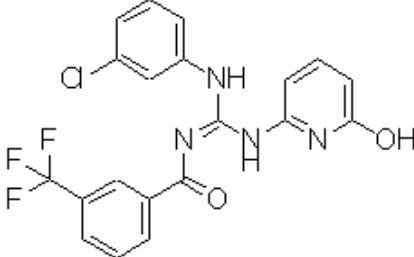
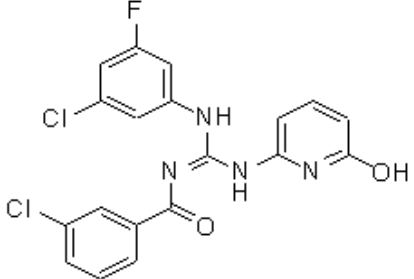
No.	A	X	Y	Z
I-66	4-clorofenilo		H	4-clorofenilo
I-68	4-fluorofenilo		H	3-cloro-4-fluorofenilo
I-70	3,4-difluorofenilo		H	3-trifluorometilfenilo

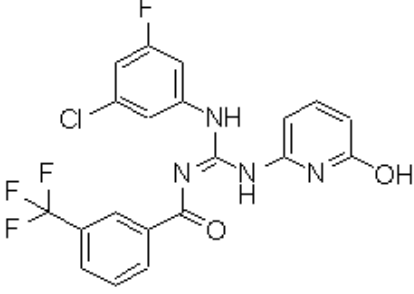
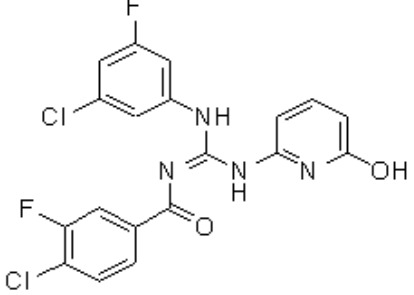
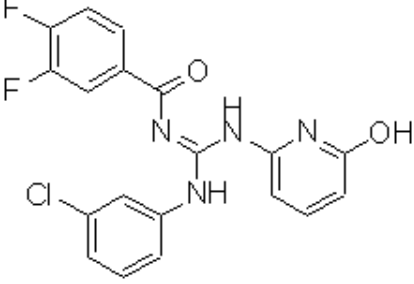
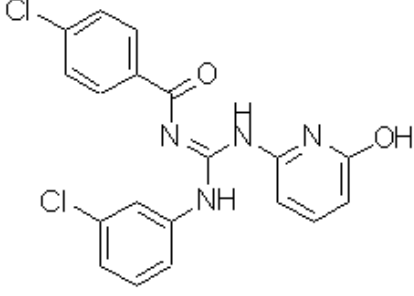
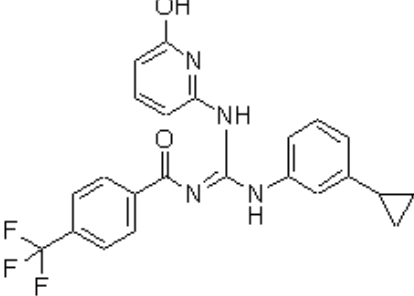
Tabla 2A

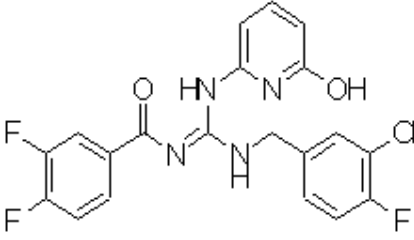
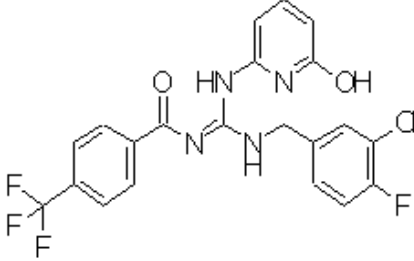
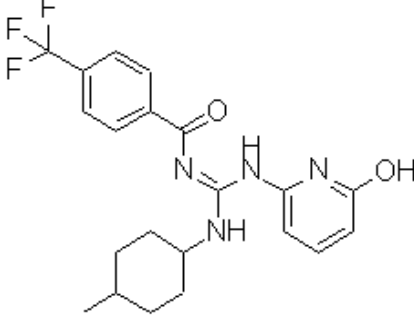
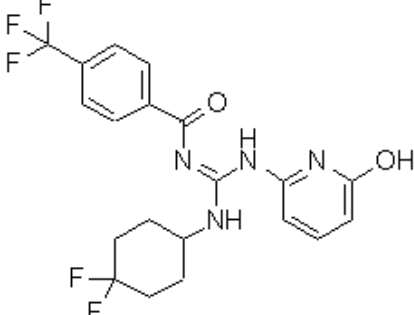
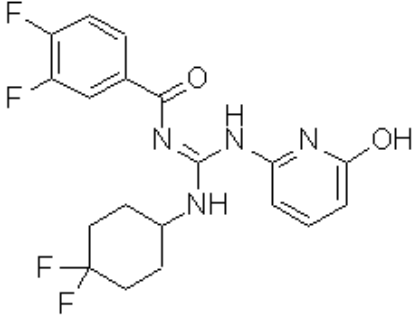
Compuesto No.	Estructura química
A-1	
A-2	
A-3	
A-4	

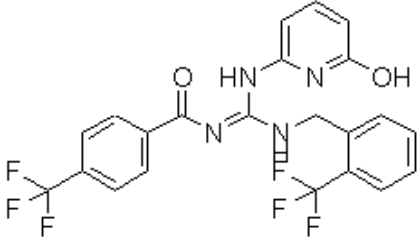
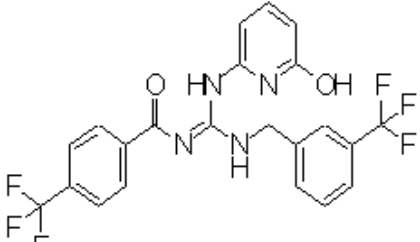
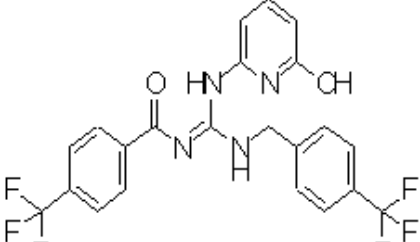
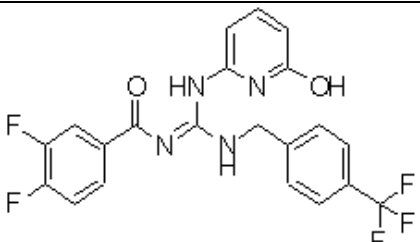
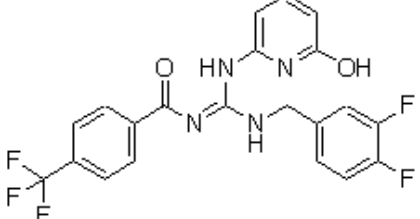
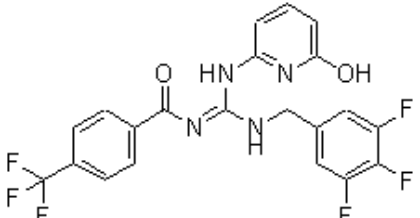
Compuesto No.	Estructura química
A-5	
A-6	
A-7	
A-8	
A-9	
A-11	

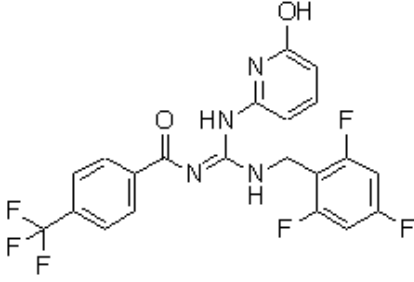
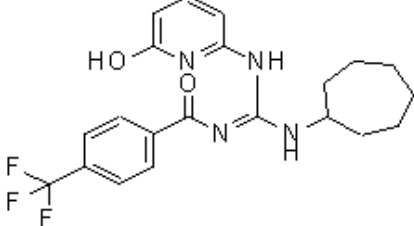
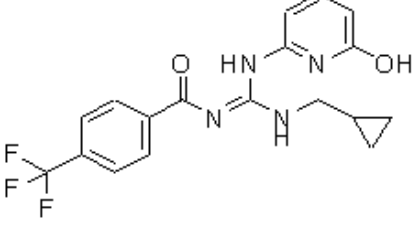
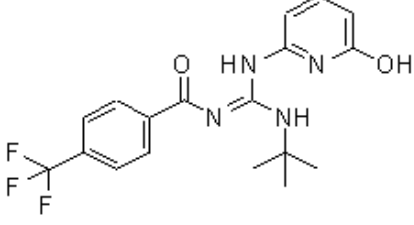
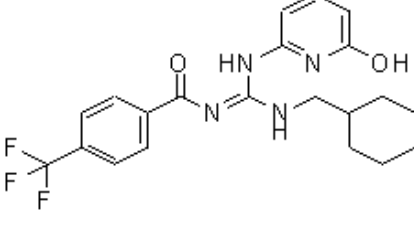
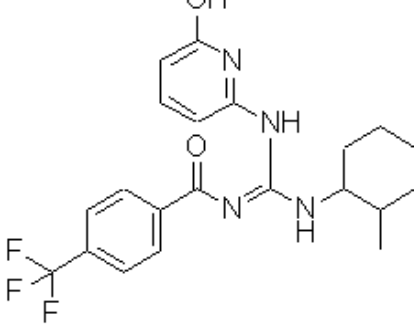
Compuesto No.	Estructura química
A-12	
A-13	
A-14	
A-15	
A-16	

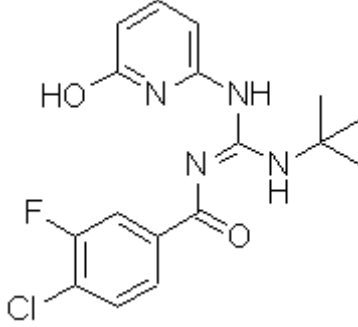
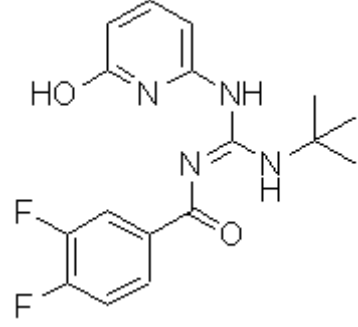
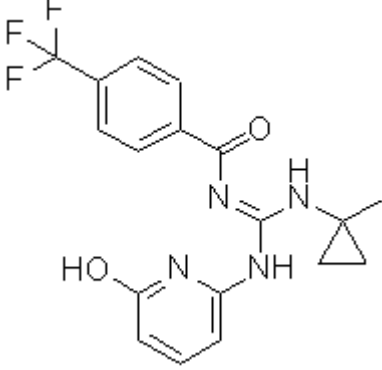
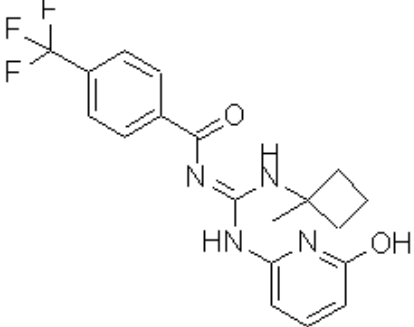
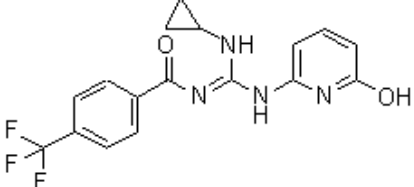
Compuesto No.	Estructura química
A-17	 <chem>Oc1ccncc1N2C(=O)N(C2)C(=O)c3ccc(C(F)(F)F)cc3</chem>
A-18	 <chem>Oc1ccncc1N2C(=O)N(C2)C(=O)c3cc(Cl)c(C(F)(F)F)cc3</chem>
A-19	 <chem>Oc1ccncc1N2C(=O)N(C2)C(=O)c3cc(Cl)ccc3</chem>
A-20	 <chem>Oc1ccncc1N2C(=O)N(C2)C(=O)c3cc(Cl)c(C(F)(F)F)cc3</chem>
A-21	 <chem>Oc1ccncc1N2C(=O)N(C2)C(=O)c3cc(Cl)cc(F)c3</chem>

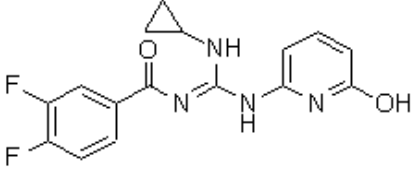
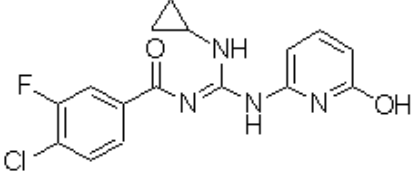
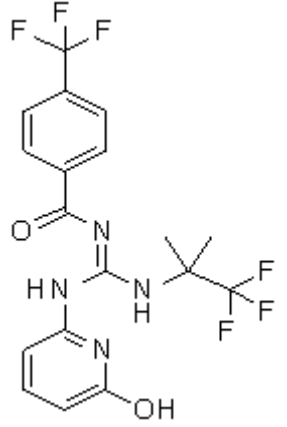
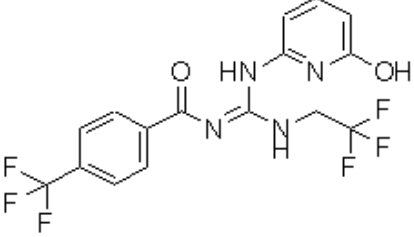
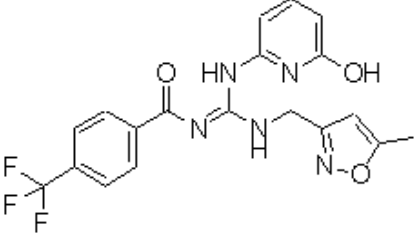
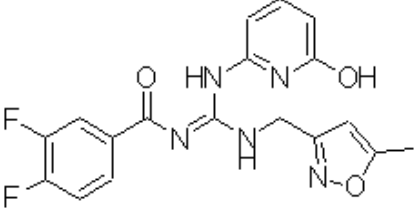
Compuesto No.	Estructura química
A-22	
A-23	
A-24	
A-25	
A-26	

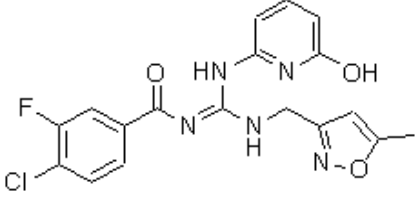
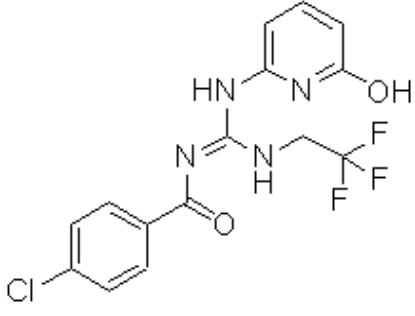
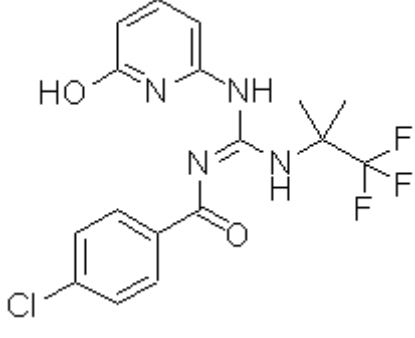
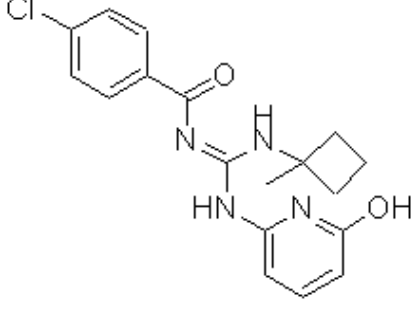
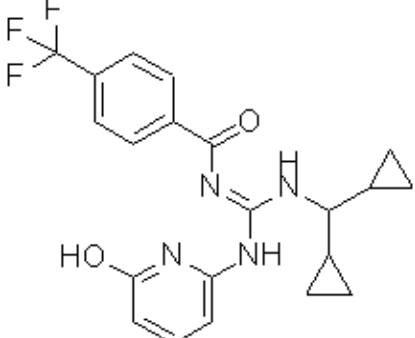
Compuesto No.	Estructura química
A-27	
A-28	
A-29	
A-30	
A-31	

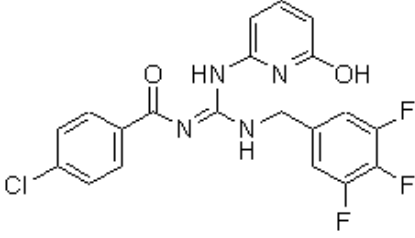
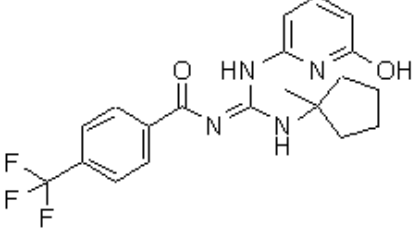
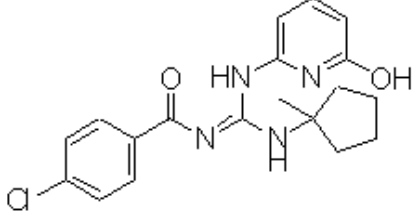
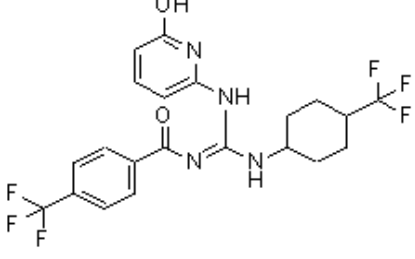
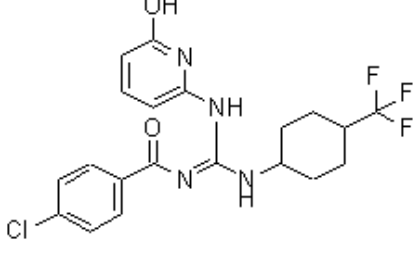
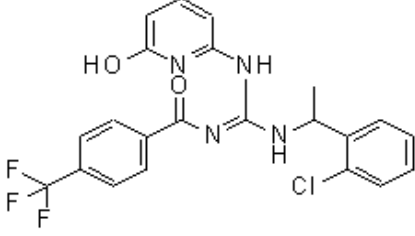
Compuesto No.	Estructura química
A-32	
A-33	
A-34	
A-35	
A-36	
A-37	

Compuesto No.	Estructura química
A-38	
A-39	
A-40	
A-41	
A-42	
A-43	

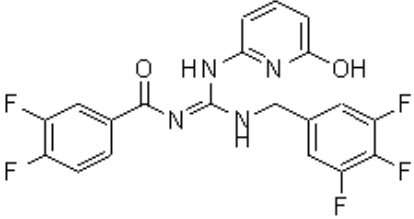
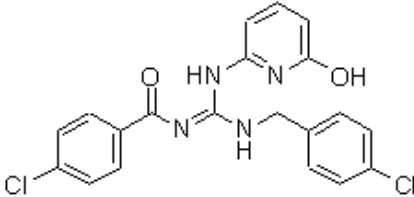
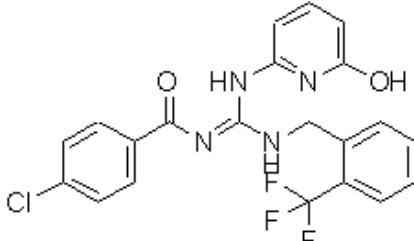
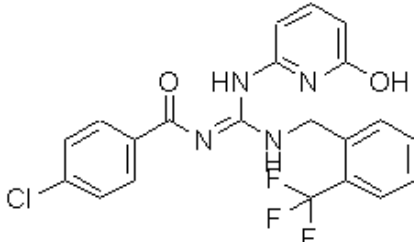
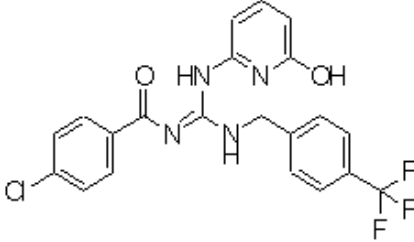
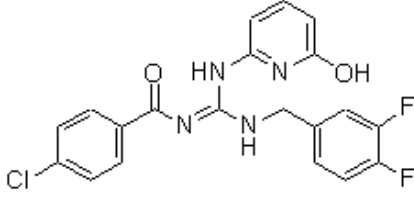
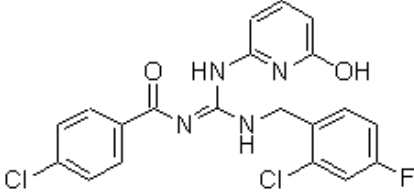
Compuesto No.	Estructura química
A-44	
A-45	
A-46	
A-47	
A-48	

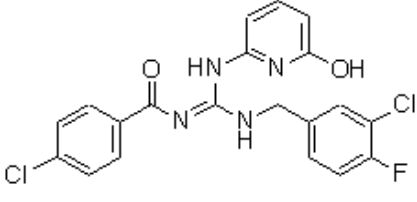
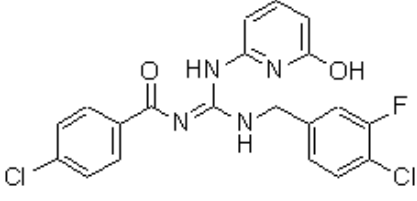
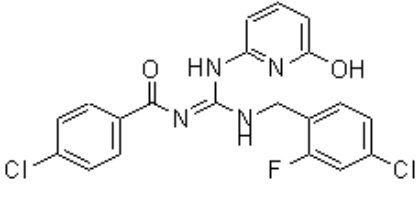
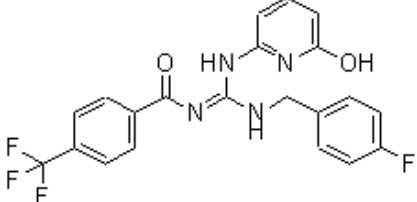
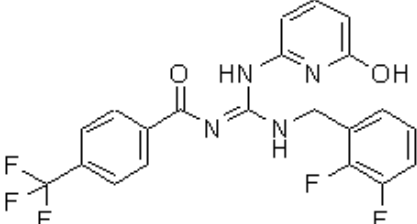
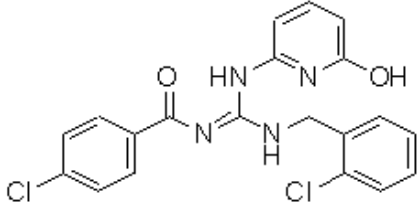
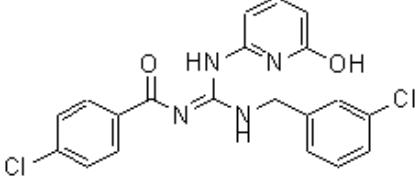
Compuesto No.	Estructura química
A-49	
A-50	
A-51	
A-52	
A-53	
A-54	

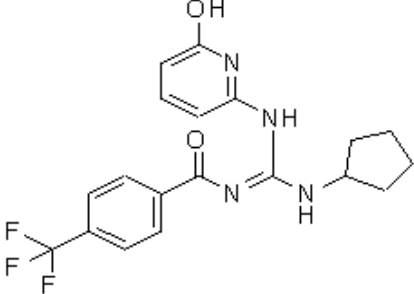
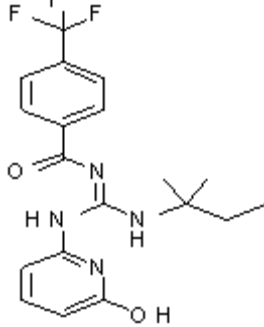
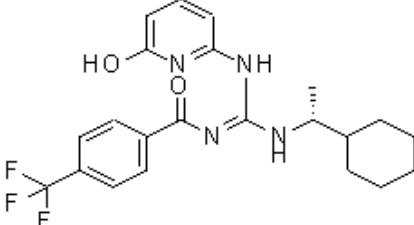
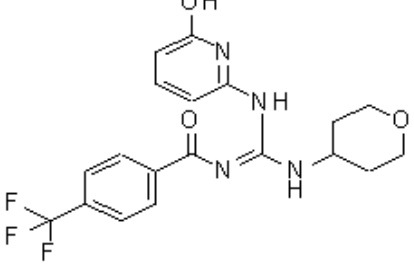
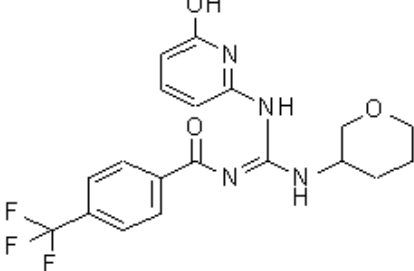
Compuesto No.	Estructura química
A-55	
A-56	
A-57	
A-58	
A-59	

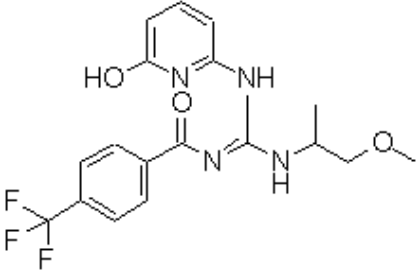
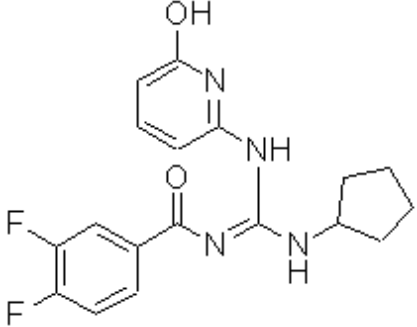
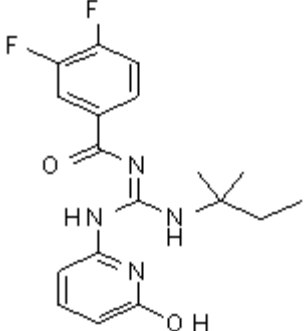
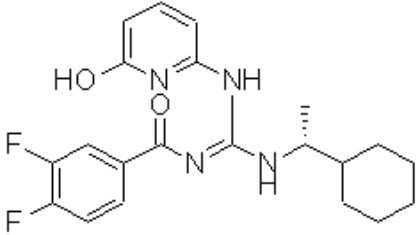
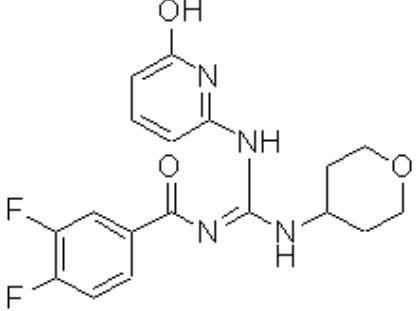
Compuesto No.	Estructura química
A-60	
A-61	
A-62	
A-63	
A-64	
A-67	

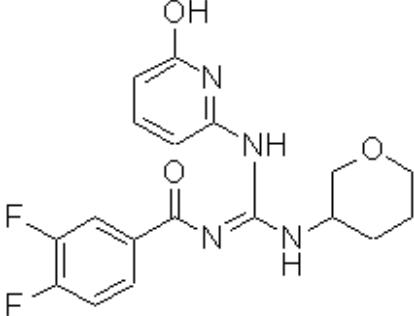
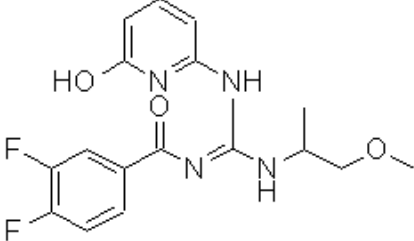
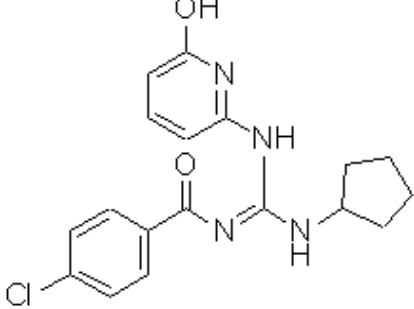
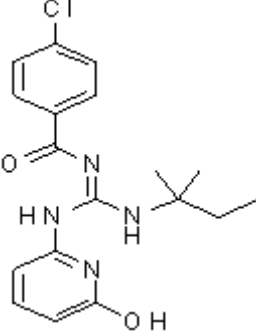
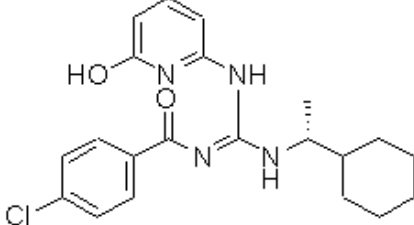
Compuesto No.	Estructura química
A-68	
A-69	
A-70	
A-71	
A-72	
A-73	
A-74	

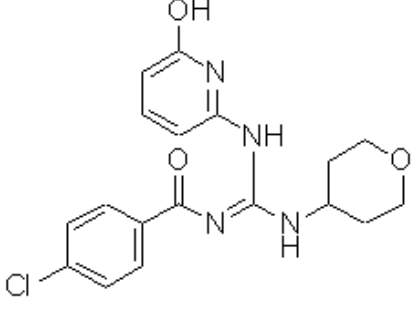
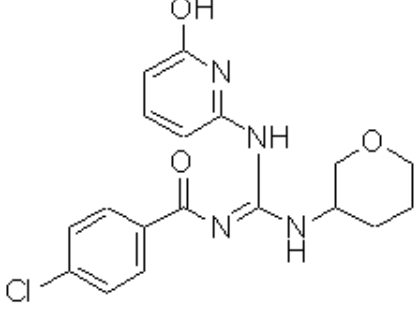
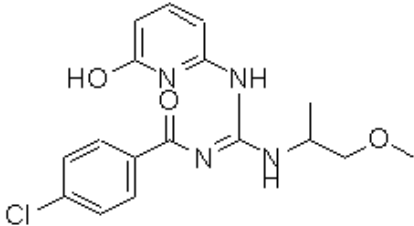
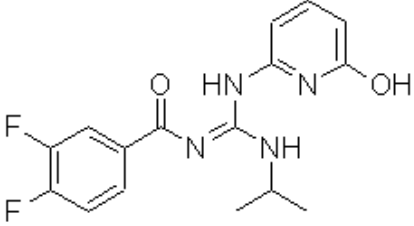
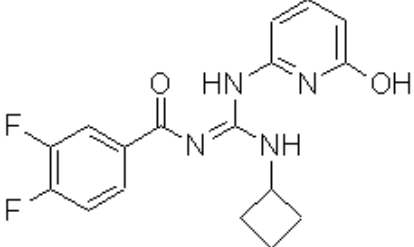
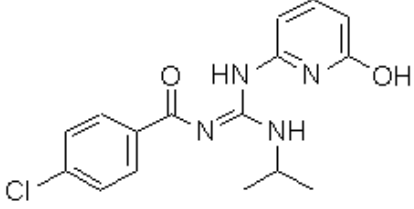
Compuesto No.	Estructura química
A-75	
A-76	
A-77	
A-78	
A-79	
A-80	
A-81	

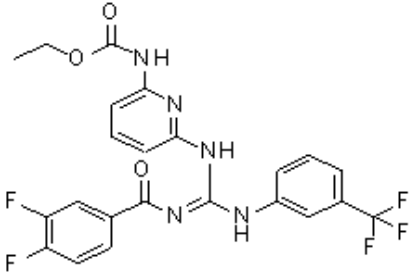
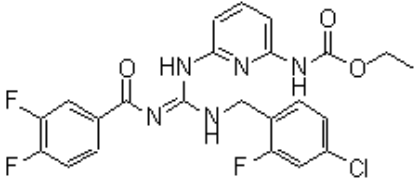
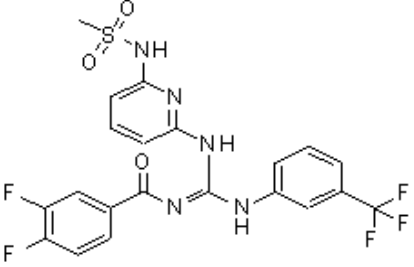
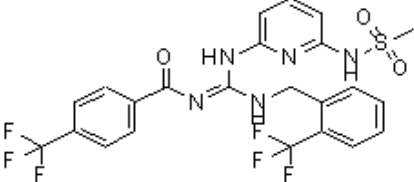
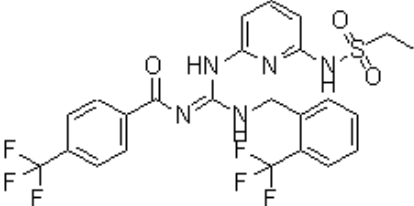
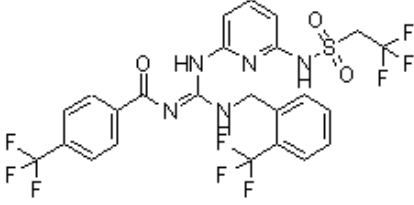
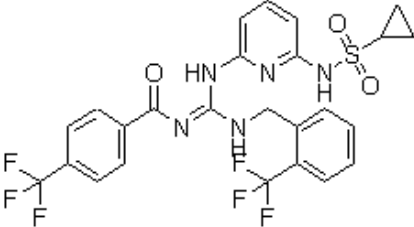
Compuesto No.	Estructura química
A-82	
A-83	
A-84	
A-85	
A-86	
A-87	
A-88	

Compuesto No.	Estructura química
A-89	
A-90	
A-91	
A-92	
A-93	

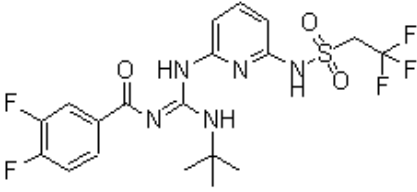
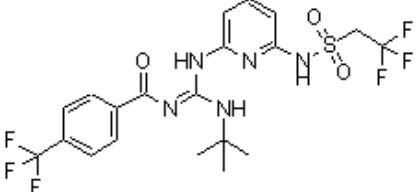
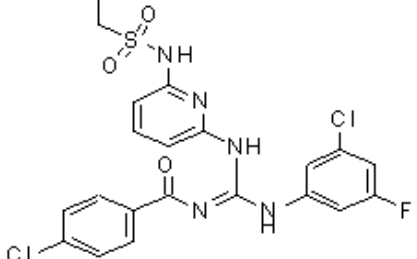
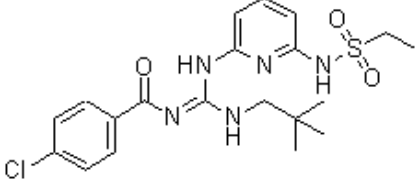
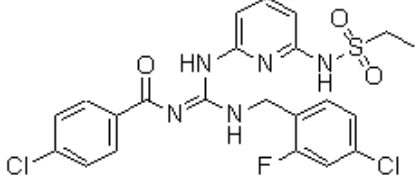
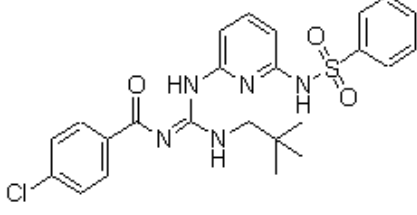
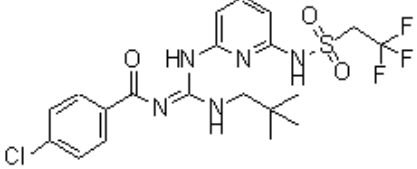
Compuesto No.	Estructura química
A-94	 <chem>COCC(C)N/C(=N/C(=O)c1ccc(C(F)(F)F)cc1)Nc2cc(O)ncn2</chem>
A-95	 <chem>C1CCCN1/C=C(Nc2cc(O)ncn2)C(=O)c3cc(F)c(F)cc3</chem>
A-96	 <chem>CC(C)(C)CCN/C(=N/C(=O)c1cc(F)c(F)cc1)Nc2cc(O)ncn2</chem>
A-97	 <chem>C1CCCCC1N/C=C(Nc2cc(O)ncn2)C(=O)c3cc(F)c(F)cc3</chem>
A-98	 <chem>C1CCOCC1N/C=C(Nc2cc(O)ncn2)C(=O)c3cc(F)c(F)cc3</chem>

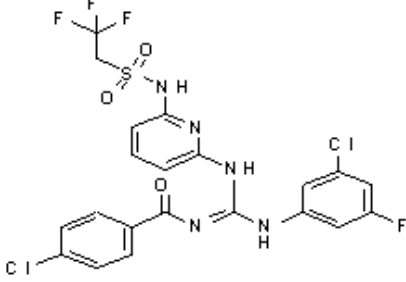
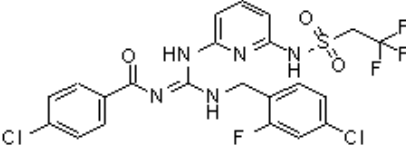
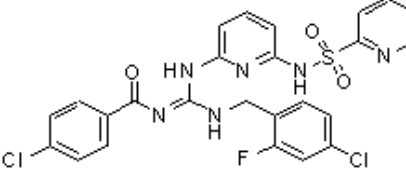
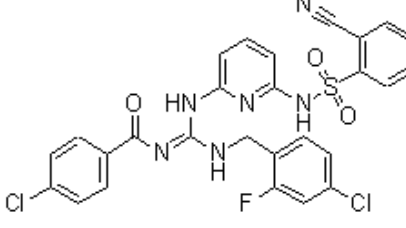
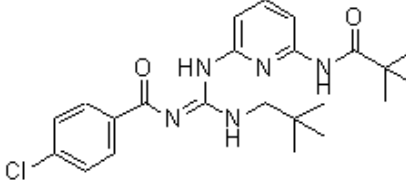
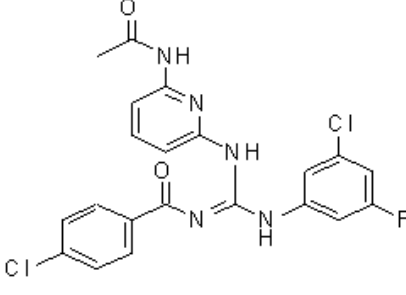
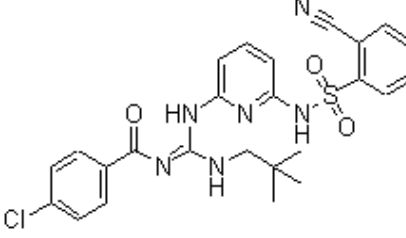
Compuesto No.	Estructura química
A-99	 <chem>Oc1ccn(c1)NC(=N)NC2OCCO2C(=O)c3cc(F)c(F)cc3</chem>
A-100	 <chem>COCC(C)NC(=N)NC(=O)c1cc(F)c(F)cc1N2C=CC(O)=C2O</chem>
A-101	 <chem>Oc1ccn(c1)NC(=N)NC2CCCC2C(=O)c3ccc(Cl)cc3</chem>
A-102	 <chem>CC(C)(C)NC(=N)NC(=O)c1ccc(Cl)cc1N2C=CC(O)=C2</chem>
A-103	 <chem>Oc1ccn(c1)NC(=N)NC2CCCCC2C(=O)c3ccc(Cl)cc3</chem>

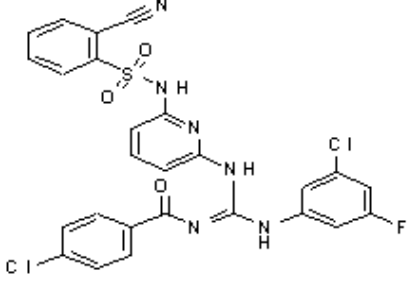
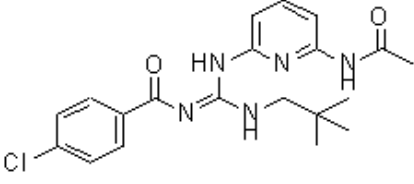
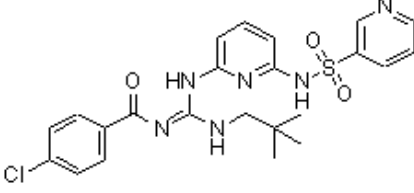
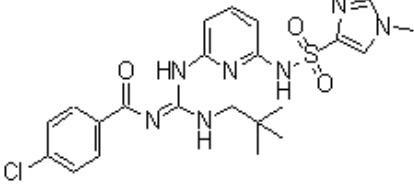
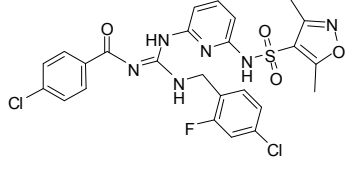
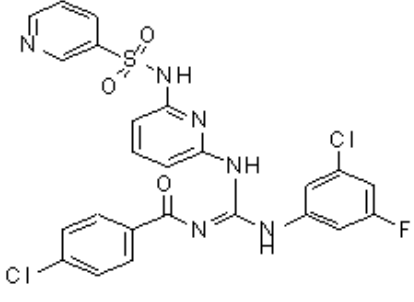
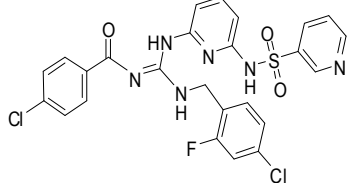
Compuesto No.	Estructura química
A-104	 <chem>Oc1ccc(nc1NC(=O)c2ccc(Cl)cc2)NC3CCOCC3</chem>
A-105	 <chem>Oc1ccncc1NC(=O)c2ccc(Cl)cc2)NC3CCOCC3</chem>
A-106	 <chem>COCC(C)NC(=O)c1ccc(Cl)cc1)Nc2cc(O)cn2</chem>
A-107	 <chem>CC(C)NC(=O)c1cc(F)c(F)cc1)Nc2cc(O)cn2</chem>
A-108	 <chem>C1CC(C1)NC(=O)c2cc(F)c(F)cc2)Nc3cc(O)cn3</chem>
A-109	 <chem>CC(C)NC(=O)c1ccc(Cl)cc1)Nc2cc(O)cn2</chem>

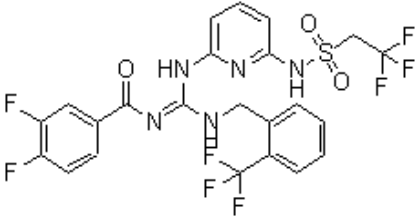
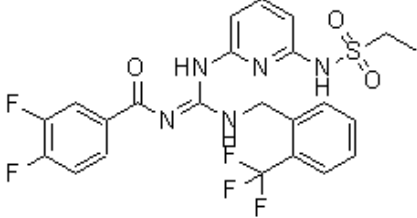
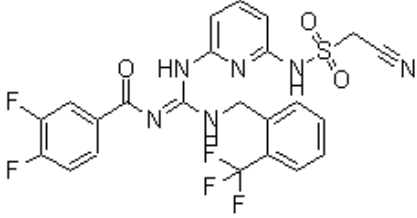
Compuesto No.	Estructura química
A-111	
A-112	
A-113	
A-114	
A-115	
A-116	
A-117	

Compuesto No.	Estructura química
A-121	
A-122	
A-123	
A-124	
A-125	
A-126	
A-127	

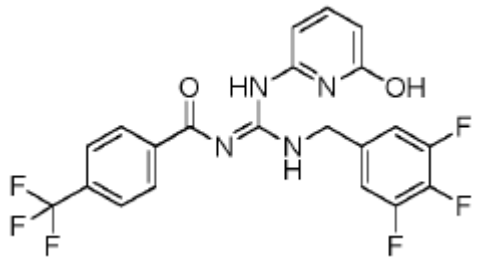
Compuesto No.	Estructura química
A-128	
A-129	
A-130	
A-131	
A-132	
A-133	
A-134	

Compuesto No.	Estructura química
A-135	
A-136	
A-137	
A-138	
A-139	
A-140	
A-141	

Compuesto No.	Estructura química
A-142	
A-143	
A-144	
A-145	
A-146	
A-147	
A-148	

Compuesto No.	Estructura química
A-149	
A-150	
A-151	

18. El compuesto de la reivindicación 1, en el que el compuesto es:



5 19. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-18 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

20. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18 para uso en el tratamiento de un trastorno seleccionado del grupo que consiste en trastorno inmune, trastorno inflamatorio, enfermedad cardiovascular, mieloma, linfoma, cáncer, e infección bacteriana.

21. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18 para uso en la inhibición de una F₁F₀-ATPasa.