

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 679 108**

51 Int. Cl.:

C07D 271/06 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61K 31/4245 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.04.2004** **E 16170630 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.06.2018** **EP 3103800**

54 Título: **Compuestos de ácido 1,2,4-oxadiazol benzoico y su uso para la supresión sin sentido y el tratamiento de enfermedades**

30 Prioridad:

11.04.2003 US 461988 P

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

22.08.2018

73 Titular/es:

PTC THERAPEUTICS, INC. (100.0%)
100 Corporate Court Middlesex Business Center
South Plainfield, NJ 07080, US

72 Inventor/es:

KARP, GARY MITCHELL;
HWANG, SEONGWOO;
CHEN, GUANGMING;
ALMSTEAD, NEIL GREGORY y
MOON, YOUNG-CHOON

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 679 108 T3

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

DESCRIPCIÓN

Compuestos de ácido 1,2,4-oxadiazol benzoico y su uso para la supresión sin sentido y el tratamiento de enfermedades

5 La presente solicitud reivindica el beneficio de la Solicitud Provisional de los Estados Unidos N.º 60/461.988, presentada el 11 de abril de 2003.

1. Campo de la invención

La invención se refiere a un compuesto de ácido 1,2,4-oxadiazol benzoico para su uso en métodos para tratar una distrofia muscular asociada a mutaciones sin sentido de ARNm.

2. Antecedentes de la invención

10 La expresión génica en células depende de los procesos secuenciales de transcripción y traducción. Juntos, estos procesos producen una proteína a partir de la secuencia de nucleótidos de su gen correspondiente.

La transcripción implica la síntesis de ARNm a partir de ADN por ARN polimerasa. La transcripción empieza en una región promotora del gen y continúa hasta que se índice la terminación, tal como por la formación de una estructura de tronco-bucle en el ARN naciente o la unión del producto génico *rho*.

15 La proteína después se produce a partir del ARNm por el proceso de traducción, que sucede en el ribosoma con la ayuda de ARNt, ARNt sintetasas y otras diversas proteínas y especies de ARN. La traducción comprende las tres fases de inicio, elongación y terminación. La traducción se inicia por la formación de un complejo de inicio que consiste en factores proteicos, ARNm, ARNt, co-factores y las subunidades ribosómicas que reconocen señales en el ARNm que dirigen la maquinaria de traducción para comenzar la traducción del ARNm.

20 Una vez formado el complejo de inicio, el crecimiento de la cadena polipeptídica sucede por la adición repetitiva de aminoácidos por la actividad peptidil transferasa del ribosoma así como ARNt y ARNt sintetasas. La presencia de uno de los tres codones de terminación (UAA, UAG, UGA) en el sitio A del ribosoma señala a los factores de liberación de cadena polipeptídica (RF) a unirse y reconocer la señal de terminación. Posteriormente, el enlace éster entre el nucleótido 3' del ARNt localizado en el sitio P del ribosoma y la cadena polipeptídica naciente se hidroliza. La cadena polipeptídica completada se libera, y las subunidades del ribosoma se reciclan para otra ronda de traducción.

25 Las mutaciones de la secuencia de ADN en que se altera la cantidad de bases se clasifican como mutaciones de inserción y delección (mutaciones de desplazamiento de fase) y pueden provocar alteraciones principales del genoma. Las mutaciones del ADN que cambian una base por otra se llaman mutaciones sin sentido y se subdividen en las clases de transiciones (una purina por otra purina, o una pirimidina por otra pirimidina) y transversiones (una purina por una pirimidina, o una pirimidina por una purina).

30 Todas las inserciones, delecciones, mutaciones de transición y transversión pueden provocar una mutación sin sentido, o una mutación de terminación de cadena, en que la mutación de bases o mutación de desplazamiento de fase cambia un codón de aminoácidos por uno de los tres codones de parada. Estos codones de parada prematuros pueden producir proteínas aberrantes en células como resultado de terminación prematura de la traducción. Una mutación sin sentido en un gen esencial puede ser letal y también puede provocar varias enfermedades tales como, cánceres, trastornos de almacenamiento lisosómico, distrofias musculares, fibrosis quística y hemofilia, por nombrar unas pocas.

35 En cepas bacterianas y eucarióticas con mutaciones sin sentido, la supresión de la mutación sin sentido puede surgir como resultado de una mutación en una de las moléculas de ARNt de modo que el ARNt mutante puede reconocer el codón sin sentido, como resultado de mutaciones en proteínas que están implicadas en el proceso de traducción, como resultado de mutaciones en el ribosoma (el ARN ribosómico o proteínas ribosómicas), o por la adición de compuestos que se sabe que alteran el proceso de traducción (por ejemplo, cicloheximida o antibióticos aminoglicosídicos). El resultado es que se incorporará un aminoácido en la cadena polipeptídica en el sitio de la mutación sin sentido, y la traducción no se terminará de forma prematura en el codón sin sentido. El aminoácido insertado no será necesariamente idéntico al aminoácido original de la proteína de tipo silvestre; sin embargo, muchas

40 sustituciones de aminoácidos no provocan un efecto grande sobre la estructura o función de la proteína. Por tanto, una proteína producida por la supresión de una mutación sin sentido probablemente poseería actividad cercana a la de la proteína de tipo silvestre. Este escenario proporciona una oportunidad para tratar enfermedades asociadas con mutaciones sin sentido evitando la terminación prematura de la traducción a través de la supresión de la mutación sin sentido.

45 La capacidad de los antibióticos aminoglicosídicos de promover la lectura de codones de parada eucariotas ha atraído interés en estos fármacos como agentes terapéuticos potenciales en enfermedades humanas causadas por mutaciones sin sentido. Una enfermedad para la cual dicha estrategia terapéutica puede ser viable es lipofuscinosis ceroides neuronal infantil tardía clásica (LINCL), una enfermedad neurodegenerativa infantil fatal actualmente sin tratamiento eficaz. Las mutaciones del codón de parada prematuro en el gen CLN2, que codifica la tripeptidil-peptidasa

50 1 lisosomal (TPP-1), están asociadas con enfermedad en aproximadamente la mitad de los niños diagnosticados con

LINCL. Se ha examinado la capacidad del aminoglucósido gentamicina de restaurar la actividad TPP-I en líneas celulares LINCL. En una línea celular derivada de pacientes que era homocigótica para una mutación sin sentido habitualmente observada (Arg208Stop) y una mutación sin sentido rara diferente, aproximadamente el 7% de los niveles normales de TPP-I se restauraban al máximo con tratamiento con gentamicina. Estos resultados sugieren que la supresión farmacológica de mutaciones sin sentido por aminoglucósidos o agentes farmacéuticos funcionalmente similares puede tener potencial terapéutico en LINCL (Sleat *et. al*, *Eur. J. Fed. Neurol.* 5:Suppl A 57-62 (2001)).

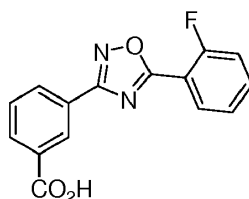
En células cultivadas que tienen codones de parada prematuros en el gen del regulador de la conductancia transmembrana de fibrosis quística (CFTR), el tratamiento con aminoglucósidos condujo a la producción de CFTR de longitud completa (Bedwell *et. al*, *Nat. Med.* 3:1280-1284 (1997); Howard *et. al*, *Nat. Med.* 2: 467-469 (1996)). En un modelo de ratón para distrofia muscular de Duchenne, se observó que el sulfato de gentamicina suprimía la terminación de la traducción en un codón de parada prematuro que producía distrofina de longitud completa (Barton-Davis *et. al*, *J. Clin. Invest.* 104:375-381 (1999)). Un pequeño aumento en la cantidad de distrofina de longitud completa proporcionó protección contra el daño inducido por la contracción en los ratones mdx. El aminoácido insertado en el sitio del codón sin sentido no se determinó en estos estudios.

El documento WO 97/44333 se refiere a determinados 1,2,4-oxadiazoles como inhibidores de la unión de fibrinógeno al receptor correspondiente y para el tratamiento de trombosis, osteoporosis, enfermedades tumorales, apoplejía, infarto cardíaco, isquemia, inflamaciones, arteriosclerosis y enfermedades osteolíticas.

Agentes terapéuticos o profilácticos de molécula pequeña que suprimen la terminación prematura de la traducción mediando la lectura errónea del codón sin sentido serían útiles para el tratamiento de varias enfermedades. El descubrimiento de que fármacos de molécula pequeña, particularmente fármacos biodisponibles por vía oral, puede conducir a la introducción de un amplio espectro de agentes terapéuticos selectivos que pueden usarse contra enfermedades causadas por mutación sin sentido.

3. Compendio de la invención

La presente invención proporciona un compuesto de fórmula:



o una composición farmacéutica que comprende dicho compuesto para su uso en un método de tratamiento de una distrofia muscular que es resultado de un codón de parada prematuro en un paciente.

En una realización, la distrofia muscular es la Distrofia Muscular de Duchenne.

En una realización, el paciente es un mamífero.

En una realización, el paciente es un ser humano.

En una realización, el compuesto o la composición farmacéutica para el uso de la invención es para la administración parenteral, tópica, transdérmica, a la mucosa, nasal, bucal, sublingual u oral.

En una realización, el compuesto o la composición farmacéutica para el uso de la invención es para la administración oral.

En una realización, el compuesto o la composición farmacéutica para el uso de la invención es para la administración oral en una forma de polvo, gránulo, comprimido, líquido o cápsula.

En una realización, el compuesto para el uso de la invención es para la administración en una cantidad terapéuticamente o profilácticamente eficaz de 1 mg a 2000 mg por día.

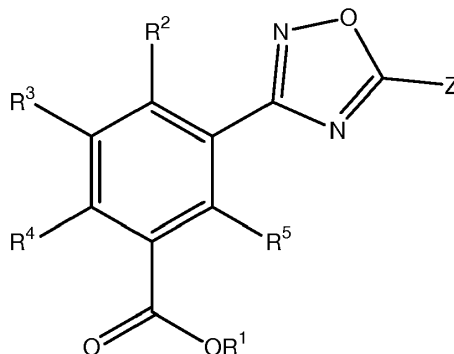
En una realización, el compuesto para el uso de la invención es para la administración en una cantidad terapéuticamente o profilácticamente eficaz de 5 mg a 500 mg por día.

En una realización, el compuesto para el uso de la invención es para la administración en una cantidad terapéuticamente o profilácticamente eficaz de 10 mg a 200 mg por día.

El compuesto para el uso de la invención se basa, en parte, en la modulación de la terminación prematura de la traducción y/o el deterioro del ARNm con mediación sin sentido que desempeña una tarea en una diversidad de enfermedades. Dichas enfermedades pueden aparecer debido a la cantidad disminuida de proteína activa producida como resultado de terminación prematura de la traducción. El compuesto para el uso de la invención permite que la

traducción de ARNm continúe pasada la mutación sin sentido provocando la producción de proteína de longitud completa. La descripción abarca compuestos, composiciones y métodos para tratar y prevenir una diversidad de enfermedades, en particular enfermedades genéticas.

En la presente memoria se describen compuestos de ácido 1,2,4-oxadiazol benzoico de fórmula I:



o sales, hidratos, clatratos, profármacos, polimorfos, estereoisómeros, incluyendo enantiómeros, diastereómeros, racematos o mezclas de estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde:

Z es arilo sustituido o sin sustituir, heteroarilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, alquilo sustituido o sin sustituir, alquenilo sustituido o sin sustituir, heterociclo sustituido o sin sustituir, arilalquilo sustituido o sin sustituir;

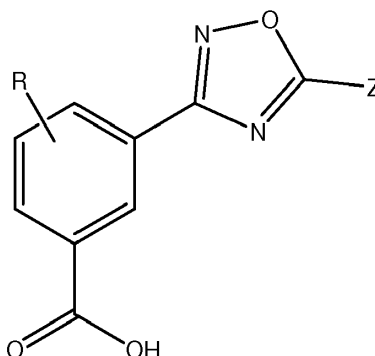
R¹ es hidrógeno, alquilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, heterocicloalquilo sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, heteroarilo sustituido o sin sustituir, $-(CH_2CH_2)_nOR^6$ o cualquier grupo biohidrolizable;

R², R³, R⁴, R⁵ y R⁶ son independientemente hidrógeno, alquilo sustituido o sin sustituir, alquenilo sustituido o sin sustituir, alquinilo sustituido o sin sustituir; cicloalquilo sustituido o sin sustituir, heterocicloalquilo sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, heteroarilo sustituido o sin sustituir, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, halógeno, CF₃, OCF₃, OCHF₂, CN, COOH, COOR⁷, SO₂R⁷, NO₂, NH₂ o N(R⁷)₂;

cada aparición de R⁷ es independientemente hidrógeno, alquilo sustituido o sin sustituir, alquenilo sustituido o sin sustituir, alquinilo sustituido o sin sustituir; cicloalquilo sustituido o sin sustituir, heterocicloalquilo sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, heteroarilo sustituido o sin sustituir, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, halógeno o CF₃;

y n es un número entero de 1 a 7.

En la presente memoria también se describen compuestos de ácido 1,2,4-oxadiazol benzoico de fórmula II:



o sales, hidratos, clatratos o estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde Z se define como en la fórmula I y R es hidrógeno o halógeno.

En algunos ejemplos, los compuestos de las fórmulas I y II son sales, hidratos, clatratos, profármacos, polimorfos, ésteres biohidrolizables, racematos o estereoisómeros purificados farmacéuticamente aceptables, incluyendo, pero no limitados a, enantiómeros ópticamente puros y diastereómeros.

En la presente memoria también se describen métodos para tratar o prevenir una enfermedad mejorada por la modulación de la terminación prematura de la traducción o el deterioro de ARNm con mediación sin sentido, o mejorando uno o más síntomas asociados con los mismos que comprende administrar a un paciente que lo necesita

- una cantidad terapéutica o profilácticamente eficaz de un compuesto de fórmula I o II y sales farmacéuticamente aceptables, hidratos, solvatos, clatratos, profármacos o polimorfos del mismo. En algunos ejemplos, la enfermedad es una enfermedad genética; una enfermedad del SNC; una enfermedad inflamatoria; una enfermedad neurodegenerativa; una enfermedad autoinmune; una enfermedad proliferativa, en particular cáncer; una enfermedad cardiovascular; o una enfermedad pulmonar; más preferiblemente la enfermedad incluye, pero sin limitarse a, amiloidosis, LINCL, hemofilia, enfermedad de Alzheimer, aterosclerosis, gigantismo, enanismo, hipotiroidismo, hipertiroidismo, fibrosis quística, envejecimiento, obesidad, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Niemann Pick, fibrosis quística, hipercolesterolemia familiar, retinitis pigmentosa, distrofia muscular de Duchenne, o síndrome de Marfan.
- En la presente memoria también se describen métodos para tratar o prevenir, o mejorar una enfermedad genética, o uno o más síntomas asociados con manifestaciones de una enfermedad genética, que comprende administrar a un paciente que lo necesita una cantidad terapéutica o profilácticamente eficaz de un compuesto de fórmula I o II y sales, hidratos, solvatos, clatratos, profármacos o polimorfos farmacéuticamente aceptables del mismo. En algunos ejemplos, la enfermedad es una enfermedad del SNC; una enfermedad inflamatoria; una enfermedad neurodegenerativa; una enfermedad cardiovascular; una enfermedad autoinmune; cáncer; más preferiblemente, la enfermedad genética incluye, pero sin limitarse a, amiloidosis, LINCL, hemofilia, enfermedad de Alzheimer, aterosclerosis, gigantismo, enanismo, hipotiroidismo, hipertiroidismo, fibrosis quística, envejecimiento, obesidad, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Niemann Pick, fibrosis quística, hipercolesterolemia familiar, retinitis pigmentosa, distrofia muscular de Duchenne, o síndrome de Marfan.
- En la presente memoria también se describen métodos para tratar, prevenir o mejorar el cáncer o uno o más síntomas asociados con o manifestaciones del cáncer, que comprende administrar a un paciente que lo necesita una cantidad terapéutica o profilácticamente eficaz de un compuesto de fórmula I o II y sales, hidratos, solvatos, clatratos, profármacos o polimorfos farmacéuticamente aceptables del mismo.
- En una realización preferida de la invención, el paciente es un mamífero, más preferiblemente un humano susceptible a o en riesgo de adquirir una enfermedad genética. En una realización alternativa, el paciente ha experimentado un proceso de exploración para determinar la presencia de una mutación sin sentido que comprende las etapas de explorar a un sujeto o células extraídas del mismo por un ensayo de exploración de mutaciones sin sentido aceptable. En una realización relacionada, la terapia está personalizada porque el paciente se explora para un ensayo de exploración de mutaciones sin sentido y se trata por la administración de uno o más compuestos de la invención; particularmente, el paciente puede tratarse con un compuesto particularmente adecuado para las mutaciones en cuestión, p. ej., dependiendo del tipo de enfermedad, tipo celular, y el gen en cuestión. En una realización adicional, el paciente es un bebé o niño. En otra realización más, la invención abarca el compuesto para el uso de la invención para el tratamiento de mujeres embarazadas o del feto directamente.
- En una realización preferida más de la invención, el compuesto se administra por vía parenteral, transdérmica, en la mucosa, nasal, bucal, sublingual, u oral; más preferiblemente el compuesto se administra por vía oral, más preferiblemente el compuesto se administra por vía oral en forma de un comprimido, cápsula o líquido.
- En la presente memoria también se describen métodos para modular la terminación prematura de la traducción y/o el deterioro del ARNm con mediación sin sentido. En la presente memoria también se describe un método para suprimir la terminación prematura de la traducción y/o el deterioro del ARNm con mediación sin sentido en una célula que comprende poner en contacto una célula que muestra terminación prematura de la traducción y/o deterioro del ARNm con mediación sin sentido con una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I o II. En la presente memoria también se describe método para inducir la supresión sin sentido en una célula que comprende poner en contacto una célula que muestra una mutación sin sentido con una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I o II. Un codón sin sentido puede estar presente en el ADN o ARN de cualquier tipo de célula y puede surgir de forma natural o como resultado de mutagénesis. Por consiguiente, las células abarcadas por los presentes métodos incluyen células animales, células de mamífero, células bacterianas, células vegetales y células infectadas por virus. En una realización, el codón sin sentido estaba presente en el ADN progenitor. En otra realización, el codón sin sentido resultaba de mutagénesis.
- Sin limitarse a teoría particular alguna, la capacidad de los compuestos de fórmula I o II de promover la lectura de codones de parada lo hace útil en el tratamiento o prevención de cualquier enfermedad que esté causada por completo o en parte por una mutación sin sentido. Dichas enfermedades pueden suceder debido a la cantidad disminuida de proteína activa producida como resultado de terminación prematura de la traducción. Sin limitarse a teoría particular alguna, los compuestos de fórmula I o II permiten que la traducción del ARNm continúe pasada la mutación sin sentido provocando la producción de proteína de longitud completa. Un aspecto poderoso es que la actividad terapéutica de los compuestos de fórmula I o II no es necesariamente específica de enfermedad, sino que es eficaz para tratar o prevenir cualquier enfermedad asociada con una mutación sin sentido. Además, los usos de la invención pueden ser específicos de paciente. Es decir, puede explorarse un paciente para determinar si esta enfermedad está asociada con una mutación sin sentido. Si lo está, puede tratarse con el compuesto para el uso de la invención.
- Los compuestos de fórmula I o II son útiles para tratar o prevenir enfermedades genéticas. Las enfermedades genéticas que pueden tratarse o prevenirse por compuestos de fórmula I o II incluyen cáncer, enfermedad autoinmune, enfermedad sanguínea, enfermedad de colágeno, diabetes, enfermedades inflamatorias o una enfermedad del

sistema nervioso central.

3.1 Definiciones

Como se emplea en la presente memoria, "terminación prematura de la traducción" se refiere al resultado de una mutación que cambia un codón correspondiente a un aminoácido por un codón de parada.

- 5 Como se emplea en la presente memoria, "deterioro del ARNm con mediación sin sentido" se refiere a cualquier mecanismo que media el deterioro del ARNm que contiene un codón de terminación prematura de la traducción.

Como se emplea en la presente memoria, un "codón de terminación prematura" o "codón de parada prematura" se refiere a la existencia de un codón de parada donde debería estar un codón correspondiente a un aminoácido.

- 10 Como se emplea en la presente memoria, una "mutación sin sentido" es una mutación puntual que cambia un codón correspondiente a un aminoácido por un codón de parada.

Como se emplea en la presente memoria, "supresión sin sentido" se refiere a la inhibición o supresión de terminación prematura de la traducción y/o el deterioro de ARNm con mediación sin sentido.

- 15 Como se emplea en la presente memoria, "modulación de terminación prematura de la traducción y/o deterioro de ARNm con mediación sin sentido" se refiere a la regulación de la expresión génica alterando el nivel de supresión sin sentido. Por ejemplo, si es deseable aumentar la producción de una proteína defectuosa codificada por un gen con un codón de parada prematura, es decir, para permitir la lectura del codón de parada prematura del gen de enfermedad de modo que pueda suceder la traducción del gen, entonces la modulación de la terminación prematura de la traducción y/o el deterioro del ARNm con mediación sin sentido implica la regulación positiva de la supresión sin sentido. A la inversa, si es deseable promover la degradación de un ARNm con un codón de parada prematura, entonces la modulación de la terminación prematura de la traducción y/o el deterioro del ARNm con mediación sin sentido implica regulación negativa de supresión sin sentido.

- 25 Como se emplea en la presente memoria, el término "paciente" significa un animal (por ejemplo, vaca, caballo, oveja, cerdo, pollo, pavo, codorniz, gato, perro, ratón, rata, conejo, cobaya, etc.), preferiblemente un mamífero tal como un no primate y un primate (por ejemplo, mono y ser humano), más preferiblemente un ser humano. En ciertas realizaciones, el paciente es un bebé, niño, adolescente o adulto. En una realización, se ha determinado a través de pre-exploración que el paciente posee una mutación sin sentido. En otra realización, se ha determinado a través de pre-exploración la mutación sin sentido que tiene el paciente (es decir, UAA, UGA, o UAG). En otra realización, el paciente está infectado con células bacterianas (por ejemplo, *Pseudomonas aeruginosa*). En otra realización, las células del paciente están infectadas por virus.

- 30 Como se emplea en la presente memoria, salvo que se especifique otra cosa, el término "sustituido" significa un grupo sustituido por uno a cuatro o más sustituyentes, tal como, halo, trifluorometilo, trifluorometoxi, hidroxi, alcoxi, cicloalcoxi, heterociclooxi, oxo, alcanóilo, alquilcarbonilo, cicloalquilo, arilo, ariloxi, aralquilo, alcanoiloxi, ciano, azido, amino, alquilamino, arilamino, aralquilamino, cicloalquilamino, heterocicloamino, amino mono y disustituido en que los dos sustituyentes en el grupo amino se seleccionan entre alquilo, arilo, aralquilo, alcanoilamino, aroilamino, aralcanoilamino, alcanoilamino sustituido, arilamino sustituido, aralcanoilamino sustituido, tiol, alquiltio, ariltio, aralquiltio, cicloalquiltio, heterociclotio, alquiltiono, ariltiono, aralquiltiono, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, aralquilsulfonilo, sulfonamido (por ejemplo, SO_2NH_2), sulfonamido sustituido, nitro, carboxi, carbamilo (por ejemplo, CONH_2), carbamilo sustituido (por ejemplo, CONH alquilo, CONH arilo, CONH aralquilo o casos donde hay dos sustituyentes en el nitrógeno seleccionados entre alquilo, arilo o aralquilo), alcoxicarbonilo, arilo, arilo sustituido, guanidino y heterociclo, tal como, indolilo, imidazolilo, furilo, tienilo, tiazolilo, pirrolidilo, piridilo, pirimidilo y similares. Cuando, como se ha indicado anteriormente, los propios sustituyentes están adicionalmente sustituidos, dichos sustituyentes adicionales se seleccionan del grupo que consiste en halógeno, alquilo, alcoxi, arilo y aralquilo. En un ejemplo particular, el término sustituido no significa ciano.

- 45 Como se emplea en la presente memoria, salvo que se especifique otra cosa, el término "alquilo" significa un hidrocarburo de no cíclico saturado de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 20 átomos de carbono, preferiblemente 1-10 átomos de carbono y mucho más preferiblemente 1-4 átomos de carbono. Los alquilos saturados representativos de cadena lineal incluyen -metilo, -etilo, -n-propilo, -n-butilo, -n-pentilo, -n-hexilo, -n-heptilo, -n-octilo, -n-nonilo y -n-decilo; mientras que los alquilos ramificados saturados incluyen -isopropilo, -sec-butilo, -isobutilo, -terc-butilo, -isopentilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo, 4-metilpentilo, 2-metilhexilo, 3-metilhexilo, 4-metilhexilo, 5-metilhexilo, 2,3-dimetilbutilo, 2,3-dimetilpentilo, 2,4-dimetilpentilo, 2,3-dimetilhexilo, 2,4-dimetilhexilo, 2,5-dimetilhexilo, 2,2-dimetilpentilo, 2,2-dimetilhexilo, 3,3-dimetilpentilo, 3,3-dimetilhexilo, 4,4-dimetilhexilo, 2-etilpentilo, 3-etilpentilo, 2-etilhexilo, 3-etilhexilo, 4-etilhexilo, 2-metil-2-etilpentilo, 2-metil-3-etilpentilo, 2-metil-4-etilpentilo, 2-metil-2-etilhexilo, 2-metil-3-etilhexilo, 2-metil-4-etilhexilo, 2,2-dietilpentilo, 3,3-dietilhexilo, 2,2-dietilhexilo, 3,3-dietilhexilo y similares. Un grupo alquilo puede estar sin sustituir o sustituido. Los grupos alquilo insaturados incluyen grupos alquenoilo y grupos alquinoilo, que se analizan a continuación.

Como se emplea en la presente memoria, salvo que se especifique otra cosa, la expresión "grupo alquenoilo" significa un hidrocarburo no cíclico de cadena lineal o ramificada que tiene de 2 a 20 átomos de carbono, más preferiblemente

- 2-10 átomos de carbono, mucho más preferiblemente 2-6 átomos de carbono, y que incluye al menos un doble enlace carbono-carbono. Los alquénilos de cadena lineal y ramificada (C2-C10) representativos incluyen -vinilo, -alilo, -1-butenilo, -2-butenilo, -isobutenilo, -1-pentenilo, -2-pentenilo, -3-metil-1-butenilo, -2-metil-2-butenilo, -2,3-dimetil-2-butenilo, -1-hexenilo, -2-hexenilo, -3-hexenilo, -1-heptenilo, -2-heptenilo, -3-heptenilo, -1-octenilo, -2-octenilo, -3-octenilo, -1-nonenilo, -2-nonenilo, -3-nonenilo, -1-decenilo, -2-decenilo, -3-decenilo y similares. El doble enlace de un grupo alquénilo puede estar sin conjugar o conjugado con otro grupo insaturado. Un grupo alquénilo puede estar sin sustituir o sustituido.
- Como se emplea en la presente memoria, salvo que se especifique otra cosa, la expresión "grupo alquínilo" significa un hidrocarburo no cíclico de cadena lineal o ramificada que tiene de 2 a 20 átomos de carbono, más preferiblemente 2-10 átomos de carbono, mucho más preferiblemente 2-6 átomos de carbono, y que incluye al menos un triple enlace carbono-carbono. Los alquínilos de cadena lineal y ramificada (C2-C10) representativos incluyen -acetilenilo, -propinilo, -1-butinilo, -2-butinilo, -1-pentinilo, -2-pentinilo, -3-metil-1-butinilo, -4-pentinilo, -1-hexinilo, -2-hexinilo, -5-hexinilo, -1-heptinilo, -2-heptinilo, -6-heptinilo, -1-octinilo, -2-octinilo, -7-octinilo, -1-noninilo, -2-noninilo, -8-noninilo, -1-decinilo, -2-decinilo, -9-decinilo, y similares. El triple enlace de un grupo alquínilo puede estar sin conjugar o conjugado con otro grupo insaturado. Un grupo alquínilo puede estar sin sustituir o sustituido.
- Como se emplea en la presente memoria, salvo que se especifique otra cosa, el término "halógeno" o "halo" significa flúor, cloro, bromo, o yodo.
- Como se emplea en la presente memoria, salvo que se especifique otra cosa, la expresión "alquil sulfonilo" significa -alquil-SO₃H o -SO₃-alquilo, en donde alquilo se define como anteriormente, incluyendo -SO₂-CH₃, -SO₂-CH₂CH₃, -SO₂-(CH₂)₂CH₃, -SO₂-(CH₂)₃CH₃, -SO₂-(CH₂)₄CH₃, -SO₂-(CH₂)₅CH₃, y similares.
- Como se emplea en la presente memoria, salvo que se especifique otra cosa, el término "carboxilo" y "carboxi" significan -COOH.
- Como se emplea en la presente memoria, salvo que se especifique otra cosa, el término "alcoxi" significa -O-(alquilo), en donde alquilo se definió anteriormente, incluyendo -OCH₃, -OCH₂CH₃, -O(CH₂)₂CH₃, -O(CH₂)₃CH₃, -O(CH₂)₄CH₃, -O(CH₂)₅CH₃, y similares.
- Como se emplea en la presente memoria, salvo que se especifique otra cosa, el término "alcoxycarbonilo" significa -C(=O)O-(alquilo), en donde alquilo se definió anteriormente, incluyendo -C(=O)O-CH₃, -C(=O)O-CH₂CH₃, -C(=O)O-(CH₂)₂CH₃, -C(=O)O-(CH₂)₃CH₃, -C(=O)O-(CH₂)₄CH₃, -C(=O)O-(CH₂)₅CH₃, y similares. En un ejemplo, los éteres son biohidrolizables (es decir, el éster se hidroliza en un ácido carboxílico *in vitro* o *in vivo*).
- Como se emplea en la presente memoria, salvo que se especifique otra cosa, el término "alcoxialquilo" significa -(alquil)-O-(alquilo), en donde cada "alquilo" es independientemente un grupo alquilo como se definió anteriormente, incluyendo -CH₂OCH₃, -CH₂OCH₂CH₃, -(CH₂)₂OCH₂CH₃, -(CH₂)₂O(CH₂)₂CH₃, y similares.
- Como se emplea en la presente memoria, salvo que se especifique otra cosa, el término "arilo" significa un anillo aromático carbocíclico que contiene de 5 a 14 átomos en el anillo. Los átomos en el anillo de un grupo arilo carbocíclico son todos átomos de carbono. Las estructuras de anillo arilo incluyen compuestos que tienen una o más estructuras de anillo tales como compuestos mono-, bi-, o tricíclicos así como restos carbocíclicos benzo-condensados tales como 5,6,7,8-tetrahidronaftilo y similares. Preferiblemente, el grupo arilo es un anillo monocíclico o anillo bicíclico. Los grupos arilo representativos incluyen fenilo, tolilo, antracenilo, fluorenilo, indenilo, azuleno, fenantrenilo y naftilo. Un grupo arilo carbocíclico puede estar sin sustituir o sustituido.
- Como se emplea en la presente memoria, salvo que se especifique otra cosa, el término "heteroarilo" significa un anillo aromático carbocíclico que contiene de 5 a 14 átomos en el anillo y los átomos en el anillo contiene al menos un heteroátomo, preferiblemente 1 a 3 heteroátomos, independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, o azufre. Las estructuras de anillo heteroarilo incluyen compuestos que tienen una o más estructuras de anillo tales como compuestos mono-, bi-, o tricíclicos, así como restos heterociclo condensados. Son heteroarilos representativos triazolilo, tetrazolilo, oxadiazolilo, piridilo, furilo, benzofuranilo, tiofenilo, benzotiofenilo, benzoisoxazolilo, benzoisotiazolilo, quinolinilo, pirrolilo, indolilo, oxazolilo, benzoxazolilo, imidazolilo, bencimidazolilo, tiazolilo, benzotiazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, isotiazolilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, cinnolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, benzoquinazolinilo, acridinilo, pirimidilo y oxazolilo. Un grupo puede estar sin sustituir o sustituido.
- Como se emplea en la presente memoria, salvo que se especifique otra cosa, el término "ariloxi" significa grupo -O-arilo, en donde arilo es como se definió anteriormente. Un grupo ariloxi puede estar sin sustituir o sustituido.
- Como se emplea en la presente memoria, salvo que se especifique otra cosa, el término "arilalquilo" significa -(alquil)-(arilo), en donde alquilo y arilo se han definido anteriormente, incluyendo, pero sin limitarse a -(CH₂)₂fenilo, -(CH₂)₃fenilo, -CH(fenilo)₂, -CH(fenilo)₃, -(CH₂)tolilo, -(CH₂)antracenilo, -(CH₂)fluorenilo, -(CH₂)indenilo, -(CH₂)azuleno, -(CH₂)naftilo, y similares.
- Como se emplea en la presente memoria, salvo que se especifique otra cosa, el término "heteroarilalquilo" significa -(alquil)-(heteroarilo), en donde alquilo y heteroarilo se han definido anteriormente, incluyendo, pero sin limitarse a

-(CH₂)piridilo, -(CH₂)₂piridilo, -(CH₂)₃piridilo, -CH(piridilo)₂, -C(piridilo)₃, -(CH₂)triazolilo, -(CH₂)tetrazolilo, -(CH₂)oxadiazolilo, -(CH₂)furilo, -(CH₂)benzofuranilo, -(CH₂)tiofenilo, -(CH₂)benzotiofenilo, y similares.

- 5 Como se emplea en la presente memoria, salvo que se especifique otra cosa, el término "arilalquilo" significa -O-(alquil)-(arilo), en donde alquilo y arilo se han definido anteriormente, incluyendo, pero sin limitarse a -O-(CH₂)₂fenilo, -O-(CH₂)₃fenilo, -O-CH(fenilo)₂, -O-CH(fenilo)₃, -O-(CH₂)tolilo, -O-(CH₂)antracenilo, -O-(CH₂)fluorenilo, -O-(CH₂)indenilo, -O-(CH₂)azulenilo, -O-(CH₂)naftilo, y similares.

- 10 Como se emplea en la presente memoria, salvo que se especifique otra cosa, el término "cicloalquilo" significa un anillo saturado monocíclico o policíclico que comprende átomos de carbono e hidrógeno y que no tiene enlaces múltiples carbono-carbono. Un grupo cicloalquilo puede estar sin sustituir o sustituido. Ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen, pero sin limitarse a, grupos cicloalquilo (C₃-C₇), incluyendo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, y cicloheptilo, y terpenos cíclicos y bicíclicos saturados. Un grupo cicloalquilo puede estar sin sustituir o sustituido. Preferiblemente, el grupo cicloalquilo es un anillo monocíclico o anillo bicíclico.

- 15 Como se emplea en la presente memoria, salvo que se especifique otra cosa, el término "heterociclilo" significa un anillo monocíclico o policíclico que comprende átomos de carbono e hidrógeno, que tiene opcionalmente 1 a 4 enlaces múltiples, y los átomos en el anillo contiene al menos un heteroátomo, preferiblemente 1 a 3 heteroátomos, independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre. Las estructuras de anillo heterociclilo incluyen compuestos que tienen una o más estructuras de anillo tales como compuestos mono-, bi-, o tricíclicos. Preferiblemente, el grupo heterociclilo es un anillo monocíclico o anillo bicíclico. Heterociclos representativos incluyen, pero sin limitarse a morfolinilo, pirrolidinonilo, pirrolidinilo, piperidinilo, hidantoinilo, valerolactamilo, oxiranilo, oxetanilo, 20 tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, tetrahidropiridinilo, tetrahidroimidinilo, tetrahidrotiofenilo, tetrahidrotiopiranilo, y similares. Un anillo heterociclilo puede estar sin sustituir o sustituido.

Como se emplea en la presente memoria, salvo que se especifique otra cosa, el término "cicloalquilo" significa -O-(cicloalquilo), en donde cicloalquilo se definió anteriormente.

- 25 Como se emplea en la presente memoria, salvo que se especifique otra cosa, el término "cicloalquilalquilo" significa -O-(alquil)-(cicloalquilo), en donde cicloalquilo y alquilo se han definido anteriormente, incluyendo, pero sin limitarse a -O-ciclopropilo, -O-ciclobutilo, -O-ciclopentilo, -O-ciclohexilo, -O-cicloheptilo y similares.

Como se emplea en la presente memoria, salvo que se especifique otra cosa, el término "aminoalcoxi" significa -O-(alquil)-NH₂, en donde alquilo se definió anteriormente, incluyendo, pero sin limitarse a -O-CH₂-NH₂, -O-(CH₂)₂-NH₂, -O-(CH₂)₃-NH₂, -O-(CH₂)₄-NH₂, -O-(CH₂)₅-NH₂, y similares.

- 30 Como se emplea en la presente memoria, salvo que se especifique otra cosa, el término "alquilamino" significa -NH(alquilo) o -N(alquil)(alquilo), en donde alquilo se definió anteriormente, incluyendo, pero sin limitarse a NHCH₃, -NHCH₂CH₃, -NH(CH₂)₂CH₃, -NH(CH₂)₃CH₃, -NH(CH₂)₄CH₃, -NH(CH₂)₅CH₃, -N(CH₃)₂, -N(CH₂CH₃)₂, -N((CH₂)₂CH₃)₂, -N(CH₃)(CH₂CH₃), y similares.

- 35 Como se emplea en la presente memoria, salvo que se especifique otra cosa, el término "arilamino" significa -NH(arilo), en donde arilo se definió anteriormente, incluyendo, pero sin limitarse a -NH(fenilo), -NH(tolilo), -NH(antracenilo), -NH(fluorenilo), -NH(indenilo), -NH(azulenilo), -NH(piridinilo), -NH(naftilo), y similares.

- 40 Como se emplea en la presente memoria, salvo que se especifique otra cosa, el término "arilalquilamino" significa -NH-(alquil)-(arilo), en donde alquilo y arilo se han definido anteriormente, incluyendo -NH-CH₂-(fenilo), -NH-CH₂-(tolilo), -NH-CH₂-(antracenilo), -NH-CH₂-(fluorenilo), -NH-CH₂-(indenilo), -NH-CH₂-(azulenilo), -NH-CH₂-(piridinilo), -NH-CH₂-(naftilo), -NH-(CH₂)₂-(fenilo) y similares.

Como se emplea en la presente memoria, salvo que se especifique otra cosa, el término "cicloalquilamino" significa -NH-(cicloalquilo), en donde cicloalquilo se definió anteriormente, incluyendo -NH-ciclopropilo, -NH-ciclobutilo, -NH-ciclopentilo, -NH-ciclohexilo, -NH-cicloheptilo, y similares.

- 45 Como se emplea en la presente memoria, salvo que se especifique otra cosa, el término "aminoalquilo" significa -(alquil)-NH₂, en donde alquilo se definió anteriormente, incluyendo -CH₂-NH₂, -(CH₂)₂-NH₂, -(CH₂)₃-NH₂, -(CH₂)₄-NH₂, -(CH₂)₅-NH₂ y similares.

- 50 Como se emplea en la presente memoria, salvo que se especifique otra cosa, el término "alquilaminoalquilo" significa -(alquil)-NH(alquilo) o -(alquil)-N(alquil)(alquilo), en donde cada "alquilo" es independientemente un grupo alquilo definido anteriormente, incluyendo -CH₂-NH-CH₃, -CH₂-NHCH₂CH₃, -CH₂-NH(CH₂)₂CH₃, -CH₂-NH(CH₂)₃CH₃, -CH₂-NH(CH₂)₄CH₃, -CH₂-NH(CH₂)₅CH₃, -(CH₂)₂-NH-CH₃, -CH₂-N(CH₃)₂, -CH₂-N(CH₂CH₃)₂, -CH₂-N((CH₂)₂CH₃)₂, -CH₂-N(CH₃)(CH₂CH₃), -(CH₂)₂-N(CH₃)₂, y similares.

- 55 Como se emplea en la presente memoria, una "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a la cantidad del compuesto de la invención u otro ingrediente activo suficiente para proporcionar un beneficio terapéutico en el tratamiento o control de la enfermedad o para retardar o minimizar los síntomas asociados con la enfermedad. Además, una cantidad terapéuticamente eficaz con respecto a un compuesto de la invención significa esa cantidad de

agente terapéutico en solitario, o en combinación con otras terapias, que proporciona un beneficio terapéutico en el tratamiento o control de la enfermedad. Usado en relación con una cantidad de un compuesto de la invención, el término puede abarcar una cantidad que mejora la terapia global, reduce o evita los síntomas o causas de la enfermedad, o potencia la eficacia terapéutica de o logra sinergia con otro agente terapéutico.

- 5 Como se emplea en la presente memoria, una "cantidad profilácticamente eficaz" se refiere a esa cantidad de un compuesto de la invención u otro ingrediente activo suficiente para provocar la prevención, reaparición o propagación de la enfermedad. Una cantidad profilácticamente eficaz puede referirse a la cantidad suficiente para prevenir la enfermedad inicial o la reaparición o propagación de la enfermedad o la aparición de la enfermedad en un paciente, incluyendo pero sin limitarse a aquellos predispuestos a la enfermedad. Una cantidad profilácticamente eficaz puede referirse también a la cantidad que proporciona un beneficio profiláctico en la prevención de la enfermedad. Además, una cantidad profilácticamente eficaz con respecto a un compuesto de la invención significa esa cantidad en solitario, o en combinación con otros agentes, que proporciona un beneficio profiláctico en la prevención de la enfermedad. Usado en relación con una cantidad de un compuesto de la invención, el término puede abarcar una cantidad que mejora la profilaxis global o potencia la eficacia profiláctica de o logra sinergia con otro agente profiláctico.
- 10
- 15 Como se emplea en la presente memoria, un "protocolo terapéutico" se refiere a un régimen de coordinación y dosificación de uno o más agentes terapéuticos.

Como se emplea en la presente memoria, un "protocolo profiláctico" se refiere a un régimen de coordinación y dosificación de uno o más agentes profilácticos.

- 20 Como se emplea en la presente memoria, un "protocolo" incluye programas de dosificación y regímenes de dosificación.

Como se emplea en la presente memoria, "en combinación" se refiere al uso de más de un agente profiláctico y/o terapéutico.

- 25 Como se emplea en la presente memoria, los términos "controlar", "de control" y "control" se refieren a los efectos beneficiosos que un sujeto obtiene de un agente profiláctico o terapéutico, que no provoca cura de la enfermedad. En ciertas realizaciones, se administra a un sujeto uno o más agentes profilácticos o terapéuticos para "controlar" una enfermedad para prevenir el progreso o empeoramiento de la enfermedad.

Como se emplea en la presente memoria, los términos "prevenir", "de prevención" y "prevención" se refieren a la prevención de la aparición, reaparición o propagación de la enfermedad en un sujeto provocada por la administración de un agente profiláctico o terapéutico.

- 30 Como se emplea en la presente memoria, los términos "tratar", "de tratamiento" y "tratamiento" se refieren a la erradicación o mejora de la enfermedad o síntomas asociados con la enfermedad. En ciertas realizaciones, dichos términos se refieren a minimizar la propagación o empeoramiento de la enfermedad provocada por la administración de uno o más agentes profilácticos o terapéuticos a un sujeto con dicha enfermedad.

- 35 Como se emplea en la presente memoria, la expresión "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales preparadas a partir de ácidos o bases no tóxicas farmacéuticamente aceptables incluyendo ácidos y bases inorgánicas y ácidos y bases orgánicas. Las sales de adición de bases farmacéuticamente aceptables adecuadas para el compuesto de la presente invención incluyen, pero sin limitarse a, sales metálicas preparadas a partir de aluminio, calcio, litio, magnesio, potasio, sodio y zinc o sales orgánicas preparadas a partir de lisina, N,N'-dibenciletilendiamina, cloroprocaína, colina, dietanolamina, etilendiamina, meglumina (N-metilglucamina) y procaína. Los ácidos no tóxicos adecuados incluyen, pero sin limitarse a, ácidos inorgánicos y orgánicos tales como ácidos acético, algínico, antranílico, bencenosulfónico, benzoico, canforsulfónico, cítrico, etenosulfónico, fórmico, fumárico, furoico, galacturónico, glucónico, glucurónico, glutámico, glicólico, bromhídrico, clorhídrico, isetiónico, láctico, maleico, málico, mandélico, metanosulfónico, mícico, nítrico, pamoico, pantoténico, fenilacético, fosfórico, propiónico, salicílico, esteárico, succínico, sulfanílico, sulfúrico, tartárico, y ácido p-toluenosulfónico. Los ácidos no tóxicos específicos incluyen ácidos clorhídrico, bromhídrico, fosfórico, sulfúrico, y metanosulfónico. Ejemplos de sales específicas por tanto incluyen sales clorhidrato y mesilato. Otros ejemplos de sales son bien conocidos en la técnica, véase, por ejemplo, *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18ª ed., Mack Publishing, Easton PA (1990).
- 40
- 45

- 50 Como se emplea en la presente memoria y salvo que se indique otra cosa, el término "profármaco" significa un derivado de un compuesto que puede hidrolizarse, oxidarse, o reaccionar de otro modo en condiciones biológicas (*in vitro* o *in vivo*) para proporcionar un compuesto activo, particularmente un compuesto de la invención. Ejemplos de profármacos incluyen, pero sin limitarse a, derivados y metabolitos de un compuesto de la invención que incluyen restos biohidrolizables tales como amidas biohidrolizables, ésteres biohidrolizables, carbamatos biohidrolizables, carbonatos biohidrolizables, ureidas biohidrolizables, y análogos de fosfato biohidrolizables. Preferiblemente, los profármacos de compuestos con grupos funcionales carboxilo son los ésteres de alquilo inferior del ácido carboxílico.
- 55 Los ésteres carboxilato se forman convenientemente esterificando cualquiera de los restos de ácido carboxílico presentes en la molécula. Los profármacos típicamente pueden prepararse usando métodos bien conocidos, tales como los descritos por *Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery* 6ª ed. (Donald J. Abraham ed., 2001, Wiley) y *Design and Application of Prodrugs* (H. Bundgaard ed., 1985, Harwood Academic Publishers GmH).

Como se emplea en la presente memoria y salvo que se indique otra cosa, la expresiones "amida biohidrolizable", "éster biohidrolizable", "carbamato biohidrolizable", "carbonato biohidrolizable", "ureida biohidrolizable", "fosfato biohidrolizable" significan una amida, éster, carbamato, carbonato, ureida, o fosfato, respectivamente, de un compuesto que: 1) no interfiere con la actividad biológica del compuesto pero puede conferir sobre ese compuesto propiedades ventajosas *in vivo*, tales como captación, duración de acción, o inicio de acción; o 2) es biológicamente inactivo pero se convierte *in vivo* en el compuesto biológicamente activo. Ejemplos de ésteres biohidrolizables incluyen, pero sin limitarse a, ésteres de alquilo inferior, ésteres alcoxiaciloxi, ésteres de alquil acilamino alquilo, y ésteres de colina. Ejemplos de amidas biohidrolizables incluyen, pero sin limitarse a, amidas de alquilo inferior, amidas de α -aminoácido, alcoxiacil amidas, y alquilaminoalquilcarbonil amidas. Ejemplos de carbamatos biohidrolizables incluyen, pero sin limitarse a, aminas de alquilo inferior, etilendiaminas sustituidas, aminoácidos, hidroxialquilaminas, aminas heterocíclicas y heteroaromáticas, y poliéter aminas.

Como se emplea en la presente memoria y salvo que se indique otra cosa, la expresión "ópticamente puro" o "estereoméricamente puro" significa que el estereoisómero de un compuesto está sustancialmente libre de los otros estereoisómeros de ese compuesto. Por ejemplo, un compuesto estereoméricamente puro que tiene un centro quiral estará sustancialmente libre del enantiómero opuesto del compuesto. Un compuesto estereoméricamente puro que tiene dos centros quirales estará sustancialmente libre de otros diastereómeros del compuesto. Un compuesto estereoméricamente puro típico comprende más del 80% en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de aproximadamente el 20% en peso de otros estereoisómeros del compuesto, más preferiblemente más de aproximadamente el 90% en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de aproximadamente el 10% en peso de los otros estereoisómeros del compuesto, incluso más preferiblemente más de aproximadamente el 95% en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de aproximadamente el 5% en peso de los otros estereoisómeros del compuesto, y mucho más preferiblemente más de aproximadamente el 97% en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de aproximadamente el 3% en peso de los otros estereoisómeros del compuesto.

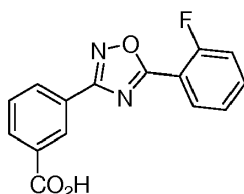
Como se emplea en la presente memoria y salvo que se indique otra cosa, la expresión "enantioméricamente puro" significa una composición estereoméricamente pura de un compuesto que tiene un centro quiral.

Debe apreciarse que, si existe alguna discrepancia entre una estructura representada y un nombre dada a esa estructura, se le concederá mayor peso a la estructura representada. Además, si la estereoquímica de una estructura o una parte de una estructura no está indicada con, por ejemplo, líneas negritas o discontinuas, la estructura o parte de la estructura debe interpretarse como abarcando todos los estereoisómeros de la misma.

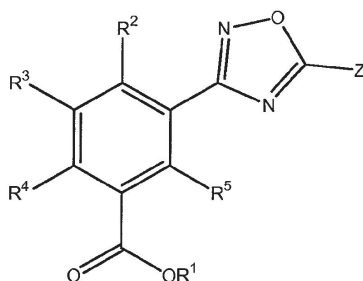
4. Descripción detallada de la invención

4.1 Compuesto para el de la invención

El compuesto para el uso de la presente invención es de fórmula:



En la presente memoria se describen para el uso compuestos de ácido 1,2,4-oxadiazol benzoico de fórmula I:



o sales, hidratos, clatratos, profármacos, polimorfos, estereoisómeros, incluyendo enantiómeros, diastereómeros, racematos o mezclas de estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde:

Z es arilo sustituido o sin sustituir, heteroarilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, alquilo sustituido o sin sustituir, alquenilo sustituido o sin sustituir, heterociclo sustituido o sin sustituir, arilalquilo sustituido o sin sustituir;

R¹ es hidrógeno, alquilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, heterocicloalquilo sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, heteroarilo sustituido o sin sustituir, $-(CH_2CH_2)_nOR^6$ o cualquier grupo biohidrolizable;

- 5 R², R³, R⁴, R⁵ y R⁶ son independientemente hidrógeno, alquilo sustituido o sin sustituir, alqueno sustituido o sin sustituir, alquino sustituido o sin sustituir; cicloalquilo sustituido o sin sustituir, heterocicloalquilo sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, heteroarilo sustituido o sin sustituir, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, halógeno, CF₃, OCF₃, OCHF₂, CN, COOH, COOR⁷, SO₂R⁷, NO₂, NH₂ o N(R⁷)₂;

- 10 cada aparición de R⁷ es independientemente hidrógeno, alquilo sustituido o sin sustituir, alqueno sustituido o sin sustituir, alquino sustituido o sin sustituir; cicloalquilo sustituido o sin sustituir, heterocicloalquilo sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, heteroarilo sustituido o sin sustituir, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, halógeno o CF₃; y

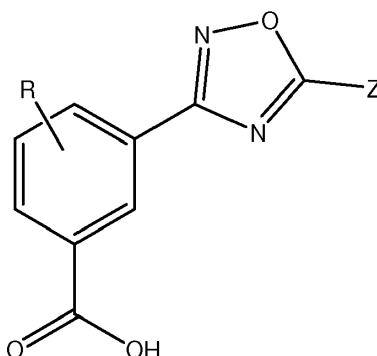
n es un número entero de 1 a 7.

En un ejemplo, se describe un compuesto de Fórmula I en donde cuando R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ son hidrógeno, Z no es metilo, 2-carboxietilo, 3-(4-piridinil)propilo o 2-(4-piperidinil)etilo.

- 15 En un ejemplo, se describe un compuesto de Fórmula I en donde R¹ es H.

En otro ejemplo, se describe un compuesto de Fórmula I en donde R¹ es cualquier grupo biohidrolizable distinto de H.

También se describen compuestos de ácido 1,2,4-oxadiazol benzoico de fórmula II:



- 20 o sales, hidratos, clatratos o estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, Z es arilo sustituido o sin sustituir, heteroarilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, alquilo sustituido o sin sustituir, alqueno sustituido o sin sustituir, heterociclo sustituido o sin sustituir, arilalquilo sustituido o sin sustituir; y R es hidrógeno o halógeno.

En un ejemplo R es el halógeno, flúor. En otro ejemplo, R es hidrógeno.

- 25 En otro ejemplo, se describe un compuesto de Fórmula I o II en donde Z es p-tolilo; (4-clorometil-fenilo); (2-cloro-piridil-3-ilo); (2-fluoro-fenilo); (3,4-difluoro-fenilo); (4-metoxi-fenilo); benzo[1,3]dioxolilo; (4-etil-fenilo); o-tolilo; (2-cloro-fenilo); (3-metil-tiofen-2-ilo); benzo[b]tiofen-2-ilo; (3-fluoro-fenilo); (4-terc-butil-fenilo); (2-metoxi-fenilo); (2-difluoro-fenilo); tiofen-2-ilo; (2,4-difluoro-fenilo); (3-cloro-fenilo); m-tolilo; (4-trifluorometil-fenilo); (4-fluoro-fenilo); (3-metoxi-fenilo); fenilo; (2,6-difluoro-fenilo); (2-dimetil-furan-3-ilo); (4-pirrol-1-il-fenilo); (3-dimetilamino-fenilo); bifenil-4-ilo; (4-dimetilamino-fenilo); benzo[1,2,5]oxadiazol-ilo; m-tolilo; (2-trifluorometil-fenilo); (6-cloro-piridin-3-ilo); (3-bis-trifluorometil-fenilo); furan-2-ilo; (4-nitro-fenilo); (3,4-dimetoxi-fenilo); (3-trifluorometoxi-fenilo); naftalen-1-ilo; ciclohexilo; piridin-3-ilo; piridin-4-ilo; ciclopentilo; ciclopropilo; (4-pentiloxi-fenilo); (3,4-trimetoxi-fenilo); (4-isobutil-fenilo); ciclobutilo; (1-acetil-piperidin-4-ilo); isoxazolilo; [(2-cloro-6-fluoro-fenil)-metil-isoxazol-4-ilo] o [(2-cloro-fenil)-metil-isoxazol-4-ilo]; más preferiblemente Z es (3-fluoro-fenilo), más preferiblemente Z es (4-fluoro-fenilo), incluso más preferiblemente Z es (2-fluoro-fenilo).

- 35 En otro ejemplo, se describe un compuesto de Fórmula I o II en donde Z no es 4-ciano-fenilo.

Los compuestos descritos incluyen, pero sin limitarse a,

ácido 3-(5-p-tolil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-benzoico;

ácido 3-[5-(4-clorometil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-benzoico;

ácido 3-[5-(2-cloro-piridin-3-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-benzoico;

- 40 ácido 3-[5-(3,4-difluoro-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-benzoico;

- ácido 3-[5-(4-metoxi-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-benzoico;
- ácido 3-(5-benzo[1,3]dioxol-5-il-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-benzoico;
- ácido 3-[5-(4-etil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-benzoico;
- ácido 3-(5-o-tolil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-benzoico;
- 5 ácido 3-[5-(2-cloro-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-benzoico;
- ácido 3-[5-(3-metil-tiofen-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-benzoico;
- ácido 3-(5-benzo[b]tiofen-2-il-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-benzoico;
- ácido 3-[5-(3-fluoro-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-benzoico;
- ácido 3-[5-(4-terc-butil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-benzoico;
- 10 ácido 3-[5-(2-metoxi-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-benzoico;
- ácido 3-[5-(2,5-difluoro-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-benzoico;
- ácido 3-(5-tiofen-2-il-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-benzoico;
- ácido 3-[5-(2,4-difluoro-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-benzoico;
- ácido 3-[5-(3-cloro-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-benzoico;
- 15 ácido 3-(5-m-tolil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-benzoico;
- ácido 3-[5-(4-trifluorometil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-benzoico;
- ácido 3-[5-(4-fluoro-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-benzoico;
- ácido 3-[5-(3-metoxi-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-benzoico;
- ácido 3-(5-fenil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-benzoico;
- 20 ácido 3-[5-(2,6-difluoro-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-benzoico;
- ácido 3-[5-(2,5-dimetil-furan-3-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-benzoico;
- ácido 3-[5-(4-pirrol-1-il-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-benzoico;
- ácido 3-[5-(3-dimetilamino-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-benzoico;
- ácido 3-(5-bifenil-4-il-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-benzoico;
- 25 ácido 3-[5-(4-dimetilamino-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-benzoico;
- ácido 3-(5-benzo[1,2,5]oxadiazol-5-il-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-benzoico;
- ácido 3-(5-m-tolil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-benzoico;
- ácido 3-[5-(2-trifluorometil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-benzoico;
- ácido 3-[5-(6-cloro-piridin-3-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-benzoico;
- 30 ácido 3-[5-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-benzoico;
- ácido 3-(5-furan-2-il-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-benzoico;
- ácido 3-[5-(4-nitro-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-benzoico;
- ácido 3-[5-(3,4-dimetoxi-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-benzoico;
- ácido 3-[5-(3-trifluorometoxi-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-benzoico;
- 35 ácido 3-(5-naftalen-1-il-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-benzoico;
- ácido 3-(5-ciclohexil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-benzoico;
- ácido 3-(5-piridin-3-il-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-benzoico;

- ácido 3-(5-piridin-4-il-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-benzoico;
- ácido 3-(5-ciclopentil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-benzoico;
- ácido 3-(5-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-benzoico;
- ácido 3-[5-(4-pentiloxi-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-benzoico;
- 5 ácido 3-[5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-benzoico;
- ácido 3-[5-(4-isobutil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-benzoico;
- ácido 3-(5-ciclobutil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-benzoico;
- ácido 3-[5-(1-acetil-piperidin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-benzoico;
- ácido 3-(5-isoxazol-5-il-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-benzoico;
- 10 ácido 3-[5-[3-(2-cloro-6-fluoro-fenil)-5-metil-isoxazol-4-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-benzoico;
- ácido 3-(5-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-benzoico;
- ácido 3-(5-terc-butil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-benzoico;
- ácido 3-(5-butil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-benzoico;
- ácido 3-(5-propenil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-benzoico;
- 15 ácido 3-[5-(4-cloro-bencil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-benzoico;
- ácido 3-[5-(4-cloro-fenoximetil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-benzoico;
- ácido 3-(5-bencil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-benzoico;
- ácido 3-(5-metoximetil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-benzoico;
- ácido 3-[5-(1-fenil-propil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-benzoico;
- 20 ácido 3-[5-(4-fluoro-bencil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-benzoico;
- ácido 3-[5-(3-cloro-fenoximetil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-benzoico;
- ácido 3-[5-(6-cloro-piridin-3-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-benzoico;
- ácido 3-(5-ciclopentilmetil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-benzoico;
- ácido 3-[5-(4-metoxi-bencil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-benzoico;
- 25 ácido 3-[5-(2,3-difluoro-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-benzoico;
- ácido 3-[5-(2-fluoro-5-metil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-benzoico;
- ácido 3-[5-(2-metilsulfanil-piridin-3-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-benzoico;
- ácido 3-[5-(2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-benzoico;
- ácido 4-fluoro-3-[5-(4-fluoro-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-benzoico;
- 30 ácido 2-fluoro-5-[5-(4-fluoro-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-benzoico;
- ácido 3-[5-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-benzoico;
- ácido 3-[5-(4-bromo-2-fluoro-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-benzoico;
- ácido 3-[5-(3-fluoro-bifenil-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-benzoico;
- ácido 3-[5-[3-(2-cloro-fenil)-5-metil-isoxazol-4-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-benzoico;
- 35 ácido 3-[5-(4-ciano-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-benzoico;
- sal sódica del ácido 3-[5-(2-fluoro-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-benzoico;
- éster metílico del ácido 3-[5-(4-fluoro-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-benzoico;

- ácido 5-[5-(4-fluoro-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2-metoxi-benzoico;
 ácido 3-[5-(4-bromo-2-fluoro-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-benzoico;
 ácido 3-[5-(3-fluoro-bifenil-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-benzoico;
 ácido 3-[5-(6-pirrolidin-1-il-piridin-3-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-benzoico;
 5 ácido 3-[5-(6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-benzoico;
 ácido 3-[5-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-5'-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-benzoico;
 ácido 3-[5-(2-fluoro-6-hidroxi-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-benzoico;
 éster metílico del ácido 3-[5-(2-fluoro-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-benzoico;
 2-metoxi-etil éster del ácido 3-[5-(2-fluoro-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-benzoico;
 10 2-(2-metoxi-etoxi)-etil éster del ácido 3-[5-(2-fluoro-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-benzoico;
 2-[2-(2-metoxi-etoxi)-etoxi]-etil éster del ácido 3-[5-(2-fluoro-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-benzoico;
 2-{2-[2-(2-metoxi-etoxi)-etoxi]-etoxi}-etil éster del ácido 3-[5-(2-fluoro-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-benzoico;
 2-(2-{2-[2-(2-metoxi-etoxi)-etoxi]-etoxi}-etoxi)-etil éster del ácido 3-[5-(2-fluoro-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-benzoico;
 15 2-[2-(2-{2-[2-(2-hidroxi-etoxi)-etoxi]-etoxi}-etoxi)-etoxi]-etil éster del ácido
 3-[5-(2-fluoro-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-benzoico;
 ácido 3-[5-(4-amino-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-benzoico;
 ácido 3-[5-(4-azido-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-benzoico; y
 ácido 3-[5-(4-benciloxi-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-benzoico
 y sales, hidratos, solvatos, clatratos y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos.
- 20 El compuesto número 28 representado en la Tabla 1 a continuación es el compuesto para el uso de la invención, otros compuestos representados en la Tabla 1 a continuación son compuestos de referencia.

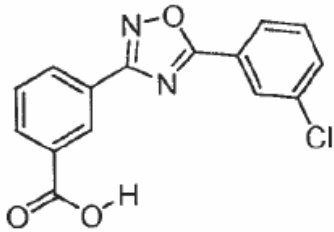
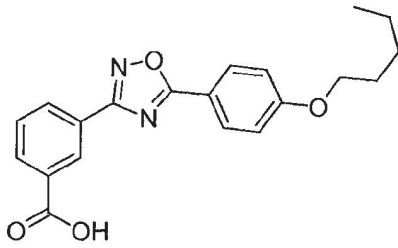
Tabla I: Compuesto	Nombre del compuesto	Actividad
01 	ácido 3-[5-(3-cloro-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-benzoico	*****
02 	ácido 3-[5-(4-pentiloxi-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-benzoico	***

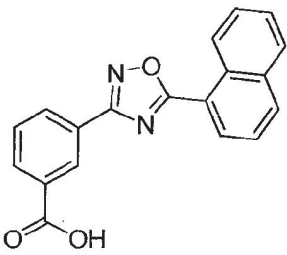
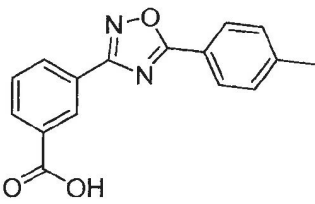
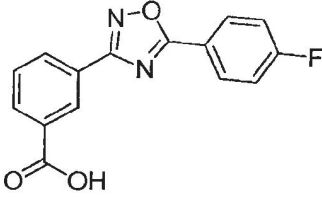
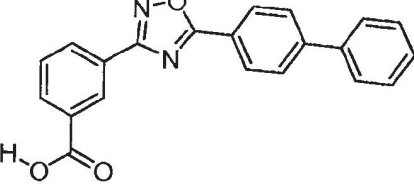
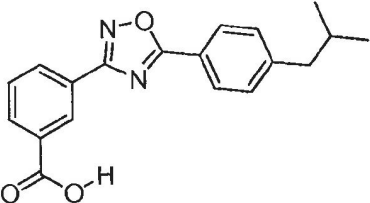
Tabla I: Compuesto	Nombre del compuesto	Actividad
 03	ácido 3-(5-naftalen-1-il-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-benzoico	****
 04	ácido 3-(5-p-tolil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-benzoico	*****
 05	ácido 3-[5-(4-fluoro-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-benzoico	*****
 06	ácido 3-(5-bifenil-4-il-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-benzoico	****
 07	ácido 3-[5-(4-isobutil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-benzoico	**

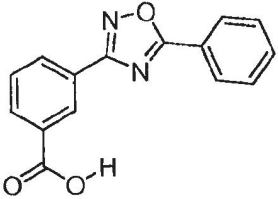
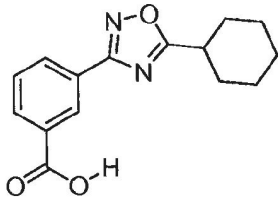
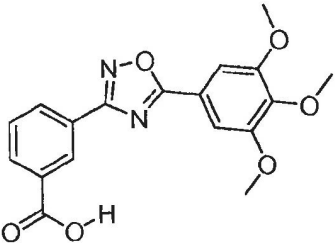
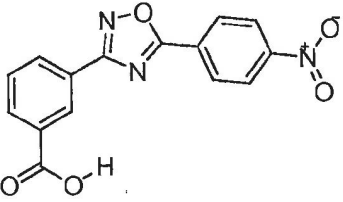
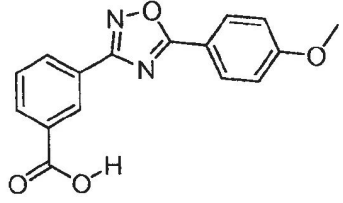
Tabla I: Compuesto	Nombre del compuesto	Actividad
 08	ácido 3-(5-fenil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-benzoico	*****
 09	ácido 3-(5-ciclohexil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-benzoico	****
 10	ácido 3-(5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-benzoico	***
 11	ácido 3-[5-(4-nitro-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-benzoico	****
 12	ácido 3-[5-(4-metoxi-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-benzoico	*****

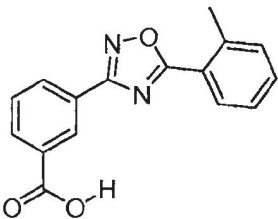
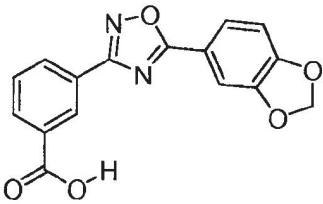
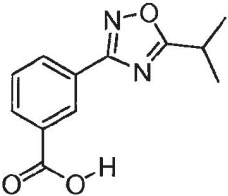
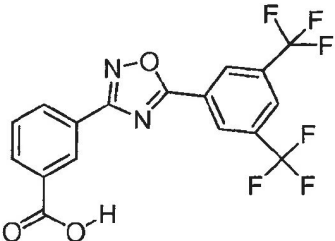
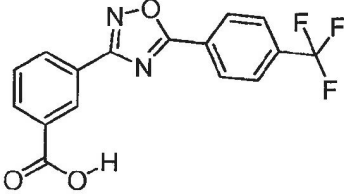
Tabla I: Compuesto	Nombre del compuesto	Actividad
 13	ácido 3-[5-(o-tolil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-benzoico	*****
 14	ácido 3-(5-benzo[1,3]dioxol-5-il-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-benzoico	*****
 15	ácido 3-(5-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-benzoico	****
 16	ácido 3-[5-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-benzoico	****
 17	ácido 3-[5-(4-trifluorometil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-benzoico	*****

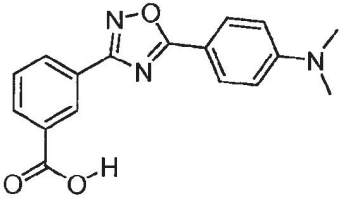
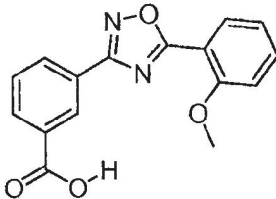
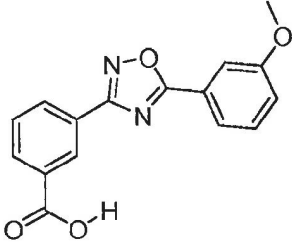
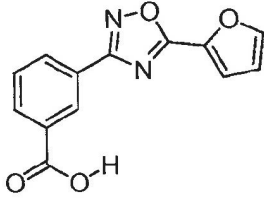
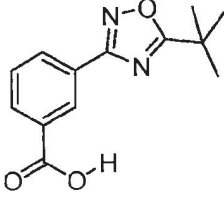
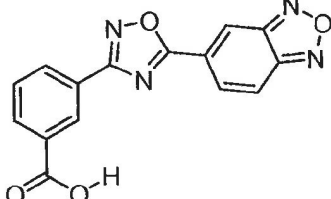
Tabla I: Compuesto	Nombre del compuesto	Actividad
18		****
19		***
20		****
21		****
22		*
23		****

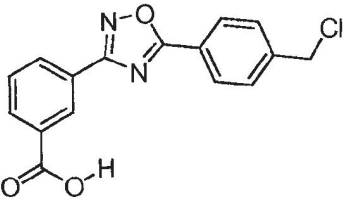
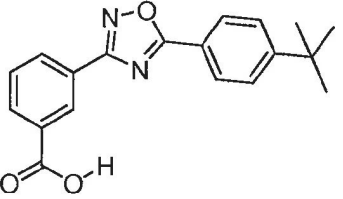
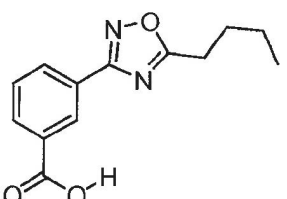
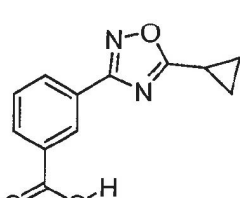
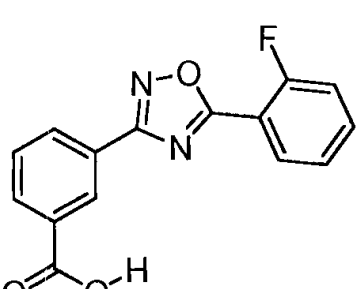
Tabla I: Compuesto	Nombre del compuesto	Actividad
 24	ácido 3-[5-(4-clorometil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-benzoico	*****
 25	ácido 3-[5-(4-terc-butil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-benzoico	*****
 26	ácido 3-(5-butil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-benzoico	****
 27	ácido 3-(5-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-benzoico	****
 28	ácido 3-[5-(2-fluoro-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-benzoico	*****

	Tabla I: Compuesto	Nombre del compuesto	Actividad
29		ácido 3-(5-tiofen-2-il-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-benzoico	****
30		ácido 3-(5-propenil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-benzoico	****
31		ácido 3-(5-ciclopentil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-benzoico	****
32		ácido 3-(5-tiofen-2-ilmetil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-benzoico	****
33		ácido 3-[5-(4-cloro-bencil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-benzoico	****

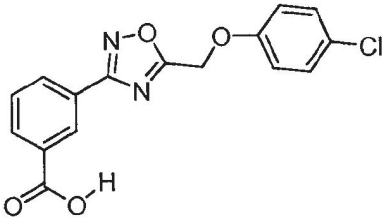
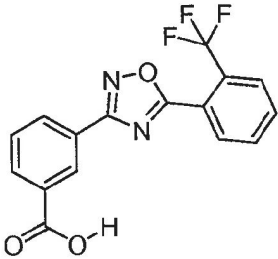
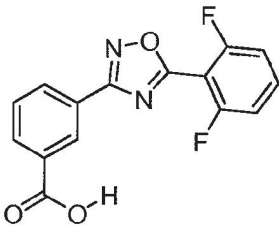
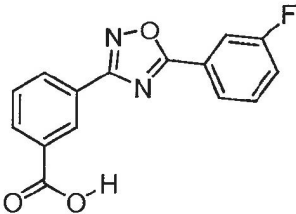
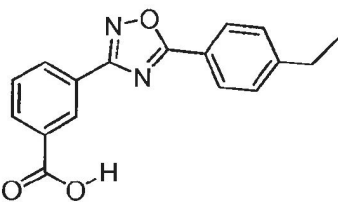
Tabla I: Compuesto	Nombre del compuesto	Actividad
 34	ácido 3-[5-(4-cloro-fenoximetil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-benzoico	****
 35	ácido 3-[5-(2-trifluorometil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-benzoico	****
 36	ácido 3-[5-(2,6-difluoro-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-benzoico	****
 37	ácido 3-[5-(3-fluoro-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-benzoico	*****
 38	ácido 3-[5-(4-etil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-benzoico	*****

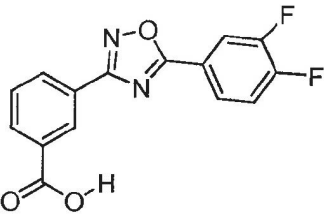
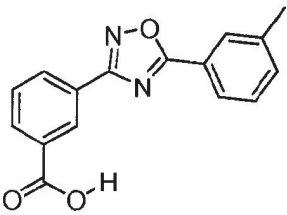
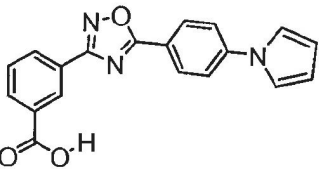
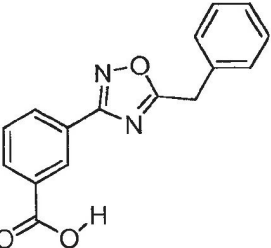
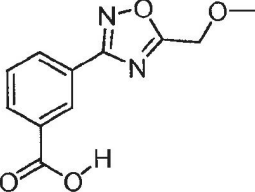
Tabla I: Compuesto	Nombre del compuesto	Actividad
 39	ácido 3-[5-(3,4-difluorofenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-benzoico	*****
 40	ácido 3-(5-m-tolil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-benzoico	*****
 41	ácido 3-[5-(4-pirrol-1-il-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-benzoico	****
 42	ácido 3-(5-bencil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-benzoico	***
 43	ácido 3-(5-metoximetil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-benzoico	*

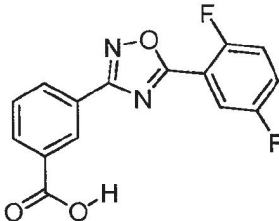
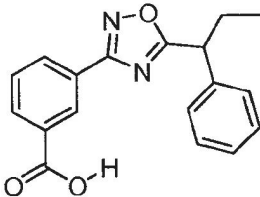
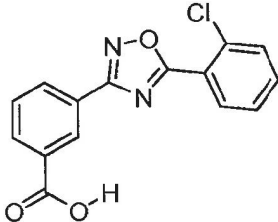
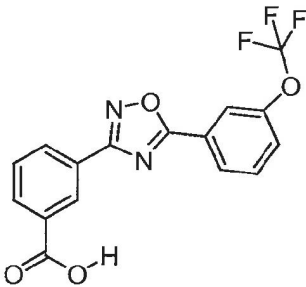
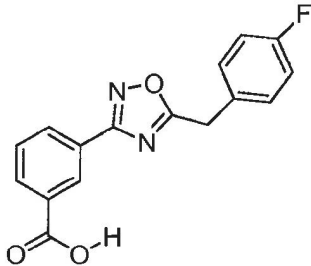
Tabla I: Compuesto	Nombre del compuesto	Actividad
44 	ácido 3-[5-(2,5-difluoro-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-benzoico	****
45 	ácido 3-[5-(1-fenil-propil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-benzoico	*
46 	ácido 3-[5-(2-cloro-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-benzoico	*****
47 	ácido 3-[5-(3-trifluorometoxi-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-benzoico	****
48 	ácido 3-[5-(4-fluoro-bencil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-benzoico	****

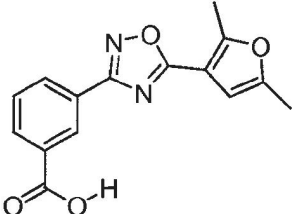
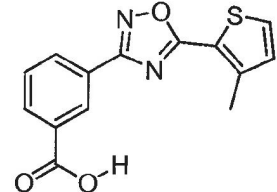
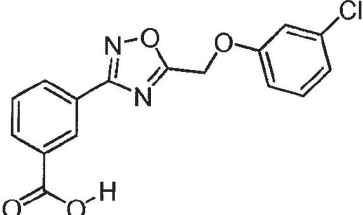
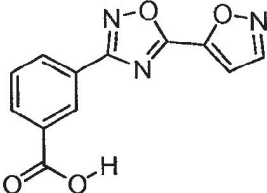
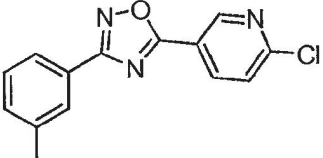
Tabla I: Compuesto	Nombre del compuesto	Actividad
49		****
50		*****
51		**
52		**
53		****

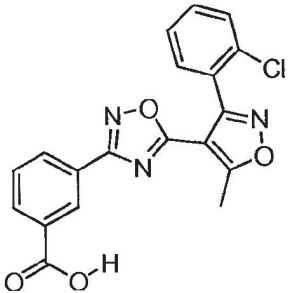
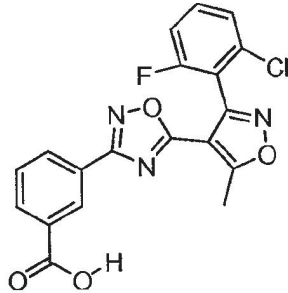
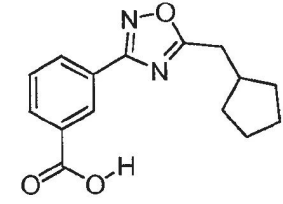
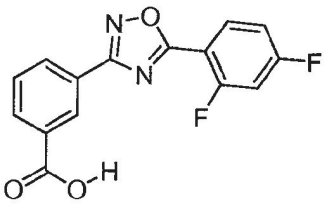
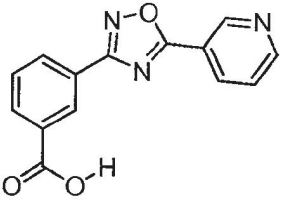
Tabla I: Compuesto	Nombre del compuesto	Actividad
54		ácido 3-{5-[3-(2-cloro-fenil)-5-metil-isoxazol-4-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}-benzoico
55		ácido 3-{5-[3-(2-cloro-6-fluoro-fenil)-5-metil-isoxazol-4-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}-benzoico
56		ácido 3-(5-ciclopentilmetil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-benzoico ***
57		ácido 3-[5-(2,4-difluoro-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-benzoico ****
58		ácido 3-(5-piridin-3-il-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-benzoico ***

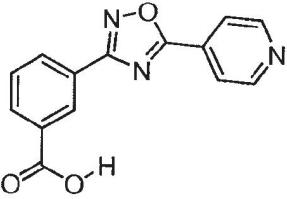
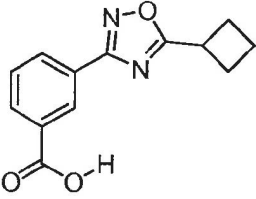
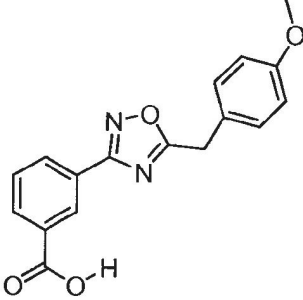
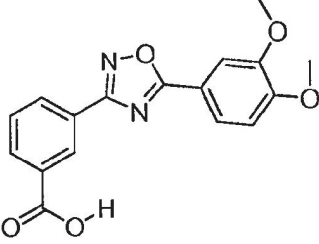
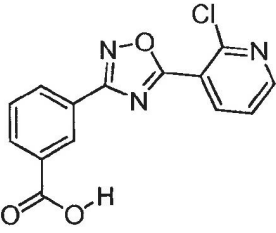
Tabla I: Compuesto	Nombre del compuesto	Actividad
59		***
60		**
61		**
62		****
63		****

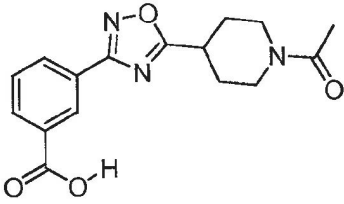
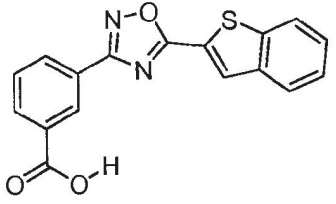
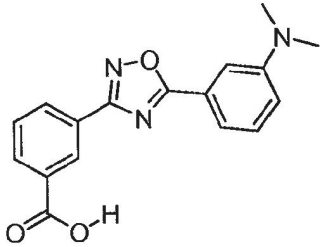
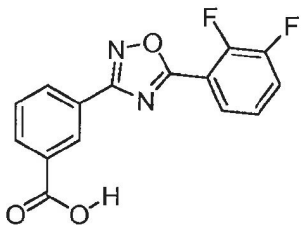
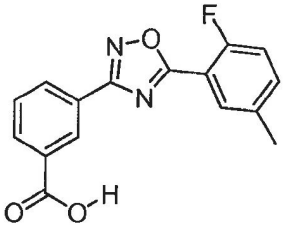
Tabla I: Compuesto	Nombre del compuesto	Actividad
 64	ácido 3-[5-(1-acetil-piperidin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-benzoico	*
 65	ácido 3-(5-benzo[b]tiofen-2-il-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-benzoico	*****
 66	ácido 3-[5-(3-dimetilamino-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-benzoico	****
 67	ácido 3-[5-(2,3-difluoro-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-benzoico	****
 68	ácido 3-[5-(2-fluoro-5-metil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-benzoico	***

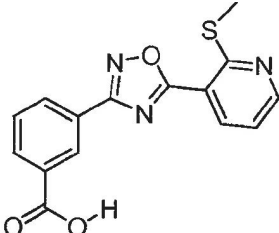
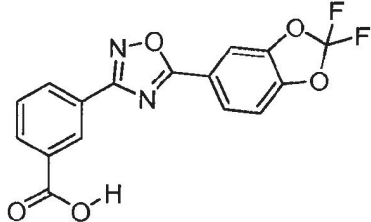
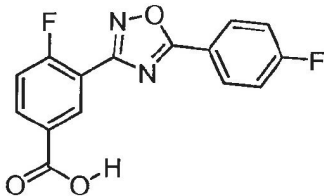
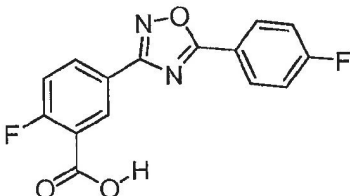
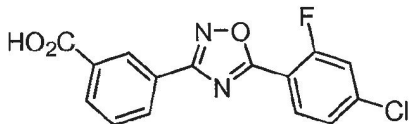
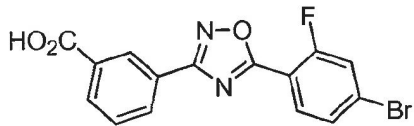
Tabla I: Compuesto	Nombre del compuesto	Actividad
69 	ácido 3-[5-(2-metilsulfanil-piridin-3-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]- benzoico	****
70 	ácido 3-[5-(2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-il)-[1,2,4] oxadiazol-3-il]-benzoico	***
71 	ácido 4-fluoro-3-[5-(4-fluoro-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]- benzoico	*
72 	ácido 2-fluoro-5-[5-(4-fluoro-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]- benzoico	***
73 	ácido 3-[5-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]- benzoico	****
74 	ácido 3-[5-(4-bromo-2-fluoro-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]- benzoico	***

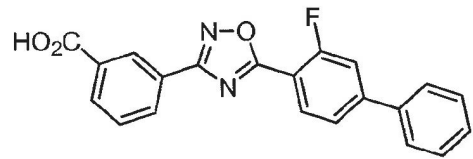
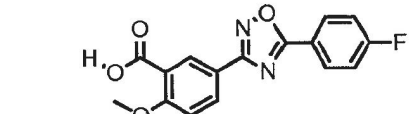
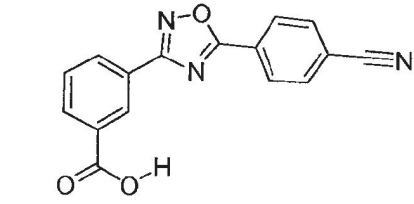
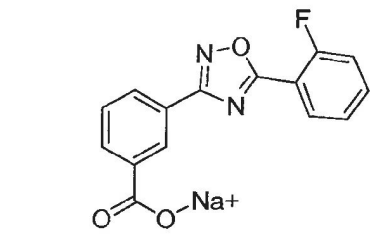
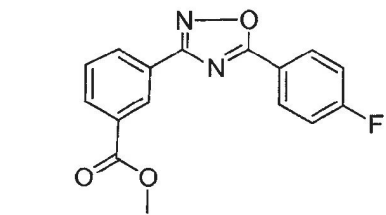
Tabla I: Compuesto	Nombre del compuesto	Actividad
 75	ácido 3-[5-(3-fluoro-bifenil-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-benzoico	****
 76	ácido 5-[5-(4-fluoro-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2-metoxibenzoico	*
 77	ácido 3-[5-(4-ciano-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-benzoico	*****
 78	sal sódica del ácido 3-[5-(2-fluoro-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-benzoico	*****
 79	éster metílico del ácido 3-[5-(4-fluoro-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-benzoico	***

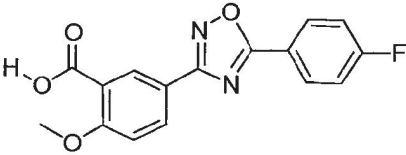
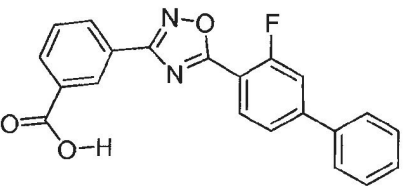
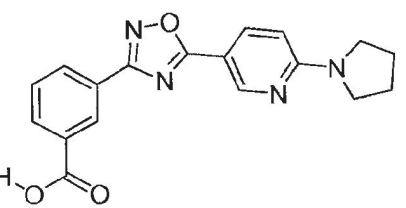
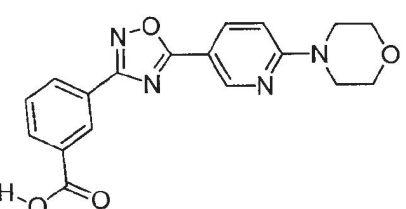
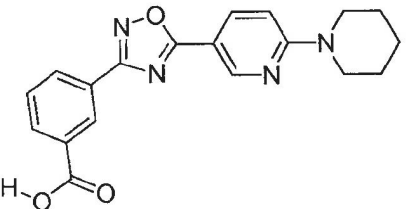
Tabla I: Compuesto	Nombre del compuesto	Actividad
 80	ácido 5-[5-(4-fluoro-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2-metoxi-benzoico	*
 81	ácido 3-[5-(3-fluoro-bifenil-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-benzoico	**
 82	ácido 3-[5-(6-pirrolidin-1-il-piridin-3-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-benzoico	****
 83	ácido 3-[5-(6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-benzoico	****
 84	ácido 3-[5-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipiridinil-5'-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-benzoico	****

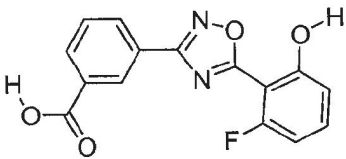
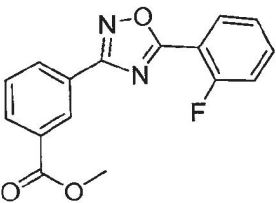
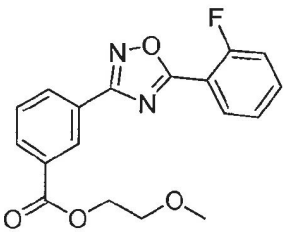
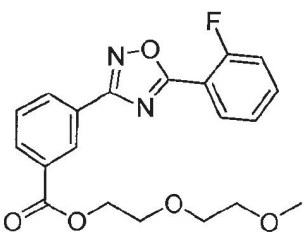
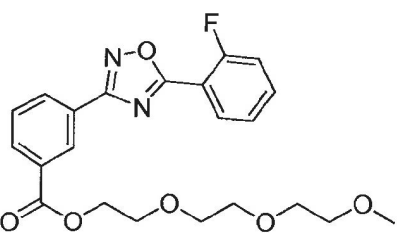
Tabla I: Compuesto	Nombre del compuesto	Actividad
 85	ácido 3-[5-(2-fluoro-6-hidroxi-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-benzoico	**
 86	éster metílico del ácido 3-[5-(2-fluoro-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-benzoico	**
 87	2-metoxi-etil éster del ácido 3-[5-(2-fluoro-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-benzoico	***
 88	2-(2-metoxi-etoxi)-etil éster del ácido 3-[5-(2-fluoro-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-benzoico	**
 89	2-[2-(2-metoxi-etoxi)-etoxi]-etil éster del ácido 3-[5-(2-fluoro-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-benzoico	**

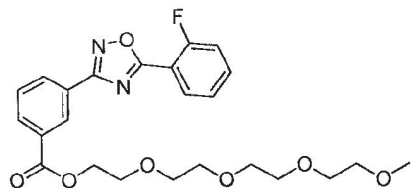
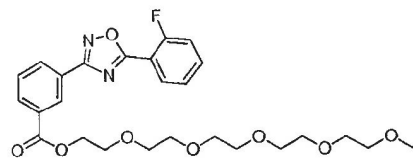
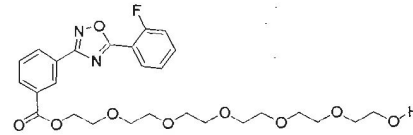
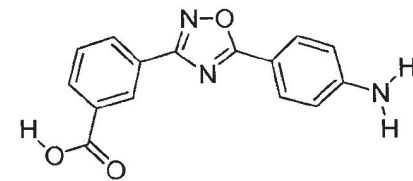
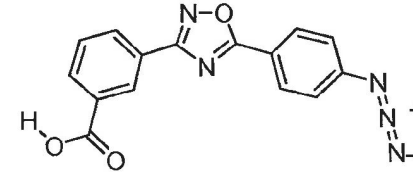
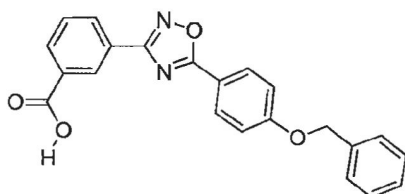
Tabla I: Compuesto	Nombre del compuesto	Actividad
 90	2-[2-[2-(2-methoxy-ethoxy)-ethoxy]-ethoxy]-etil éster del ácido 3-[5-(2-fluoro-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-benzoico	**
 91	2-(2-[2-[2-(2-methoxy-ethoxy)-ethoxy]-ethoxy]-ethoxy)-etil éster del ácido 3-[5-(2-fluoro-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-benzoico	***
 92	2-[2-(2-[2-[2-(2-hidroxi-ethoxy)-ethoxy]-ethoxy]-ethoxy)-ethoxy]-etil éster del ácido 3-[5-(2-fluoro-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-benzoico	***
 93	ácido 3-[5-(4-amino-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-benzoico	
 94	ácido 3-[5-(4-azido-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-benzoico	*****

Tabla I: Compuesto

Nombre del compuesto

Actividad



ácido
3-[5-(4-benzyloxy-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-benzoico

*

95

Las mediciones de actividad en la Tabla I se realizaron en un ensayo indicador de luciferasa basado en células (como se describe en la Sección 4.2) que comprende una construcción indicadora de luciferasa que contiene un codón de terminación prematura UGA que se introdujo por transfección de forma estable en células renales embrionarias humanas 293T. Se usó una molécula pequeña, ácido 3-[3-(4-isopropil-fenil)-2,5-dioxo-imidazolidin-1-il]-benzoico, que se sabe que permite leer codones de terminación prematura como patrón interno. Las mediciones de actividad se basan en la relación cualitativa entre la concentración mínima de compuesto requerida para producir una proteína dada en una célula (potencia) y la cantidad máxima de proteína producida por la célula (eficacia). Las actividades de potencia y la eficacia se clasifican como extremadamente elevadas, muy elevadas o significativas. La combinación de estas actividades se usa para determinar la clasificación de la actividad. Los compuestos que se encontró que tenían tanto potencia extremadamente elevada como eficacia extremadamente elevada de síntesis de proteína se clasifican como "*****". Los compuestos que se encontró que tenían potencia extremadamente elevada de síntesis de proteína y eficacia muy elevada se clasificaron como "*****". Los compuestos que se encontró que tenían potencia muy elevada de síntesis de proteína y eficacia extremadamente elevada se clasificaron como "*****". Los compuestos que se encontró que tenían potencia muy elevada y eficacia muy elevada de síntesis de proteína se clasifican como "****". Los compuestos que se encontró que tenían potencia muy elevada de síntesis de proteína y eficacia significativa se clasificaron como "***". Los compuestos que se encontró que tenía potencia significativa de síntesis de proteína y eficacia muy elevada se clasificaron como "**". Asimismo, los compuestos que se encontró que tenía potencia y eficacia significativa de síntesis de proteína se clasificaron como "*" (véase la siguiente tabla).

Potencia	Eficacia	Clasificación
Extremadamente elevada	Extremadamente elevada	*****
Extremadamente elevada	Muy elevada	****
Muy elevada	Extremadamente elevada	****
Muy elevada	Muy elevada	***
Muy elevada	Significativa	**
Significativa	Muy elevada	**
Significativa	Significativa	*

Los compuestos que tienen potencia o eficacia menos que significativa de síntesis de proteína o ambas en el ensayo de luciferasa basado en células se clasificaron sin asteriscos. No obstante, se cree que estos compuestos tienen utilidad en los métodos *in vivo*.

La presente descripción abarca el uso *in vitro* o *in vitro* de un compuesto descrito en la presente memoria y la incorporación de un compuesto descrito en la presente memoria en composiciones farmacéuticas y formas monodosis individuales útiles en el tratamiento y prevención de una diversidad de enfermedades y trastornos. Las enfermedades y trastornos específicos incluyen aquellos mejorados por la supresión de una mutación sin sentido en el ARN mensajero.

Las composiciones farmacéuticas que incluyen formas de dosificación de la invención, que comprenden el compuesto para el uso de la invención pueden usarse en los usos de la invención.

Sin limitarse a teoría alguna, se cree que un compuesto de la invención puede modular la terminación prematura de la traducción y/o deterioro del ARNm con mediación sin sentido. En la presente memoria se describe un método para modular la terminación prematura de la traducción y/o el deterioro del ARNm con mediación sin sentido que comprende poner en contacto una célula que muestra una mutación sin sentido con una cantidad eficaz de un compuesto descrito en la presente memoria, o un profármaco, metabolito, polimorfo, sal, solvato, hidrato o clatrato farmacéuticamente aceptables del mismo. En un ejemplo, se describe un método para inducir supresión sin sentido que comprende poner en contacto una célula que muestra una mutación sin sentido con una cantidad eficaz de un compuesto descrito en la presente memoria, o un profármaco, metabolito, polimorfo, sal, solvato, hidrato o clatrato farmacéuticamente aceptables del mismo.

4.2 Ensayos biológicos y estudios en animales

Los compuestos que modulan la terminación prematura de la traducción y/o el deterioro del ARNm con mediación sin sentido pueden identificarse por varias técnicas. Por ejemplo, se describen métodos para seleccionar compuestos que modulen la expresión post-transcripcional de cualquier gen con un codón de parada prematura de la traducción en la publicación de patente internacional N° WO 01/44516 A2. En un ejemplo, se traduce un ARNm con un codón de terminación prematura *in vitro* y se usa para explorar una biblioteca de compuestos de ensayo. En otro ejemplo, el ARNm con un codón de terminación prematura es un gen indicador con un codón de terminación prematura.

Se desarrollaron dos ensayos para su uso en exploraciones de alto rendimiento para identificar moléculas pequeñas que promuevan la supresión sin sentido. Cada ensayo utilizó luciferasa porque es un ensayo de gen indicador funcional (se produce luz solamente si la proteína es funcional) y es extremadamente sensible (la intensidad de luz es proporcional a la concentración de luciferasa en el intervalo nM). El primer ensayo es un ensayo indicador de luciferasa basado en células y el segundo es un ensayo bioquímico que consiste en lisado de reticulocitos de conejo y un ARNm indicador de luciferasa que contiene sin sentido. En el ensayo basado en células, se introduce por transfección de forma estable una construcción indicadora de luciferasa que contiene un codón de terminación prematura UGA en células renales embrionarias humanas 293T. En el ensayo bioquímico, se usó ARNm que contenía un codón de terminación prematura UGA como indicador en una reacción de traducción *in vitro* usando lisado de reticulocitos de conejo suplementado con ARNt, hemina, creatina quinasa, aminoácidos, KOAc, Mg(OAc)₂, y fosfato de creatina. La traducción del ARNm se inició en una secuencia líder derivada de virus, lo que redujo significativamente el coste del ensayo porque no se requería ARN con capuchón. El ARNm sintético se preparó *in vitro* usando el promotor T7 y el kit de transcripción *in vitro* MegaScript (Ambion). Tanto en el ensayo bioquímico como en el ensayo basado en células, la adición de una molécula pequeña que se sabe que permite la lectura de codones de terminación prematura, ácido 3-[3-(4-isopropil-fenil)-2,5-dioxo-imidazolidin-1-il]-benzoico, provocó actividad luciferasa aumentada y se usó, por lo tanto, como patrón interno.

También pueden usarse los sistemas de modelo animal para demostrar la seguridad y eficacia de compuestos de fórmula I o II. Los compuestos de fórmula I o II puede ensayarse para la actividad biológica usando modelos animales para una enfermedad, afección, o síndrome de interés. Éstos incluyen animales modificados por ingeniería para que contengan el elemento diana de ARN acoplado con un sistema de lectura funcional, tal como un ratón transgénico.

Ejemplos de modelos animales para fibrosis quística incluyen, pero sin limitarse a, ratones *cfr*(-/-) (véase, por ejemplo, Freedman *et al.*, 2001, Gastroenterology 121(4):950-7), ratones *cfr*(tm1HGU/tm1HGU) (véase, por ejemplo, Bernhard *et al.*, 2001, Exp Lung Res 27(4):349-66), ratones CFTR-deficientes con conductancia mediada por AMPc C1(-) defectuosa (véase, por ejemplo, Stotland *et al.*, 2000, Pediatr Pulmonol 30(5):413-24), y ratones knockout C57BL/6-Cfr(m1UNC)/Cfr(m1UNC) (véase, por ejemplo, Stotland *et al.*, 2000, Pediatr Pulmonol 30(5):413-24).

Ejemplos de modelos animales para distrofia muscular incluyen, pero sin limitarse a, ratones, hámsters, gatos, perros, y *C. elegans*. Ejemplos de modelos de ratón para distrofia muscular incluyen, pero sin limitarse a, el ratón *dy*(-/-) (véase, por ejemplo, Connolly *et al.*, 2002, J Neuroimmunol 127(1-2):80-7), una mutación de ratón de distrofia muscular con miositis (*mdm*) (véase, por ejemplo, Garvey *et al.*, 2002, Genomics 79(2):146-9), el ratón *mdx* (véase, por ejemplo, Nakamura *et al.*, 2001, Neuromuscul Disord 11(3):251-9), el ratón knockout para utrofina-distrofina (*dko*) (véase, por ejemplo, Nakamura *et al.*, 2001, Neuromuscul Disord 11(3):251-9), el ratón *dy*/*dy* (véase, por ejemplo, Dubowitz *et al.*, 2000, Neuromuscul Disord 10(4-5):292-8), el modelo de ratón *mdx*(Cv3) (véase, por ejemplo, Pillers *et al.*, 1999, Laryngoscope 109(8):1310-2), y los ratones mutantes ADR-MDX miotónicos (véase, por ejemplo, Kramer *et al.*, 1998, Neuromuscul Disord 8(8):542-50). Ejemplos de modelos de hámster para distrofia muscular incluyen, pero sin limitarse a, hámsters deficientes en sarcoglicano (véase, por ejemplo, Nakamura *et al.*, 2001, Am J Physiol Cell Physiol 281(2):C690-9) y el hámster distrófico BIO 14.6 (véase, por ejemplo, Schlenker y Burbach, 1991, J Appl Physiol 71 (5): 1655-62). Un ejemplo de un modelo felino para distrofia muscular incluye, pero sin limitarse a, el modelo felino hipertrófico de distrofia muscular (véase, por ejemplo, Gaschen y Burgunder, 2001, Acta Neuropathol (Berl) 101(6):591-600). Modelos caninos para distrofia muscular incluyen, pero sin limitarse a, distrofia muscular de perdiguero dorado (véase, por ejemplo, Fletcher *et al.*, 2001, Neuromuscul Disord 11(3):239-43) y la distrofia muscular canina ligada al X (véase, por ejemplo, Valentine *et al.*, 1992, Am J Med Genet 42(3):352-6). Se describen ejemplos de modelos de *C. elegans* para distrofia muscular en Chamberlain y Benian, 2000, Curr Biol 10(21):R795-7 y Culette y Sattelle, 2000, Hum Mol Genet 9(6):869-77.

Ejemplos de modelo animales para hipercolesterolemia familiar incluyen, pero sin limitarse a, ratones que carecen de genes funcionales del receptor LDL (véase, por ejemplo, Aji *et al.*, 1997, Circulation 95(2):430-7), ratas Yoshida (véase, por ejemplo, Fantappie *et al.*, 1992, Life Sci 50(24):1913-24), la rata JCR:LA-cp (véase, por ejemplo, Richardson *et al.*, 1998, Atherosclerosis 138(1):135-46), cerdos (véase, por ejemplo, Hasler-Rapacz *et al.*, 1998, Am J Med Genet 76(5):379-86), y el conejo hiperlipidémico hereditario de Watanabe (véase, por ejemplo, Tsutsumi *et al.*, 2000, Arzneimittelforschung 50(2):118-21; Harsch *et al.*, 1998, Br J Pharmacol 124(2):227-82; y Tanaka *et al.*, 1995, Atherosclerosis 114(1):73-82).

Un ejemplo de un modelo animal para cáncer humano en general incluye, pero sin limitarse a, tumores de aparición espontánea de animales de compañía (véase, por ejemplo, Vail y MacEwen, 2000, Cancer Invest 18(8):781-92). Ejemplos de modelos animales para cáncer de pulmón incluyen, pero sin limitarse a, modelos animales de cáncer de

- pulmón descritos por Zhang y Roth (1994, *In Vivo* 8(5):755-69) y un modelo de ratón transgénico con función p53 alterada (véase, por ejemplo, Morris *et al.*, 1998, *J La State Med Soc* 150(4):179-85). Un ejemplo de un modelo animal para cáncer de mama incluye, pero sin limitarse a, un ratón transgénico que sobre-expresa la ciclina D1 (véase, por ejemplo, Hosokawa *et al.*, 2001, *Transgenic Res* 10(5):471-8). Un ejemplo de un modelo animal para cáncer de colon incluye, pero sin limitarse a, un ratón doble knockout para TCRbeta y p53 (véase, por ejemplo, Kado *et al.*, 2001, *Cancer Res* 61(6):2395-8). Ejemplos de modelos animales para cáncer pancreático incluyen, pero sin limitarse a, un modelo metastásico de adenocarcinoma pancreático murino Panc02 (véase, por ejemplo, Wang *et al.*, 2001, *Int J Pancreatol* 29(1):37-46) y ratones nu-nu generados en tumores pancreáticos subcutáneos (véase, por ejemplo, Ghaneh *et al.*, 2001, *Gene Ther* 8(3): 199-208). Ejemplos de modelos animales para linfoma no Hodgkin incluyen, pero sin limitarse a, un ratón de inmunodeficiencia combinada severa ("SCID") (véase, por ejemplo, Bryant *et al.*, 2000 *Lab Invest* 80(4):553-73) y un ratón transgénico IgHmu-HOX11 (véase, por ejemplo, Hough *et al.*, 1998, *Proc Natl Acad Sci USA* 95(23):13853-8). Un ejemplo de un modelo animal para cáncer esofágico incluye, pero sin limitarse a, un ratón transgénico para el oncogén E7 de papilomavirus humano tipo 16 (véase, por ejemplo, Herber *et al.*, 1996, *J Virol* 70(3):1873-81). Ejemplos de modelos animales para carcinomas colorrectales incluyen, pero sin limitarse a, modelos de ratón Apc (véase, por ejemplo, Fodde y Smits, 2001, *Trends Mol Med* 7(8):369-73 y Kuraguchi *et al.*, 2000, *Oncogene* 19(50):5755-63). Un ejemplo de un modelo animal para neurofibromatosis incluye, pero sin limitarse a, ratones NF1 mutantes (véase, por ejemplo, Cichowski *et al.*, 1996, *Semin Cancer Biol* 7(5):291-8). Ejemplos de modelos animal para retinoblastoma incluyen, pero sin limitarse a, ratones transgénicos que expresan el antígeno T del virus de simio 40 en la retina (véase, por ejemplo, Howes *et al.*, 1994, *Invest Ophthalmol Vis Sci* 35(2):342-51 y Windle *et al.*, 1990, *Nature* 343(6259):665-9) y ratas endogámicas (véase, por ejemplo, Nishida *et al.*, 1981, *Curr Eye Res* 1(1):53-5 y Kobayashi *et al.*, 1982, *Acta Neuropathol (Berl)* 57(2-3):203-8). Ejemplos de modelos animales para tumor de Wilms incluyen, pero sin limitarse a, ratones knockout WT1 (véase, por ejemplo, Schamhorst *et al.*, 1997, *Cell Growth Differ* 8(2): 133-43), una sublínea de rata con una elevada incidencia de nefroblastoma (véase, por ejemplo, Mesfin y Breech, 1996 *Lab Anim Sci* 46(3):321-6), y una rata Wistar/Furth con tumor de Wilms (véase, por ejemplo, Murphy *et al.*, 1987, *Anticancer Res* 7(4B):717-9).
- Ejemplos de modelos animales para retinitis pigmentosa incluyen, pero sin limitarse a, la rata Royal College of Surgeons ("RCS") (véase, por ejemplo, Vollrath *et al.*, 2001, *Proc Natl Acad Sci USA* 98(22): 12584-9 y Hanitzsch *et al.*, 1998, *Acta Anat (Basel)* 162(2-3): 119-26), un ratón knockout para rodopsina (véase, por ejemplo, Jaissle *et al.*, 2001, *Invest Ophthalmol Vis Sci* 42(2):506-13), y ratas Wag/Rij (véase, por ejemplo, Lai *et al.*, 1980, *Am J Pathol* 98(1):281-4).
- Ejemplos de modelos animales para cirrosis incluyen, pero sin limitarse a, ratas expuestas a CCl₄ (véase, por ejemplo, Kloeber *et al.*, 2001, *Horm Metab Res* 33(7):394-401) y modelos de roedor promovidos por componentes celulares bacterianos o colitis (véase, por ejemplo, Vierling, 2001, *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 15(4):591-610).
- Ejemplos de modelos animales para hemofilia incluyen, pero sin limitarse a, modelos de roedor para hemofilia A (véase, por ejemplo, Reipert *et al.*, 2000, *Thromb Haemost* 84(5):826-32; Jarvis *et al.*, 1996, *Thromb Haemost* 75(2):318-25; y Bi *et al.*, 1995, *Nat Genet* 10(1):119-21), modelos caninos para hemofilia A (véase, por ejemplo, Gallo-Penn *et al.*, 1999, *HumGeneTher* 10(11):1791-802 y Connelly *et al.*, 1998, *Blood* 91(9):3273-81), modelos murinos para hemofilia B (véase, por ejemplo, Snyder *et al.*, 1999, *Nat Med* 5(1):64-70; Wang *et al.*, 1997, *Proc Natl Acad Sci USA* 94(21):11563-6; y Fang *et al.*, 1996, *Gene Ther* 3(3):217-22), modelos caninos para hemofilia B (véase, por ejemplo, Mount *et al.*, 2002, *Blood* 99(8):2670-6; Snyder *et al.*, 1999, *Nat Med* 5(1):64-70; Fang *et al.*, 1996, *Gene Ther* 3(3):217-22); y Kay *et al.*, 1994, *Proc Natl Acad Sci USA* 91(6):2353-7), y un modelo de macaco rhesus para hemofilia B (véase, por ejemplo, Lozier *et al.*, 1999, *Blood* 93(6):1875-81).
- Ejemplos de modelos animales para enfermedad de von Willebrand incluyen, pero sin limitarse a, una cepa endogámica de ratón RIIIS/J (véase, por ejemplo, Nichols *et al.*, 1994, 83(11):3225-31 y Sweeney *et al.*, 1990, 76(11):2258-65), ratas a las que se ha inyectado con botrocetina (véase, por ejemplo, Sanders *et al.*, 1988 *Lab Invest* 59(4):443-52), y modelos porcinos para enfermedad de von Willebrand (véase, por ejemplo, Nichols *et al.*, 1995, *Proc Natl Acad Sci USA* 92(7):2455-9; Johnson y Bowie, 1992, *J Lab Clin Med* 120(4):553-8); y Brinkhous *et al.*, 1991, *Mayo Clin Proc* 66(7):733-42).
- Ejemplos de modelos animales para b-talasemia incluyen, pero sin limitarse a, modelos murinos con mutaciones en genes de globina (véase, por ejemplo, Lewis *et al.*, 1998, *Blood* 91(6):2152-6; Raja *et al.*, 1994, *Br J Haematol* 86(1):156-62; Popp *et al.*, 1985, 445:432-44; y Skow *et al.*, 1983, *Cell* 34(3):1043-52).
- Ejemplos de modelos animales para cálculos renales incluyen, pero sin limitarse a, ratas hipercalcémicas genéticas (véase, por ejemplo, Bushinsky *et al.*, 1999, *Kidney Int* 55(1):234-43 y Bushinsky *et al.*, 1995, *Kidney Int* 48(6):1705-13), ratas tratadas químicamente (véase, por ejemplo, Grases *et al.*, 1998, *Scand J Urol Nephrol* 32(4):261-5; Burgess *et al.*, 1995, *Urol Res* 23(4):239-42; Kumar *et al.*, 1991, *J Urol* 146(5):1384-9; Okada *et al.*, 1985, *Hinyokika Kyo* 31(4):565-77; y Bluestone *et al.*, 1975 *Lab Invest* 33(3):273-9), ratas hiperoxalúricas (véase, por ejemplo, Jones *et al.*, 1991, *J Urol* 145(4):868-74), cerdos con nefroscopia flexible retrógrada unilateral (véase, por ejemplo, Seifmah *et al.*, 2001, 57(4):832-6), y conejos con un conducto unitario superior obstruido (véase, por ejemplo, Itatani *et al.*, 1979, *Invest Urol* 17(3):234-40).
- Ejemplos de modelos animales para ataxia-telangiectasia incluyen, pero sin limitarse a, modelos murinos de ataxia-telangiectasia (véase, por ejemplo, Barlow *et al.*, 1999, *Proc Natl Acad Sci USA* 96(17):9915-9 e Inoue *et al.*,

1986, *Cancer Res* 46(8):3979-82).

Ejemplos de modelos animales para enfermedades de almacenamiento lisosómico incluyen, pero sin limitarse a, modelos de ratón para mucopolisacaridosis tipo VII (véase, por ejemplo, Brooks *et al.*, 2002, *Proc Natl Acad Sci USA*. 99(9):6216-21; Monroy *et al.*, 2002, *Bone* 30(2):352-9; Vogler *et al.*, 2001, *Pediatr Dev Pathol*. 4(5):421-33; Vogler *et al.*, 2001, *Pediatr Res*. 49(3):342-8; y Wolfe *et al.*, 2000, *Mol Ther*. 2(6):552-6), un modelo de ratón para leucodistrofia metacromática (véase, por ejemplo, Matzner *et al.*, 2002, *Gene Ther*. 9(1):53-63), un modelo de ratón de enfermedad de Sandhoff (véase, por ejemplo, Sango *et al.*, 2002, *Neuropathol Appl Neurobiol*. 28(1):23-34), modelos de ratón para mucopolisacaridosis tipo III A (véase, por ejemplo, Bhattacharyya *et al.*, 2001, *Glycobiology* 11(1):99-10 y Bhaumik *et al.*, 1999, *Glycobiology* 9(12): 1389-96), ratones arilsulfatasa A (ASA)-deficientes (véase, por ejemplo, D'Hooge *et al.*, 1999, *BrainRes*. 847(2):352-6 y D'Hooge *et al.*, 1999, *Neurosci Lett*. 273(2):93-6); ratones con una mutación de aspartilglucosaminuria (véase, por ejemplo, Jalanko *et al.*, 1998, *Hum Mol Genet*. 7(2):265-72); modelos felinos de mucopolisacaridosis tipo VI (véase, por ejemplo, Crawley *et al.*, 1998, *J Clin Invest*. 101(1):109-19 y Norrdin *et al.*, 1995, *Bone* 17(5):485-9); un modelo felino de enfermedad de Niemann-Pick tipo C (véase, por ejemplo, March *et al.*, 1997, *Acta Neuropathol (Berl)*. 94(2):164-72); ratones deficientes en ácido esfingomielinasa (véase, por ejemplo, Otterbach y Stoffel, 1995, *Cell* 81(7):1053-6), y mannosidosis bovina (véase, por ejemplo, Jolly *et al.*, 1975, *Birth Defects Orig Artic Ser*. 11(6):273-8).

Ejemplos de modelos animales para esclerosis tuberosa ("TSC") incluyen, pero sin limitarse a, un modelo de ratón de TSC1 (véase, por ejemplo, Kwiatkowski *et al.*, 2002, *Hum Mol Genet*. 11(5):525-34), un ratón knockout para Tsc1 (homólogo de TSC1) (véase, por ejemplo, Kobayashi *et al.*, 2001, *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001 Jul 17; 98(15):8762-7), un modelo de rata mutante para el gen TSC2 gene (Eker) (véase, por ejemplo, Hino 2000, *Nippon Rinsho* 58(6):1255-61; Mizuguchi *et al.*, 2000, *J Neuropathol Exp Neurol*. 59(3):188-9; y Hino *et al.*, 1999, *Prog Exp Tumor Res*. 35:95-108); y ratones Tsc2(+/-) (véase, por ejemplo, Onda *et al.*, 1999, *J Clin Invest*. 104(6):687-95).

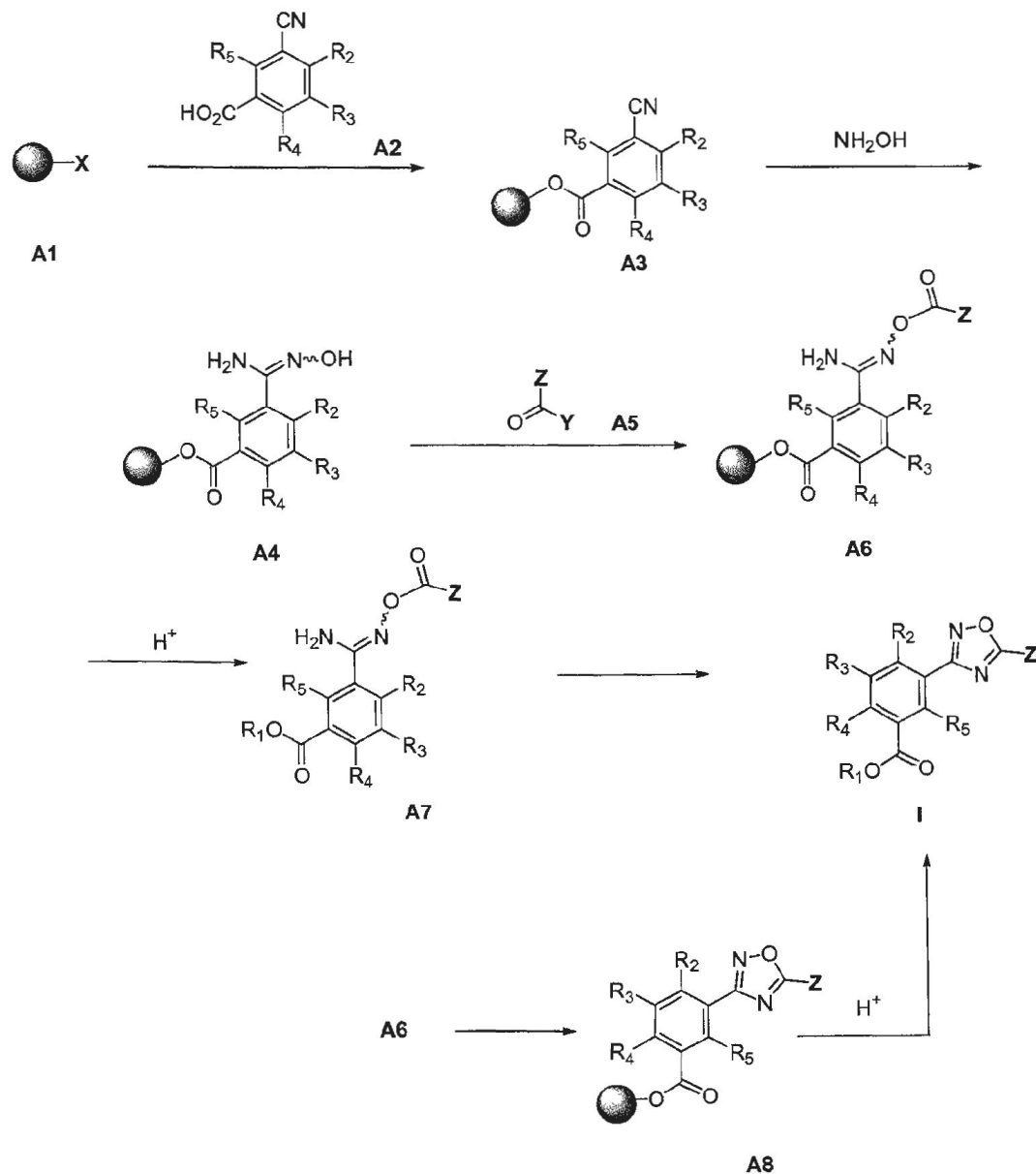
4.3 Síntesis y preparación

Los compuestos pueden obtenerse mediante metodología sintética convencional bien conocida, véase por ejemplo March, J. *Advanced Organic Chemistry; Reactions Mechanisms, and Structure*, 4ª ed., 1992. Los materiales de partida útiles para preparar los compuestos e intermedios de los mismos, están disponibles en el mercado o pueden prepararse a partir de materiales disponibles en el mercado usando métodos sintéticos y reactivos conocidos.

Los compuestos de las fórmulas I o II pueden sintetizarse usando la síntesis representada en los siguientes esquemas A y B. Los compuestos de la presente invención pueden prepararse por los métodos analizados en la siguiente sección.

Los compuestos de fórmula I pueden prepararse usando la metodología representada en el Esquema A.

Esquema A.

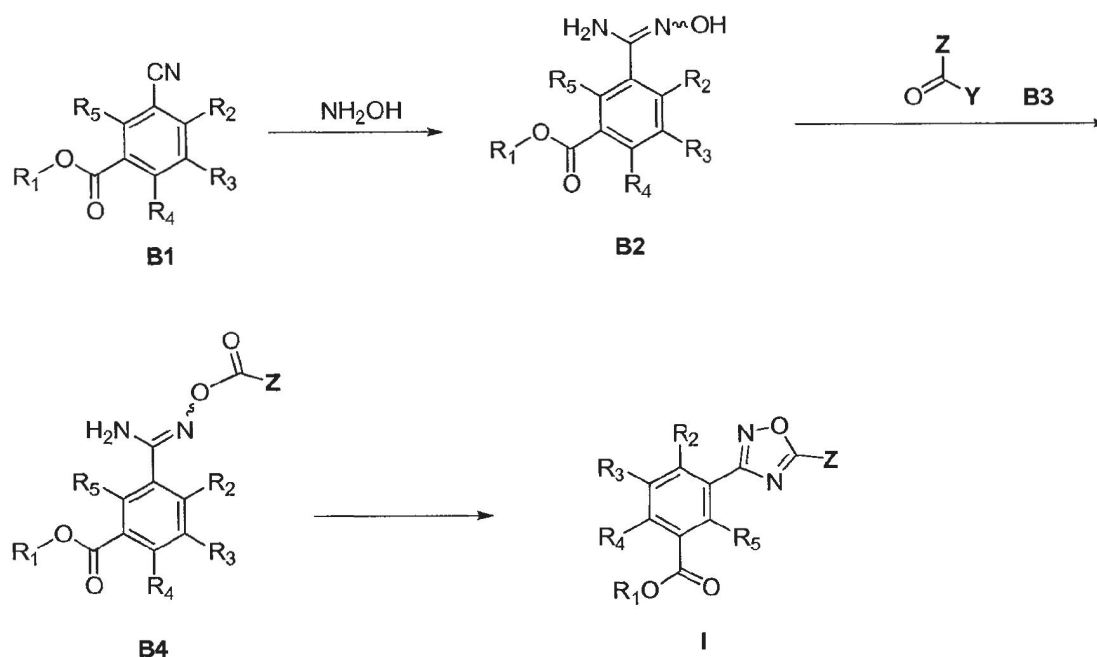


La resina inestable a ácido **A1** disponible en el mercado tal como resina de tritilo, resina de cloruro de 2-clorotritilo, resina de fenilacetamidometilo (PAM), y resina de p-alcoxibencil alcohol puede usarse en esta invención. El acoplamiento del compuesto de ácido benzoico **A2** y la resina de tritilo (aquí X = cloruro de 2-clorotritilo) puede realizarse en un disolvente adecuado tal como diclorometano, dimetilformamida, tolueno en presencia de un reactivo de amina terciaria tal como diisopropiletilamina o trietilamina. En un método alternativo, la resina acilada **A3** se prepara de forma convencional usando condiciones convencionales de formación de enlaces éster usando diisopropilcarbodiimida (para resina de fenilacetamidometilo y resina p-alcoxibencil alcohol) o equivalentes tales como hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris-pirrolidino-fosfonio (PyBOP), hexafluorofosfato de bromo-tris-pirrolidino-fosfonio (PyBrOP), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDC) sin o con diisopropiletilamina en dimetilformamida. El éster cianobenzoico unido a resina puede tratarse con hidroxilamina en un disolvente inerte tal como etanol, tetrahidrofurano, dioxano y dimetilformamida o mezclas con o sin diisopropiletilamina para producir el compuesto hidroxiamidina **A4**. La resina de hidroxiamidina **A4** puede usarse como enlazador común para la síntesis de compuestos de la biblioteca 1,2,4-oxadiazol con variación del resto del compuesto de estructura **I** como se muestra en el Esquema A. El compuesto hidroxiamidina unido a resina se acila con un reactivo **A5**, en donde el grupo **Y** representa algunos grupos salientes, tales como halo, imidazoilo, p-nitrofenol, etc. en presencia de un reactivo de base, tal como diisopropiletilamina o trietilamina, en un disolvente inerte tal como diclorometano, tetrahidrofurano y dimetilformamida o mezclas. En un método alternativo, la acilación se realiza convenientemente con un reactivo **5**, en donde el grupo **Y** representa hidroxilo, usando diisopropilcarbodiimida o equivalentes tales como

hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris-pirrolidino-fosfonio, hexafluorofosfato de bromo-tris-pirrolidino-fosfonio, clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida sin o con diisopropiletilamina en dimetilformamida. El compuesto acilado unido a resina **A6** se escinde en condiciones ácidas tales como ácido trifluoroacético 2 molar en diclorometano, o ácido acético 3 molar en diclorometano, para producir el compuesto deseado **A7**. Puede realizarse una reacción de cierre de anillo en compuesto ácido libre **A7** mediante reflujo en un disolvente inerte tal como tolueno, tetrahydrofurano, dioxano y dimetilformamida o mezclas con o sin un reactivo de base tal como diisopropiletilamina, trietilamina o fluoruro de tetrabutilamonio para producir el compuesto **I** de 1,2,4-oxdiazol. Puede realizarse una reacción alternativa de cierre de anillo por deshidro ciclización del compuesto unido a resina **A6** (Esquema A). Esta transformación puede realizarse con o sin un reactivo de base tal como trietilamina, diisopropiletilamina, o fluoruro de tetrabutilamonio en un disolvente inerte tal como tolueno, tetrahydrofurano, dioxano y dimetilformamida o mezclas. Las temperaturas de la reacción varían de ambiente a reflujo del disolvente.

La química en fase sólida descrita anteriormente puede aplicarse a la síntesis en fase de solución de compuestos de estructura **I**. Esto se describe en el siguiente Esquema B.

Esquema B

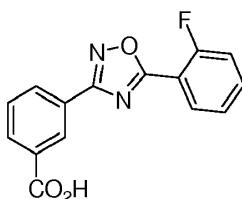


El compuesto ciano **B1** se hidroxamida con hidroxil amina. Esta reacción se realiza habitualmente en presencia de un reactivo de base, tal como trietil amina, carbonato potásico o diisopropiletilamina, en un disolvente tal como metanol, etanol, terc-butanol, tetrahydrofurano o dimetilformamida, y temperaturas que varían de temperatura ambiente a reflujo del disolvente elegido. El compuesto hidroxiamidina **B2** se acila con un reactivo **B3**, en donde el grupo **Y** representa algunos grupos salientes, tales como halo, imidazoilo, p-nitrofenol, etc. La reacción se realiza habitualmente con un reactivo de base, tal como trietil amina o diisopropiletilamina, en un disolvente tal como diclorometano, tetrahydrofurano o dimetilformamida. En un método alternativo, la acilación se realiza convenientemente en reacciones habituales de formación de enlaces éster, en donde el grupo **Y** representa hidroxil, usando diisopropilcarbodiimida o equivalentes tales como hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris-pirrolidino-fosfonio, hexafluorofosfato de bromo-tris-pirrolidino-fosfonio, clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida sin o con diisopropiletilamina. El cierre de anillo en el compuesto acilado **B4** puede realizarse con o sin un reactivo de base tal como trietil amina o diisopropiletilamina, en un disolvente tal como diclorometano, tetrahydrofurano, tolueno o dimetilformamida, y temperaturas que varían de temperatura ambiente a reflujo del disolvente elegido.

4.4 Uso de la invención

En la presente memoria se describen métodos para tratar y prevenir enfermedades o trastornos mejorados por la supresión de terminación prematura de la traducción y/o deterioro del ARNm con mediación sin sentido en un paciente que comprenden administrar a un paciente que necesite dicho tratamiento o prevención una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto descrito en la presente memoria, o un profármaco, solvato, metabolito, polimorfo, sal, solvato, hidrato o clatrato farmacéuticamente aceptables del mismo.

La presente invención proporciona un compuesto de fórmula:



o una composición que comprende dicho compuesto para su uso en un método de tratamiento de una distrofia muscular que sea resultado de un codón de parada prematuro en un paciente.

En una realización, la distrofia muscular es la Distrofia Muscular de Duchenne.

- 5 En un ejemplo, la presente descripción abarca el tratamiento o prevención de cualquier enfermedad que esté asociada con un gen que muestre terminación prematura de la traducción y/o deterioro del ARNm con mediación sin sentido. En un ejemplo, la enfermedad se debe, en parte, a la ausencia de expresión del gen como resultado de un codón de parada prematura. Ejemplos específicos de genes que pueden mostrar terminación prematura de la traducción y/o deterioro del ARNm con mediación sin sentido y enfermedades asociadas con terminación prematura de la traducción y/o deterioro del ARNm con mediación sin sentido se encuentran en la solicitud de patente de Estados Unidos N° 60/390.747, titulada: Methods For Identifying Small Molecules That Modulate Premature Translation Termination And Nonsense Mediated mRNA Decay, presentada el 21 de junio de 2002.

- 10 Las enfermedades mejoradas por la supresión de la terminación prematura de la traducción y/o el deterioro del ARNm con mediación sin sentido incluyen, pero sin limitarse a: una enfermedad genética, cáncer, una enfermedad autoinmune, una enfermedad sanguínea, una enfermedad de colágeno, diabetes, una enfermedad neurodegenerativa, una enfermedad proliferativa, una enfermedad cardiovascular, una enfermedad pulmonar, una enfermedad inflamatoria o enfermedad del sistema nervioso central.

- 15 Enfermedades genéticas específicas incluyen, pero sin limitarse a, amiloidosis, hemofilia, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Tay Sachs, aterosclerosis, gigantismo, enanismo, hipotiroidismo, hipertiroidismo, envejecimiento, obesidad, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Niemann Pick, fibrosis quística, distrofia muscular, enfermedad cardíaca, cálculos renales, ataxia-telangiectasia, hipercolesterolemia familiar, retinitis pigmentosa, enfermedad de almacenamiento lisosómico, esclerosis tuberosa, distrofia muscular de Duchenne, y síndrome de Marfan. En la presente memoria se describen tanto tumores sólidos como otros cánceres.

- 20 En otro ejemplo, la enfermedad genética es una enfermedad autoinmune. En otro ejemplo, la enfermedad autoinmune es artritis reumatoide o enfermedad de injerto contra hospedador.

En otro ejemplo, la enfermedad genética es una enfermedad sanguínea. En otro ejemplo, la enfermedad sanguínea es hemofilia, enfermedad de Von Willebrand, ataxia-telangiectasia, b-talasemia o cálculos renales.

En otro ejemplo, la enfermedad genética es una enfermedad de colágeno. En otro ejemplo, la enfermedad de colágeno es osteogénesis imperfecta o cirrosis.

- 25 En otro ejemplo, la enfermedad genética es diabetes.

En otro ejemplo, la enfermedad genética es una enfermedad inflamatoria. En otro ejemplo, la enfermedad inflamatoria es artritis.

- 30 En otro ejemplo, la enfermedad genética es una enfermedad del sistema nervioso central. En un ejemplo la enfermedad del sistema nervioso central es una enfermedad neurodegenerativa. En otro ejemplo, la enfermedad del sistema nervioso central es esclerosis múltiple, distrofia muscular, distrofia muscular de Duchenne, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Tay Sachs, lipofuscinosis cerioide neuronal infantil tardía (LINCL) o enfermedad de Parkinson.

- 35 En otro ejemplo, la enfermedad genética es cáncer. En otro ejemplo, el cáncer es de cabeza y cuello, ojo, piel, boca, garganta, esófago, pecho, hueso, pulmón, colon, seno sigmoideo, recto, estómago, próstata, mama, ovarios, riñón, hígado, páncreas, cerebro, intestino, corazón o glándulas suprarrenales.

En otro ejemplo, el cáncer está asociado con genes supresores tumores (véase por ejemplo Garinis *et al.* 2002, Hum Gen 111:115-117; Meyers *et al.*, 1998, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 95: 15587-15591; Kung *et al.* 2000, Nature Medicine 6(12): 1335-1340. Dichos genes supresores tumorales incluyen, pero sin limitarse a, APC, ATM, BRAC1, BRAC2, MSH1, pTEN, Rb y p53.

- 40 En un ejemplo, el gen supresor tumoral es el gen p53. Se han identificado mutaciones sin sentido en el gen p53 y se han implicado en cáncer. Se han identificado varias mutaciones sin sentido en el gen p53 (véase, p. ej., Masuda *et al.*, 2000, Tokai J Exp Clin Med. 25(2):69-77; Oh *et al.*, 2000, Mol Cells 10(3):275-80; Li *et al.*, 2000 Lab Invest. 80(4):493-9; Yang *et al.*, 1999, Zhonghua Zhong Liu Za Zhi 21(2):114-8; Finkelstein *et al.*, 1998, Mol Diagn. 3(1):37-41;

Kajiyama *et al.*, 1998, Dis Esophagus. 11(4):279-83; Kawamura *et al.*, 1999, Leuk Res. 23(2):115-26; Radig *et al.*, 1998, Hum Pathol. 29(11):1310-6; Schuyer *et al.*, 1998, Int J Cancer 76(3):299-303; Wang-Gohrke *et al.*, 1998, Oncol Rep. 5(1):65-8; Fulop *et al.*, 1998, J Reprod Med. 43(2):119-27; Ninomiya *et al.*, 1997, J Dermatol Sci. 14(3):173-8; Hsieh *et al.*, 1996, Cancer Lett. 100(1-2):107-13; Rall *et al.*, 1996, Pancreas. 12(1):10-7; Fukutomi *et al.*, 1995, Nippon Rinsho. 53(11):2764-8; Frebourg *et al.*, 1995, Am J Hum Genet. 56(3):608-15; Dove *et al.*, 1995, Cancer Surv. 25:335-55; Adamson *et al.*, 1995, Br J Haematol. 89(1):61-6; Grayson *et al.*, 1994, Am J Pediatr Hematol Oncol. 16(4):341-7; Lepelley *et al.*, 1994, Leukemia. 8(8):1342-9; McIntyre *et al.*, 1994, J Clin Oncol. 12(5):925-30; Horio *et al.*, 1994, Oncogene. 9(4):1231-5; Nakamura *et al.*, 1992, Jpn J Cancer Res. 83(12):1293-8; Davidoff *et al.*, 1992, Oncogene. 7(1): 127-33; e Ishioka *et al.*, 1991, Biochem Biophys Res Commun. 177(3):901-6. Cualquier enfermedad asociada con un gen p53 que codifique un codón de traducción prematuro incluyendo, pero sin limitarse a, las mutaciones sin sentido descritas en las referencias citadas anteriormente, puede tratarse o prevenirse mediante los compuestos de fórmula I o II. Sin limitarse a teoría alguna estos compuestos median la terminación prematura de la traducción y/o el deterioro del ARNm con mediación sin sentido.

En otro ejemplo, las enfermedades a tratar o prevenir mediante la administración a un paciente que lo necesite una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I incluyen tumor sólido, sarcoma, carcinomas, fibrosarcoma, mixosarcoma, liposarcoma, condrosarcoma, sarcoma osteogénico, cordoma, angiosarcoma, endoteliosarcoma, linfangiosarcoma, linfangioendoteliosarcoma, sinovioma, mesotelioma, tumor de Ewing, leiomiomasarcoma, rabdomiosarcoma, carcinoma de colon, cáncer pancreático, cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer de próstata, carcinoma de células escamosas, carcinoma de células basales, adenocarcinoma, carcinoma de glándulas sudoríparas, carcinoma de glándulas sebáceas, carcinoma papilar, adenocarcinomas papilares, cistadenocarcinoma, carcinoma medular, carcinoma broncogénico, carcinoma de células renales, hepatoma, carcinoma del conducto biliar, coriocarcinoma, seminoma, carcinoma embrionario, tumor de Wilms, cáncer cervical, tumor testicular, carcinoma pulmonar, carcinoma pulmonar microcítico, carcinoma de vejiga, carcinoma epitelial, glioma, astrocitoma, meduloblastoma, craneofaringioma, ependimoma, sarcoma de Kaposi, pinealoma, hemangioblastoma, neuroma acústico, oligodendroglioma, menangioma, melanoma, neuroblastoma, retinoblastoma, tumor de origen sanguíneo, leucemia linfoblástica aguda, leucemia linfoblástica aguda de células B, leucemia linfoblástica aguda de células T, leucemia mieloblástica aguda, leucemia promielocítica aguda, leucemia monoblástica aguda, leucemia eritroleucémica aguda, leucemia megacarioblástica aguda, leucemia mielomonocítica aguda, leucemia no linfocítica aguda, leucemia indiferenciada aguda, leucemia mielocítica crónica, leucemia linfocítica crónica, leucemia de células capilares, o mieloma múltiple. Véase, por ejemplo, *Harrison's Principles of Internal Medicine*, Eugene Braunwald *et al.*, eds., pág. 491-762 (15ª ed. 2001).

En otro ejemplo, se describe un método para tratar o prevenir una enfermedad mejorada por la modulación de la terminación prematura de la traducción y/o el deterioro del ARNm con mediación sin sentido, o mejorar uno o más síntomas asociados con la misma que comprende poner en contacto una célula con una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I o II. Las células incluyen células animales, células de mamífero, células bacterianas, células vegetales y células infectadas por virus. En una realización, el codón sin sentido estaba presente en el ADN progenitor. En otra realización, el codón sin sentido resultaba de mutagénesis.

En otro ejemplo, un compuesto de fórmula I o II, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra a un paciente, preferiblemente un mamífero, más preferiblemente un ser humano, como medida preventiva contra una enfermedad asociada con la terminación prematura de la traducción y/o el deterioro del ARNm con mediación sin sentido.

En una realización preferida, primero se determina que el paciente padece una enfermedad asociada con terminación prematura de la traducción y/o deterioro del ARNm con mediación sin sentido. En otra realización, el paciente ha experimentado un proceso de exploración para determinar la presencia de una mutación sin sentido que comprende las etapas de exploración de un sujeto, o células extraídas del mismo, mediante un ensayo aceptable de exploración mutaciones sin sentido. En una realización preferida, el ADN del paciente puede secuenciarse o someterse a transferencia de Southern, reacción en cadena de la polimerasa (PCR), uso del análisis de repeticiones cortas en tándem (STR), o fragmentos de restricción polimórficos de longitud (RFLP) para determinar si una mutación sin sentido está presente en el ADN del paciente. Como alternativa, puede determinarse si se expresan niveles alterados de la proteína con la mutación sin sentido en el paciente por transferencia de western u otros inmunoensayos. En otra realización, el paciente es un bebé no nato que ha experimentado exploración *in utero* para la presencia de una mutación sin sentido. La administración del compuesto para el uso de la invención puede suceder antes o después del nacimiento. En una realización relacionada, la terapia está personalizada ya que se explora al paciente para un ensayo de exploración de mutaciones sin sentido y se trata mediante la administración del compuesto para el uso de la invención; particularmente, el paciente puede tratarse con el compuesto particularmente adecuado para las mutaciones en cuestión; p. ej., dependiendo el tipo de enfermedad, tipo celular, y el gen en cuestión. Dichos métodos son bien conocidos para un experto en la técnica.

En otra realización, las células (p. ej., células animales, células de mamífero, células bacterianas, células vegetales y células infectadas con virus) se exploran para la terminación prematura de la traducción y/o el deterioro del ARNm con mediación sin sentido con un método tal como el descrito anteriormente (es decir, el ADN de la célula puede secuenciarse o someterse a transferencia de Southern, reacción en cadena la polimerasa (PCR), uso del análisis de repeticiones cortas en tándem (STR), o fragmentos de restricción polimórficos de longitud (RFLP) para determinar si

está presente una mutación sin sentido en el ADN de la célula).

Usos específicos de la invención comprenden adicionalmente la administración de un agente terapéutico adicional (es decir un agente terapéutico diferente a un compuesto de la invención). En ciertas realizaciones de la presente invención, los compuestos de la invención pueden usarse en combinación con al menos otro agente terapéutico. Los agentes terapéuticos incluyen, pero sin limitarse a analgésicos no opioides; agentes anti-inflamatorios no esteroideos; antieméticos; bloqueantes β -adrenérgicos; anticonvulsivos; antidepresivos; bloqueantes de canales de Ca^{2+} ; agentes antineoplásicos y mezclas de los mismos.

En ciertas realizaciones, el compuesto puede administrarse o formularse en combinación con agentes antineoplásicos. Los agentes antineoplásicos adecuados incluyen, pero sin limitarse a, agentes alquilantes; mostazas de nitrógeno; antagonistas de folato; antagonistas de purina; antagonistas de pirimidina; tóxicos del huso; inhibidores de topoisomerasa; agentes que inducen apoptosis; inhibidores de la angiogénesis; podofilotoxinas; nitrosoureas; cisplatino; carboplatino; interferón; asparaginasa; tamoxifeno; leuprolida; flutamida; megestrol; mitomicina; bleomicina; doxorubicina; irinotecano y taxol.

En ciertas realizaciones, el compuesto puede administrarse o formularse en combinación con antibióticos. En ciertas realizaciones, el antibiótico es un macrólido (por ejemplo, tobramicina (Tobi®)), una cefalosporina (por ejemplo, cefalexina (Keflex®), cefradina (Velosef®), cefuroxima (Ceftin®), cefprozilo (Cefzil®), cefaclor (Ceclor®), cefixima (Suprax®) o cefadroxilo (Duricef®)), una claritromicina (por ejemplo, claritromicina (Biaxin®)), una eritromicina (por ejemplo, eritromicina (EMycin®)), una penicilina (por ejemplo, penicilina V (V-Cillin K® o Pen Vee K®)) o una quinolona (por ejemplo, ofloxacina (Floxin®), ciprofloxacina (Cipro®) o norfloxacina (Noroxin®)). En una realización preferida, el antibiótico es activo contra *Pseudomonas aeruginosa*.

El compuesto para el uso de la invención y los otros agentes terapéuticos pueden actuar de forma aditiva o, más preferiblemente, de forma sinérgica. En una realización preferida, una composición que comprende el compuesto para el uso de la invención se administra de forma concurrente con la administración de otro agente terapéutico, que puede ser parte de la misma composición o estar en una composición diferente de la que comprende el compuesto para el uso de la invención. En otra realización, el compuesto para el uso de la invención se administra antes o después de la administración de otro agente terapéutico.

La magnitud de una dosis profiláctica o terapéutica de un ingrediente activo particular en el control agudo o crónico de una enfermedad o afección variará, sin embargo, con la naturaleza y gravedad de la enfermedad o afección, y la vía por la cual se administra el ingrediente activo. La dosis, y quizá la frecuencia de dosis, también variarán de acuerdo con la edad, peso corporal, y respuesta del paciente individual. Los expertos en la técnica pueden seleccionar fácilmente regímenes de dosificación adecuados con la debida consideración de dichos factores. En general, el intervalo de dosis diaria recomendada para las afecciones descritas en la presente memoria recae dentro del intervalo de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 2000 mg por día, dada como una única dosis una vez al día, preferiblemente como dosis divididas en todo un día. En una realización, la dosis diaria se administra en una única dosis o en dosis divididas equitativamente. Específicamente, un intervalo de dosis diaria debe ser de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 500 mg por día, más específicamente, entre aproximadamente 10 mg y aproximadamente 200 mg por día. En el control del paciente, la terapia debe iniciarse a una dosis inferior, quizás de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 25 mg, y aumentarse si fuera necesario hasta aproximadamente 200 mg a aproximadamente 2000 mg por día como una única dosis o dosis divididas, dependiendo de la respuesta global del paciente.

Puede ser necesario usar dosificaciones del ingrediente activo fuera de los intervalos descritos en la presente memoria en algunos casos, como será evidente para los expertos en la técnica. Además, se aprecia que el clínico o médico tratante conocerá el modo y el momento de interrumpir, ajustar, o terminar la terapia en relación a la respuesta individual del paciente.

Las expresiones "cantidad terapéuticamente eficaz", "cantidad profilácticamente eficaz" y "cantidad terapéutica o profilácticamente eficaz", como se emplean en la presente memoria abarcan las cantidades de dosificación y programas de frecuencia de dosis descritos anteriormente. Pueden ser aplicables diferentes cantidades terapéuticamente eficaces para diferentes enfermedades y afecciones, como sabrán fácilmente los expertos en la técnica. Asimismo, también se abarca cantidades suficientes para tratar o prevenir dichas enfermedades, pero insuficientes para causar, o suficientes para reducir, efectos adversos asociados con terapias convencionales por las cantidades de dosificación y programas de frecuencia de dosis descritos anteriormente.

4.5 Composiciones farmacéuticas

Las composiciones farmacéuticas y formas monodosis individuales que comprenden el compuesto para el uso de la invención, también se abarcan por la invención. Las formas individuales de dosificación de la invención pueden ser adecuadas para administración oral, a la mucosa (incluyendo sublingual, bucal, rectal, nasal, o vaginal), parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular, inyección en embolada, intra-arterial, o intravenosa), transdérmica, o tópica.

Las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación de la invención comprenden el compuesto para el uso de la invención. Las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación de la invención típicamente también

comprenden uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

Una composición para farmacéutica particular abarcada por esta realización comprende un compuesto para el uso de la invención y al menos un agente terapéutico adicional. Ejemplos de agentes terapéuticos adicionales incluyen, pero sin limitarse a: fármacos antineoplásicos y terapias anti-inflamatorias incluyendo, pero sin limitarse a, los enumerados anteriormente en la Sección 4.3.

Las formas monodosis individuales de la invención son adecuadas para administración oral, a la mucosa (por ejemplo, nasal, sublingual, vaginal, bucal, o rectal), parenteral (por ejemplo, subcutánea, intravenosa, inyección en embolada, intramuscular, o intra-arterial), o transdérmica a un paciente. Ejemplos de formas de dosificación incluyen, pero sin limitarse a: comprimidos; comprimidos oblongos; cápsulas, tales como cápsulas de gelatina elástica blanda; obleas; trociscos; grageas; dispersiones; supositorios; pomadas; cataplasmas (emplastos); pastas; polvos; apósitos; cremas; emplastes; soluciones; parches; aerosoles (por ejemplo, pulverizadores nasales o inhaladores); geles; formas líquidas de dosificación adecuadas para administración oral o a la mucosa a un paciente, incluyendo suspensiones (por ejemplo, suspensiones líquidas acuosas o no acuosas, emulsiones de aceite-en-agua, o emulsiones líquidas de agua-en-aceite), soluciones, y elixires; formas líquidas de dosificación adecuadas para administración parenteral a un paciente; y sólidos estériles (por ejemplo, sólidos cristalinos o amorfos) que pueden reconstituirse para proporcionar formas líquidas de dosificación adecuadas para administración parenteral a un paciente.

La composición, forma, y tipo de las formas de dosificación de la invención típicamente variarán dependiendo de su uso. Por ejemplo, una forma de dosificación usada en el tratamiento agudo de inflamación o una enfermedad relacionada puede contener cantidades más grandes de uno o más de los ingredientes activos que las que comprende una forma de dosificación usada en el tratamiento crónico de la misma enfermedad. Asimismo, una forma parenteral de dosificación puede contener cantidades más pequeñas de uno o más de los ingredientes activos que las que comprende una forma oral de dosificación usada para tratar la misma enfermedad o trastorno. Éstas y otras maneras en que variarán las formas específicas de dosificación abarcadas por la invención entre sí serán muy evidentes para los expertos en la técnica. Véase, por ejemplo, *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18ª ed., Mack Publishing, Easton PA (1990).

Las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación típicas comprenden uno o más vehículos, excipientes o diluyentes. Los excipientes adecuados son bien conocidos para los expertos en la técnica de la farmacia, y se proporcionan en la presente memoria ejemplos no limitantes de excipientes adecuados. Que un excipiente particular sea adecuado para su incorporación en una composición farmacéutica o forma de dosificación depende de una diversidad de factores bien conocidos en la técnica incluyendo, pero sin limitarse a, el modo en que se administrará la forma de dosificación a un paciente. Por ejemplo, las formas orales de dosificación tales como comprimidos pueden contener excipientes no adecuados para su uso en formas parenterales de dosificación. La idoneidad de un excipiente particular también puede depender de los ingredientes activos específicos en la forma de dosificación.

Esta invención abarca adicionalmente composiciones farmacéuticas y formas de dosificación anhidras que comprenden ingredientes activos, ya que el agua puede facilitar la degradación de algunos compuestos. Por ejemplo, la adición de agua (por ejemplo, 5%) está ampliamente aceptada en las técnicas farmacéuticas como medio para simular el almacenamiento a largo plazo para determinar características tales como el periodo de validez o la estabilidad de formulaciones en el tiempo. Véase, por ejemplo, Jens T. Carstensen, *Drug Stability: Principles & Practice*, 2ª Ed., Marcel Dekker, NY, NY, 1995, pág. 379-80. En efecto, el agua y el calor aceleran la descomposición de algunos compuestos. Por tanto, el efecto del agua en una formulación puede ser de gran importancia ya que el humedecimiento y/o la humedad están habitualmente presentes durante la fabricación, manipulación, envasado, almacenamiento, transporte, y uso de las formulaciones.

Las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación anhidras de la invención pueden prepararse usando ingredientes anhidros o de bajo contenido en humedad y condiciones de bajo humedecimiento o baja humedad. Las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación que comprenden lactosa y al menos un ingrediente activo que comprende una amina primaria o secundaria son preferiblemente anhidras si se espera un contacto sustancial con humedecimiento y/o humedad durante la fabricación, envasado, y/o almacenamiento.

Una composición farmacéutica anhidra debe prepararse y almacenarse de tal modo que se mantenga su naturaleza anhidra. Por consiguiente, las composiciones anhidras se envasan preferiblemente usando materiales que se sabe que evitan la exposición al agua de modo que puedan incluirse en kits adecuados de formulación. Ejemplos de envasados adecuados incluyen, pero sin limitarse a, láminas metálicas selladas herméticamente, plásticos, recipientes monodosis (por ejemplo, viales), envases blíster, y envases extraíbles.

La invención abarca adicionalmente composiciones farmacéuticas y formas de dosificación que comprenden uno o más compuestos que reducen la tasa a la cual se descompondrá un ingrediente activo. Dichos compuestos, que se mencionan en la presente memoria como "estabilizantes", incluyen, pero sin limitarse a, antioxidantes tales como ácido ascórbico, tampones de pH, o tampones salinos.

Al igual que las cantidades y tipos de excipientes, las cantidades y tipos específicos de ingredientes activos en una forma de dosificación pueden diferir dependiendo de factores tales como, pero sin limitarse a, la vía por la cual se tiene

que administra a los pacientes. Sin embargo, las formas típicas de dosificación de la invención comprenden el compuesto para el uso de la invención dentro del intervalo de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 2000 mg por día, dado como una única dosis una vez al día en la mañana pero preferiblemente como dosis divididas durante todo el día tomadas con alimento. Más específicamente, la dosis diaria se administra dos veces al día en dosis divididas equitativamente. Específicamente, un intervalo de dosis diaria debe ser de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 500 mg por día, más específicamente, entre aproximadamente 10 mg y aproximadamente 200 mg por día. En el control del paciente, la terapia debe iniciarse a una dosis inferior, quizás de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 25 mg, y aumentarse si fuera necesario hasta aproximadamente 200 mg a aproximadamente 2000 mg por día como una dosis única o dosis divididas, dependiendo de la respuesta global del paciente.

10 4.5.1 Formas orales de dosificación

Las composiciones farmacéuticas de la invención que son adecuadas para administración oral pueden presentarse como formas discretas de dosificación, tales como, pero sin limitarse a, comprimidos (por ejemplo, comprimidos masticables), comprimidos oblongos, cápsulas, y líquidos (por ejemplo, jarabes aromatizados). Dichas formas de dosificación contienen cantidades predeterminadas de ingredientes activos, y pueden prepararse por métodos de farmacia bien conocidos para los expertos en la técnica. Véase en líneas generales, *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18ª ed., Mack Publishing, Easton PA (1990).

Las formas orales típicas de dosificación de la invención se preparan combinando el ingrediente o ingredientes activos en una mezcla íntima con al menos un excipiente de acuerdo con técnicas convencionales de composición farmacéutica. Los excipientes pueden adoptar una amplia diversidad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para la administración. Por ejemplo, excipientes adecuados para su uso en formas orales de dosificación en líquido o aerosol incluyen, pero sin limitarse a, agua, glicoles, aceites, alcoholes, agentes aromatizantes, conservantes, y agentes colorantes. Ejemplos de excipientes adecuados para su uso en formas sólidas de dosificación (por ejemplo, polvos, comprimidos, cápsulas, y comprimidos oblongos) incluyen, pero sin limitarse a, almidones, azúcares, celulosa microcristalina, diluyentes, agentes de granulación, lubricantes, aglutinantes, y agentes disgregantes.

Las preparaciones líquidas para administración oral pueden adoptar la forma de, por ejemplo, soluciones, jarabes o suspensiones, o pueden presentarse como un producto seco para su constitución con agua u otro vehículo adecuado antes de su uso. Dichas preparaciones líquidas pueden prepararse por medios convencionales con aditivos farmacéuticamente aceptables tales como agentes de suspensión (por ejemplo, jarabe de sorbitol, derivados de celulosa o grasas comestibles hidrogenadas); agentes emulsionantes (por ejemplo, lecitina o goma arábiga); vehículos no acuosos (por ejemplo, aceite de almendra, ésteres oleosos, alcohol etílico o aceites vegetales fraccionados); y conservantes (por ejemplo, metil o propil-p-hidroxibenzoatos o ácido sórbico). Las preparaciones también pueden contener sales tamponantes, agentes aromatizantes, colorantes y edulcorantes según sea apropiado.

A causa de su facilidad de administración, los comprimidos y las cápsulas representan una forma monodosis oral ventajosa, en cuyo caso se emplean excipientes sólidos. Si se desea, los comprimidos pueden recubrirse por técnicas acuosas y no acuosas convencionales. Dichas formas de dosificación pueden prepararse por cualquiera de los métodos de farmacia. En general, las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación se preparan mezclando de forma uniforme e íntima los ingredientes activos con vehículos líquidos, vehículos sólidos finamente divididos, o ambos, y después conformando el producto en la presentación deseada si fuera necesario.

Por ejemplo, un comprimido puede prepararse por compresión o moldeo. Los comprimidos por compresión pueden prepararse comprimiendo en una máquina adecuada los ingredientes activos en una forma de flujo libre tal como polvo o gránulos, opcionalmente mezclados con un excipiente. Los comprimidos moldeados pueden prepararse moldeando en una máquina adecuada una mezcla del compuesto en polvo humedecida con un diluyente líquido inerte.

Ejemplos de excipientes que pueden usarse en formas oral de dosificación de la invención incluyen, pero sin limitarse a, aglutinantes, cargas, disgregantes, y lubricantes. Los aglutinantes adecuados para su uso en composiciones farmacéuticas y formas de dosificación incluyen, pero sin limitarse a, almidón de maíz, almidón de patata, o otros almidones, gelatina, gomas naturales y sintéticas tales como goma arábiga, alginato sódico, ácido algínico, otros alginatos, tragacanto en polvo, goma guar, celulosa y sus derivados (por ejemplo, etil celulosa, acetato de celulosa, carboximetil celulosa de calcio, carboximetil celulosa sódica), polivinil pirrolidona, metil celulosa, almidón pre-gelatinizado, hidroxipropil metil celulosa, (por ejemplo, N° 2208, 2906, 2910), celulosa microcristalina, y mezclas de los mismos.

Ejemplos de cargas adecuadas para su uso en las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación descritas en la presente memoria incluyen, pero sin limitarse a, talco, carbonato de calcio (por ejemplo, gránulos o polvo), celulosa microcristalina, celulosa en polvo, dextratos, caolín, manitol, ácido silícico, sorbitol, almidón, almidón pre-gelatinizado, y mezclas de los mismos. El aglutinante o carga en composiciones farmacéuticas de la invención está típicamente presente en de aproximadamente el 50 a aproximadamente el 99 por ciento en peso de la composición farmacéutica o forma de dosificación.

Las formas adecuadas de celulosa microcristalina incluyen, pero sin limitarse a, los materiales comercializados como

AVICEL-PH-101, AVICEL-PH-103 AVICEL RC-581, AVICEL-PH-105 (disponibles en FMC Corporation, American Viscose Division, Avicel Sales, Marcus Hook, PA), y mezclas de los mismos. Un aglutinante específico es una mezcla de celulosa microcristalina y carboximetil celulosa sódica comercializada como AVICEL RC-581. Excipientes o aditivos anhidros o de baja humedad adecuados incluyen AVICEL-PH-103™ y Starch 1500 LM.

- 5 Se usan disgregantes en las composiciones de la invención para proporcionar comprimidos que se desintegren cuando se expongan a un entorno acuoso. Los comprimidos que contienen demasiado disgregante pueden desintegrarse en almacenamiento, mientras que aquellos que contienen demasiado poco pueden no desintegrarse a la tasa deseada o en las condiciones deseadas. Por tanto, debe usarse una cantidad suficiente de disgregante que no sea demasiado grande ni demasiado pequeña para alterar de forma nociva la liberación de los ingredientes activos para formar formas orales sólidas de dosificación de la invención. La cantidad de disgregante usada varía en base al tipo de formulación, y la pueden discernir fácilmente los expertos en la técnica. Las composiciones farmacéuticas típicas comprenden de aproximadamente el 0,5 a aproximadamente el 15 por ciento en peso de disgregante, específicamente de aproximadamente el 1 a aproximadamente el 5 por ciento en peso de disgregante.

- 15 Los disgregantes que pueden usarse en composiciones farmacéuticas y formas de dosificación de la invención incluyen, pero sin limitarse a, agar-agar, ácido algínico, carbonato de calcio, celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, crospovidona, polacrilina potasio, almidón glicolato sódico, almidón de patata o tapioca, almidón pre-gelatinizado, otros almidones, arcillas, otras alginas, otras celulosas, gomas, y mezclas de los mismos.

- 20 Los lubricantes que pueden usarse en composiciones farmacéuticas y formas de dosificación de la invención incluyen, pero sin limitarse a, estearato de calcio, estearato de magnesio, aceite mineral, aceite mineral ligero, glicerina, sorbitol, manitol, polietilenglicol, otros glicoles, ácido esteárico, lauril sulfato sódico, talco, aceite vegetal hidrogenado (por ejemplo, aceite de cacahuete, aceite de algodón, aceite de girasol, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz, y aceite de soja), estearato de zinc, oleato de etilo, laureato de etilo, goma de agar, y mezclas de los mismos. Los lubricantes adicionales incluyen, por ejemplo, un gel de sílice siloide (AEROSIL 200, fabricado por W.R. Grace Co. De Baltimore, MD), un aerosol coagulado de sílice sintético (comercializado por Degussa Co. De Plano, TX), CAB-O-SIL (un producto de dióxido de silicio pirogénico comercializado por Cabot Co. De Boston, MA), y mezclas de los mismos. Si se usa alguno, lubricantes se usan típicamente en una cantidad de menos de aproximadamente el 1 por ciento en peso de las composiciones farmacéuticas o formas de dosificación en que se incorporan.

4.5.2 Formas de dosificación de liberación retardada

- 30 Los compuestos para el uso de la invención pueden administrarse por medios de liberación controlada o por dispositivos de suministro que son bien conocidos para los expertos en la técnica. Ejemplos incluyen, pero sin limitarse a, los descritos en las patentes de Estados Unidos N°: 3.845.770; 3.916.899; 3.536.809; 3.598.123; y 4.008.719, 5.674.533, 5.059.595, 5.591.767, 5.120.548, 5.073.543, 5.639.476, 5.354.556, y 5.733.566. Dichas formas de dosificación pueden usarse para proporcionar una liberación lenta o controlada de uno o más ingredientes activos usando, por ejemplo, hidroxipropilmetil celulosa, otras matrices poliméricas, geles, membranas permeables, sistemas osmóticos, recubrimientos de múltiples capas, micropartículas, liposomas, microesferas, o una combinación de los mismos para proporcionar el perfil deseado de liberación en proporciones variables. Las formulaciones de liberación controlada adecuadas conocidas para los expertos en la técnica, incluyendo aquellas descritas en la presente memoria, pueden seleccionarse fácilmente para su uso con los ingredientes activos de la invención. La invención por tanto abarca formas monodosis individuales adecuadas para administración oral tal como, pero sin limitarse a, comprimidos, cápsulas, cápsulas de gel, y comprimidos oblongos que están adaptados para liberación controlada.

- 45 Todos los productos farmacéuticos de liberación controlada tienen un objetivo común de mejorar la terapia con fármacos sobre lo conseguido por sus equivalentes no controlados. De forma ideal, el uso de una preparación de liberación controlada diseñada de forma óptima en tratamiento médico se caracteriza por un mínimo de sustancia de fármaco que se emplea para curar o controlar la afección en una cantidad mínima de tiempo. Las ventajas de las formulaciones de liberación controlada incluyen actividad prolongada del fármaco, frecuencia reducida de dosificación, y conformidad aumentada del paciente. Además, las formulaciones de liberación controlada pueden usarse para afectar al tiempo de inicio de la acción u otras características, tales como niveles sanguíneos del fármaco, y por tanto pueden afectar a la aparición de efectos secundarios (p. ej., adversos).

- 50 La mayoría de las formulaciones de liberación controlada están diseñadas para liberar inicialmente una cantidad de fármaco (ingrediente activo) que produzca rápidamente el efecto terapéutico deseado, y liberar gradual y continuamente otras cantidades de fármaco para mantener este nivel de efecto terapéutico o profiláctico sobre un periodo prolongado de tiempo. Para mantener este nivel constante de fármaco en el organismo, el fármaco debe liberarse desde la forma de dosificación a una tasa que reemplazará la cantidad de fármaco que se metaboliza y excreta del organismo. La liberación controlada de un ingrediente activo puede estimularse mediante diversas condiciones incluyendo, pero sin limitarse a, pH, temperatura, enzimas, agua, u otras condiciones fisiológicas o compuestos.

4.5.3 Formas parenterales de dosificación

Las formas parenterales de dosificación pueden administrarse a pacientes por diversas vías incluyendo, pero sin limitarse a, subcutánea, intravenosa (incluyendo inyección en embolada), intramuscular, y intra-arterial. Como su

administración típicamente esquivan las defensas naturales de los pacientes contra contaminantes, las formas parenterales de dosificación son preferiblemente estériles o se pueden esterilizar antes de su administración a un paciente. Ejemplos de formas parenterales de dosificación incluyen, pero sin limitarse a, soluciones listas para inyección, productos secos listos para disolverse o suspenderse en un vehículo farmacéuticamente aceptable para inyección, suspensiones listas para inyección, y emulsiones.

Los vehículos adecuados que pueden usarse para proporcionar formas parenterales de dosificación de la invención son bien conocidos para los expertos en la técnica. Ejemplos incluyen, pero sin limitarse a: agua para inyección USP; vehículos acuosos tales como, pero sin limitarse a, inyección de cloruro sódico, inyección de Ringer, inyección de dextrosa, inyección de dextrosa y cloruro sódico, e inyección de lactato Ringer; vehículos miscibles en agua tales como, pero sin limitarse a, alcohol etílico, polietilenglicol, y polipropilenglicol; y vehículos no acuosos tales como, pero sin limitarse a, aceite de maíz, aceite de algodón, aceite de cacahuete, aceite de sésamo, oleato de etilo, miristato de isopropilo, y benzoato de bencilo.

También pueden incorporarse compuestos que aumentan la solubilidad de uno o más de los ingredientes activos descritos en la presente memoria en las formas parenterales de dosificación de la invención.

4.5.4 Formas transdérmicas y tópicas de dosificación

Las formas transdérmicas y tópicas de dosificación de la invención incluyen, pero sin limitarse a, cremas, lociones, pomadas, geles, soluciones, emulsiones, suspensiones, o otras formas conocidas para los expertos en la técnica. Véase, por ejemplo, *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18ª eds., Mack Publishing, Easton PA (1990); e *Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms*, 4ª ed., Lea y Febiger, Philadelphia (1985). Las formas transdérmicas de dosificación incluyen parches de "tipo depósito" o "tipo matriz", que pueden aplicarse a la piel y llevarse durante un periodo específico de tiempo para permitir la penetración de una cantidad deseada de ingredientes activos.

Los excipientes adecuados (por ejemplo, vehículos y diluyentes) y otros materiales que pueden usarse para proporcionar formas transdérmicas y tópicas de dosificación abarcadas por esta invención son bien conocidos para los expertos en las técnicas farmacéuticas, y dependen del tejido particular al cual se aplicará una composición farmacéutica o forma de dosificación dada. Con ese hecho en mente, los excipientes típicos incluyen, pero sin limitarse a, agua, acetona, etanol, etilenglicol, propilenglicol, butano-1,3-diol, miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo, aceite mineral, y mezclas de los mismos para formar lociones, linimentos, cremas, emulsiones, geles o pomadas, que son no tóxicos y farmacéuticamente aceptables. También pueden añadirse agentes de humedad o humectantes a composiciones farmacéuticas y formas de dosificación si se desea. Ejemplos de dichos ingredientes adicionales son bien conocidos en la técnica. Véase, por ejemplo, *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18ª eds., Mack Publishing, Easton PA (1990).

Dependiendo del tejido específico a tratar, pueden usarse componentes adicionales antes de, junto con, o después del tratamiento con ingredientes activos de la invención. Por ejemplo, pueden usarse potenciadores de penetración para ayudar al suministro de los ingredientes activos al tejido. Los potenciadores de penetración adecuados incluyen, pero sin limitarse a: acetona; diversos alcoholes tales como etanol, oleilo, y tetrahidrofurilo; alquil sulfóxidos tales como dimetilsulfóxido; dimetil acetamida; dimetil formamida; polietilenglicol; pirrolidonas tales como polivinilpirrolidona; calidades Kollidon (Povidona, Polividona); urea; y diversos ésteres de azúcar solubles o insolubles en agua tales como Tween 80 (polisorbato 80) y Span 60 (monoestearato de sorbitán).

El pH de una composición farmacéutica o forma de dosificación, o del ejido al cual se aplica la composición farmacéutica o forma de dosificación, también puede ajustarse para mejorar el suministro de uno o más ingredientes activos. Asimismo, la polaridad de un vehículo disolvente, su fuerza iónica, o tonicidad pueden ajustarse para mejorar el suministro. También pueden añadirse compuestos tales como estearatos a composiciones farmacéuticas o formas de dosificación para alterar ventajosamente la hidrofiliidad o lipofiliidad de uno o más ingredientes activos para mejorar el suministro. A este respecto, los estearatos pueden servir como vehículo lipídico para la formulación, como agente emulsionante o tensioactivo, y como agente potenciador del suministro o potenciador de la penetración. Pueden usarse diferentes sales, hidratos o solvatos de los ingredientes activos para ajustar adicionalmente las propiedades de la composición resultante.

4.5.5 Formas de dosificación a la mucosa

Las formas de dosificación a la mucosa de la invención incluyen, pero sin limitarse a, soluciones oftálmicas, pulverizadores y aerosoles, u otras formas conocidas para los expertos en la técnica. Véase, por ejemplo, *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18ª eds., Mack Publishing, Easton PA (1990); e *Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms*, 4ª ed., Lea y Febiger, Philadelphia (1985). Las formas de dosificación adecuadas para tratar tejidos mucosos dentro de la cavidad oral pueden formularse como elixires bucales o como geles orales. En una realización, el aerosol comprende un vehículo. En otra realización, el aerosol está libre de vehículo.

El compuesto para el uso de la invención también puede administrarse directamente al pulmón por inhalación (véase por ejemplo, Tong et al., solicitud PCT, WO 97/39745; Clark et al, solicitud PCT, WO 99/47196. Para la administración por inhalación, el compuesto puede suministrarse convenientemente al pulmón por varios dispositivos diferentes. Por ejemplo, puede usarse un inhalador de dosis medida ("MDI") que utiliza cartuchos que contienen un propulsor

adecuado de baja ebullición, por ejemplo, diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, dióxido de carbono u otro gas adecuado para suministrar el compuesto directamente al pulmón. Los dispositivos MDI están disponibles de varios proveedores tales como 3M Corporation, Aventis, Boehringer Ingelheim, Forest Laboratories, Glaxo-Wellcome, Schering Plough y Vectura.

- 5 Como alternativa, puede usarse un dispositivo de inhalador de polvo seco (DPI) para administrar el compuesto al pulmón (véase, por ejemplo, Raleigh et al., Proc. Amer. Assoc. Cancer Research Annual Meeting, 1999, 40, 397). Los dispositivos DPI típicamente usan un mecanismo tal como una explosión de gas para crear una nube de polvo seco dentro de un recipiente, que después puede inhalarse por el paciente. Los dispositivos DPI también son bien conocidos en la técnica y pueden adquirirse de varios proveedores que incluyen, por ejemplo, Fisons, Glaxo-Wellcome, Inhale Therapeutic Systems, ML Laboratories, Qdose y Vectura. Una variación popular es el sistema DPI de dosis múltiple ("MDDPI"), que permite el suministro de más de una dosis terapéutica. Los dispositivos MDDPI están disponibles en empresas tales como AstraZeneca, GlaxoWellcome, IVAX, Schering Plough, SkyePharma y Vectura. Por ejemplo, pueden formularse cápsulas y cartuchos de gelatina para su uso en un inhalador o insuflador que contienen una mezcla en polvo del compuesto y una base en polvo adecuada tal como lactosa o almidón para estos sistemas.

Otro tipo de dispositivo que puede usarse para suministrar el compuesto al pulmón es un dispositivo de pulverización de líquidos suministrado, por ejemplo, por Aradigm Corporation. Los sistemas de pulverización de líquidos usan orificios de boquilla extremadamente pequeños para formar aerosoles de formulación líquidas de fármaco que después pueden inhalarse directamente en el pulmón.

- 20 En una realización preferida, se usa un dispositivo nebulizador para suministrar el compuesto al pulmón. Los nebulizadores crean aerosoles a partir de formulaciones líquidas de fármaco usando, por ejemplo, energía ultrasónica para formar partículas finas que pueden inhalarse fácilmente (véase, por ejemplo, Verschoyle et al., British J Cancer, 1999, 80, Supl. 2, 96). Ejemplos de nebulizadores incluyen dispositivos suministrados por Sheffield/Systemic Pulmonary Delivery Ltd. (véase, Armer et al., patente de Estados Unidos N° 5.954.047; van der Linden et al., patente de Estados Unidos N° 5.950.619; van der Linden et al., patente de Estados Unidos N° 5.970.974), Aventis y Batelle Pulmonary Therapeutics. El compuesto inhalado, suministrado por dispositivos nebulizadores, está actualmente en investigación como tratamiento para cáncer del tracto aerodigestivo (Engelke et al., Póster 342 en la American Association of Cancer Research, San Francisco, Calif., Abr. 1-5, 2000) y cáncer de pulmón (Dahl et al., Póster 524 en la American Association of Cancer Research, San Francisco, Calif., Abril 1-5, 2000).

- 30 En una realización particularmente preferida, se usa un dispositivo de aerosol electrohidrodinámico ("EHD") para suministrar el compuesto al pulmón. Los dispositivos de aerosol EHD usan energía eléctrica para formar aerosol de soluciones o suspensiones líquidas de fármaco (véase, por ejemplo, Noakes et al., patente de Estados Unidos N° 4.765.539; Coffee, patente de Estados Unidos N° 4.962.885; Coffee, solicitud PCT, WO 94/12285; Coffee, solicitud PCT, WO 94/14543; Coffee, solicitud PCT, WO 95/26234, Coffee, solicitud PCT, WO 95/26235, Coffee, solicitud PCT, WO 95/32807). Las propiedades electroquímicas de la formulación del compuesto pueden ser parámetros importantes a optimizar cuando se suministra este fármaco al pulmón con un dispositivo de aerosol EHD y dicha optimización la realizan de forma rutinaria los expertos en la técnica. Los dispositivos de aerosol EHD pueden suministrar de forma más eficaz fármacos al pulmón que las tecnologías existentes de suministro pulmonar. Otros métodos de suministro intra-pulmonar del compuesto serán conocidos para los expertos en la técnica y están dentro del alcance de la invención.

- Las formulaciones líquidas de fármaco adecuadas para su uso con nebulizadores y dispositivos de pulverización de líquidos y dispositivos de aerosol EHD típicamente incluirán el compuesto con un vehículo farmacéuticamente aceptable. Preferiblemente, el vehículo farmacéuticamente aceptable es un líquido tal como alcohol, agua, polietilenglicol o un perfluorocarbono. Opcionalmente, puede añadirse otro material para alterar las propiedades del aerosol de la solución o suspensión del compuesto. Preferiblemente, este material es líquido tal como un alcohol, glicol, poliglicol o un ácido graso. Otros métodos para formular soluciones líquidas de fármaco o suspensiones adecuadas para su uso en dispositivos de aerosol son conocidos para los expertos en la técnica (véanse, por ejemplo, Biesalski, las patentes de Estados Unidos N° 5.112.598; Biesalski, 5.556.611). El compuesto también puede formularse en composiciones rectales o vaginales tales como supositorios o enemas de retención, por ejemplo, que contienen bases convencionales de supositorio tales como manteca de cacao u otros glicéridos.

- Además de las formulaciones descritas previamente, el compuesto también puede formularse como una preparación de depósito. Dichas formulaciones de larga acción pueden administrarse por implante (por ejemplo subcutáneo o intramuscular) o por inyección intramuscular. Por tanto, por ejemplo, los compuestos pueden formularse con materiales poliméricos o hidrófobos adecuados (por ejemplo, como una emulsión en un aceite aceptable) o resinas de intercambio iónico, o como derivados escasamente solubles, por ejemplo, como una sal escasamente soluble.

- Como alternativa, pueden emplearse otros sistemas de suministro farmacéutico. Los liposomas y emulsiones son ejemplos bien conocidos de vehículos de suministro que pueden usarse para suministrar el compuesto. También pueden emplearse ciertos disolventes orgánicos tales como dimetilsulfóxido, aunque habitualmente a costa de una mayor toxicidad. El compuesto también puede suministrarse en un sistema de liberación controlada. En una realización, puede usarse una bomba (Sefton, CRC Crit. Ref Biomed Eng., 1987, 14, 201; Buchwald et al., Surgery,

1980, 88, 507; Saudek et al., N. Engl. J Med, 1989, 321, 574). En otra realización, pueden usarse materiales poliméricos (véase Medical Applications of Controlled Release, Langer y Wise (eds.), CRC Pres., Boca Raton, Fla. (1974); Controlled Drug Bioavailability, Drug Product Design and Performance, Smolen y Ball (eds.), Wiley, Nueva York (1984); Ranger y Peppas, J Macromol. Sci. Rev. Macromol. Chem., 1983, 23, 61; véase también Levy et al., Science 1985, 228,190; During et al., Ann. Neurol., 1989, 25, 351; Howard et al., 1989, J. Neurosurg. 71,105). En otra realización más, puede colocarse un sistema de liberación controlada en proximidad a la diana de los compuestos de la invención, por ejemplo, el pulmón, requiriendo de este modo solamente una fracción de la dosis sistémica (véase, por ejemplo, Goodson, en Medical Applications of Controlled Release, supra, vol. 2, pág. 115 (1984)). Puede usarse otro sistema de liberación controlada (véase por ejemplo Langer, Science, 1990, 249, 1527).

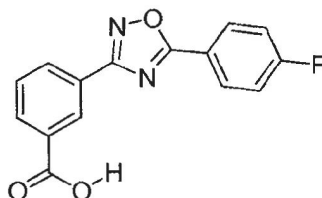
Los excipientes adecuados (por ejemplo, vehículos y diluyentes) y otros materiales que pueden usarse para proporcionar formas de dosificación a la mucosa abarcadas por esta invención son bien conocidos para los expertos en las técnicas farmacéuticas, y dependen del sitio particular o método en que se administrará una composición farmacéutica o forma de dosificación dada. Con ese hecho en mente, los excipientes típicos incluyen, pero sin limitarse a, agua, etanol, etilenglicol, propilenglicol, butano-1,3-diol, miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo, aceite mineral, y mezclas de los mismos, que son no tóxicos y farmacéuticamente aceptables. Ejemplos de dichos ingredientes adicionales son bien conocidos en la técnica. Véase, por ejemplo, *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18ª eds., Mack Publishing, Easton PA (1990).

El pH de una composición farmacéutica o forma de dosificación, o del tejido al cual se aplica la composición farmacéutica o forma de dosificación, también puede ajustarse para mejorar el suministro de uno o más ingredientes activos. Asimismo, la polaridad de un vehículo disolvente, su fuerza iónica, o tonicidad pueden ajustarse para mejorar el suministro. También pueden añadirse compuestos tales como estearatos a composiciones farmacéuticas o formas de dosificación para alterar ventajosamente la hidrofiliidad o lipofiliidad de uno o más ingredientes activos para mejorar el suministro. A este respecto, los estearatos pueden servir como vehículo lipídico para la formulación, como agente emulsionante o tensioactivo, y como agente potenciador del suministro o potenciador de la penetración. Pueden usarse diferentes sales, hidratos o solvatos de los ingredientes activos para ajustar adicionalmente las propiedades de la composición resultante.

5. Ejemplos

Los siguientes ejemplos emplean metodología que puede usarse para preparar el compuesto para el uso de la invención y todos los compuestos descritos en la presente memoria, con la condición de que se utilicen reactivos y sustratos apropiados, y se mantengan variaciones minoritarias de las condiciones descritas. Dichas variaciones las realizarían fácilmente los expertos en la técnica sin experimentación excesiva dada la siguiente descripción.

5.1 Ejemplo de referencia 1: preparación de ácido 3-[5-(4-fluoro-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-benzoico



Se suspendieron 40 g de resina de cloruro de 2-clorotritilo (Rapp polymere, Alemania), en dimetilformamida en polvo (200 ml) durante 10 min. y se drenó el disolvente. A la resina se añadió una solución de ácido 3-cianobenzoico (12,71 g, 96,4 mmol) en 300 ml de dimetilformamida y se agitó 4 h a temperatura ambiente. Los disolventes se drenaron y la resina se lavó con diclorometano (3 x 200 ml x 1 min), dimetilformamida (3 x 200 ml x 1 min), metanol (3 x 200 ml x 1 min), y diclorometano (3 x 200 ml x 1 min). La resina se secó al vacío durante 4 h. El producto deseado se analizó por escisión de una pequeña cantidad de la resina reaccionada con trietilsilano/ácido trifluoroacético/diclorometano (10/50/40). LC/MS (ESI) m/z 148 [M+H]⁺ y pureza del 97%.

La resina de tritilo 3-cianobenzoico en etanol (300 ml) se agitó durante 10 min. a temperatura ambiente, y después se drenó el disolvente. A una solución de clorhidrato de hidroxilamina (35,81 g, 516 mmol) en etanol (200 ml) se añadió diisopropiletilamina (89,3 ml, 516 mmol) y se agitó 5 min. a temperatura ambiente. A la resina se añadió la mezcla de reacción y se agitó 24 h a 40°C. Los disolventes se drenaron, y la resina se lavó con diclorometano (3 x 200 ml x 10 min), dimetilformamida (3 x 200 ml x 10 min), metanol (3 x 200 ml x 10 min), y diclorometano (3 x 200 ml x 10 min). La resina se secó al vacío durante 4 h. El producto deseado se analizó por escisión de una pequeña cantidad de la resina reaccionada con trietilsilano/ácido trifluoroacético/diclorometano (10/50/40). LC/MS (ESI) m/z 181 [M+H]⁺ y pureza del 90%.

A una suspensión de resina de hidroxiamidina (500 mg, 0,4 mmol) en diclorometano anhidro (3 ml) se añadió cloruro de 4-fluorobenzóilo (95 µl, 0,8 mmol) y diisopropiletilamina (138 µl, 0,8 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Los disolventes se drenaron, y la resina se lavó con diclorometano (3 x 10 ml x 10

min), dimetilformamida (3 x 10 ml x 10 min), metanol (3 x 10 ml x 10 min), y diclorometano (3 x 10 ml x 10 min). La resina se secó al vacío durante 4 h. El producto deseado se analizó por escisión de una pequeña cantidad de la resina reaccionada con trietilsilano/ácido trifluoroacético/diclorometano (10/50/40). LC/MS (ESI) m/z 303 [M+H]⁺ y pureza del 65%.

- 5 A una suspensión de resina acilada en diclorometano anhidro (1,5 ml) se añadió ácido trifluoroacético al 50% en diclorometano (1,5 ml). La mezcla de reacción se agitó 2 h a temperatura ambiente. La resina se retiró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en dimetilformamida al 10% en tolueno (4 ml) y después se agitó durante 2 h a 130°C. Los disolventes se retiraron y el producto deseado se purificó por LC/MS preparativa. LC/MS (ESI) m/z 285 [M+H]⁺ y pureza del 98%.
- 10 Los siguientes compuestos se preparan usando los procedimientos descritos anteriormente. Los compuestos se analizan por LC/MS usando ionización por electropulverización (ESI).

El compuesto para el uso de la invención representado en la Tabla 2 a continuación está marcado con el signo del asterisco, otros compuestos representados en la Tabla 2 a continuación son compuestos de referencia.

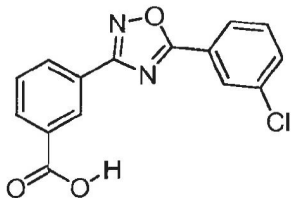
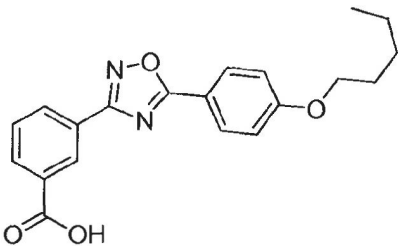
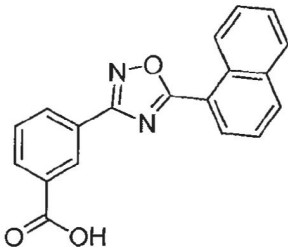
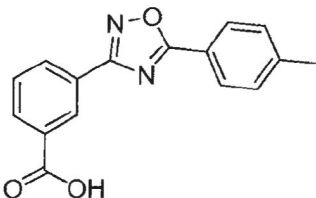
Tabla 2: Compuesto	Nombre del compuesto	[M + H] ⁺
	ácido 3-[5-(3-cloro-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-benzoico	301,7
	ácido 3-[5-(4-pentiloxi-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-benzoico	353,4
	ácido 3-(5-naftalen-1-il-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-benzoico	317,3
	ácido 3-(5-p-tolil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-benzoico	281,3

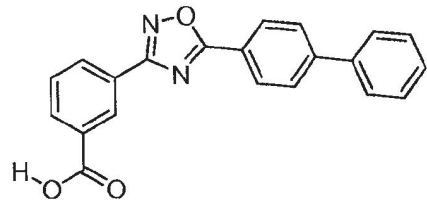
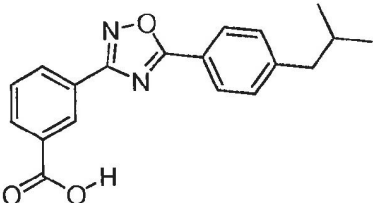
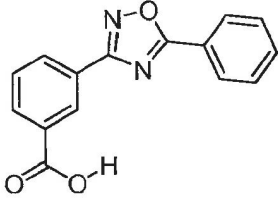
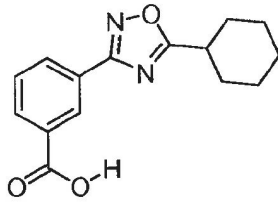
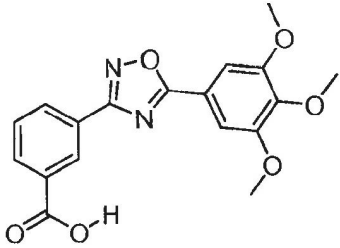
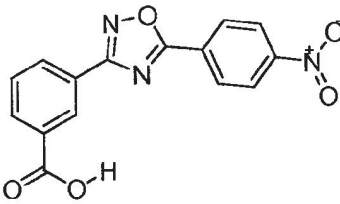
Tabla 2: Compuesto	Nombre del compuesto	[M + H] ⁺
	ácido 3-(5-bifenil-4-yl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-benzoico	343,3
	ácido 3-[5-(4-isobutil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-yl]-benzoico	323,4
	ácido 3-(5-fenil-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-benzoico	267,3
	ácido 3-(5-ciclohexil-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-benzoico	273,3
	ácido 3-[5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-yl]-benzoico	357,3
	ácido 3-[5-(4-nitro-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-yl]-benzoico	312,2

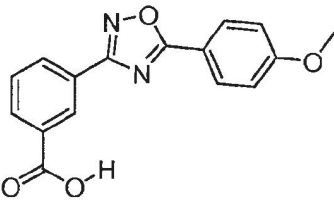
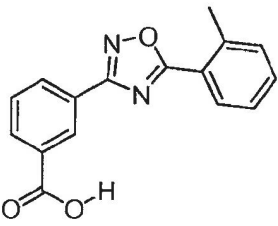
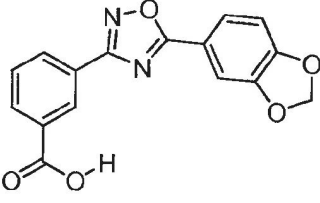
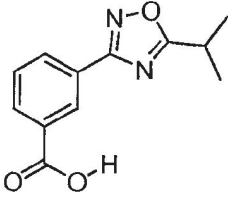
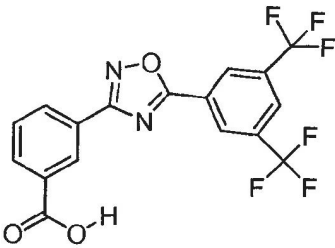
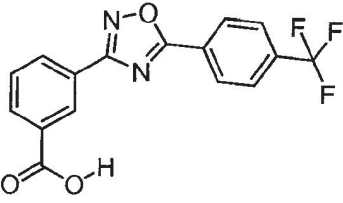
Tabla 2: Compuesto	Nombre del compuesto	[M + H] ⁺
	ácido 3-[5-(4-metoxi-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-benzoico	297,3
	ácido 3-[5-(o-tolil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-benzoico	281,3
	ácido 3-(5-benzo[1,3]dioxol-5-il-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-benzoico	311,3
	ácido 3-(5-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-benzoico	233,2
	ácido 3-[5-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-benzoico	403,2
	ácido 3-[5-(4-trifluorometil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-benzoico	335,2

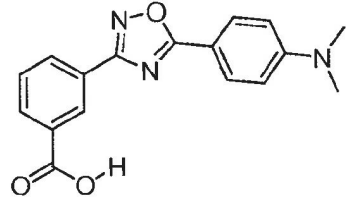
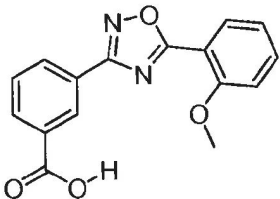
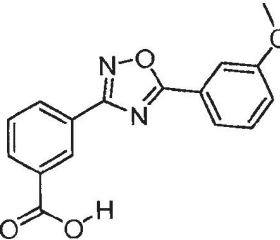
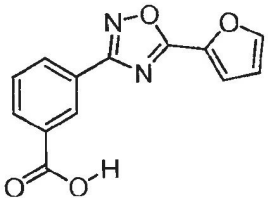
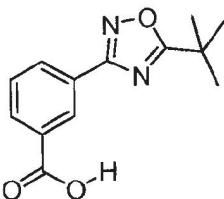
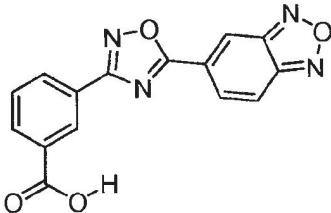
Tabla 2: Compuesto	Nombre del compuesto	[M + H] ⁺
	ácido 3-[5-(4-dimetilamino-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-benzoico	310,3
	ácido 3-[5-(2-metoxi-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-benzoico	297,3
	ácido 3-[5-(3-metoxi-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-benzoico	297,3
	ácido 3-(5-furan-2-il-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-benzoico	257,2
	ácido 3-(5-terc-butil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-benzoico	247,3
	ácido 3-(5-benzo[1,2,5]oxadiazol-5-il-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-benzoico	309,2

Tabla 2: Compuesto	Nombre del compuesto	[M + H] ⁺
	ácido 3-[5-(4-clorometil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-benzoico	315,7
	ácido 3-[5-(4-terc-butil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-benzoico	323,4
	ácido 3-(5-butil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-benzoico	247,3
	ácido 3-(5-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-benzoico	231,2
	ácido 3-(5-tiofen-2-il-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-benzoico	273,3
	ácido 3-(5-propenil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-benzoico	231,2

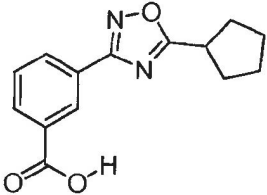
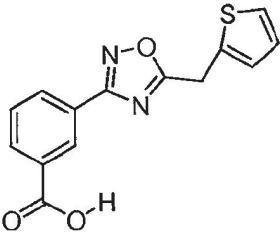
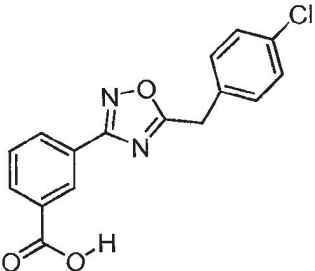
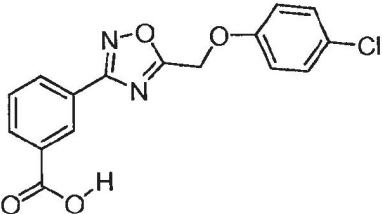
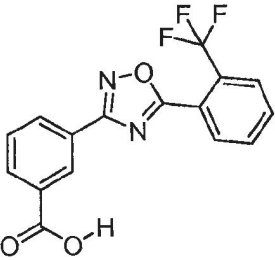
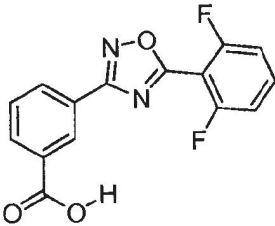
Tabla 2: Compuesto	Nombre del compuesto	[M + H] ⁺
	ácido 3-(5-ciclopentil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-benzoico	259,3
	ácido 3-(5-tiofen-2-ilmetil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-benzoico	287,3
	ácido 3-[5-(4-cloro-bencil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-benzoico	315,7
	ácido 3-[5-(4-cloro-fenoximetil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-benzoico	331,7
	ácido 3-[5-(2-trifluorometil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-benzoico	335,3
	ácido 3-[5-(2,6-difluoro-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-benzoico	303,2

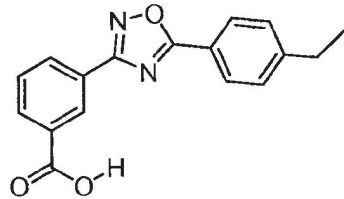
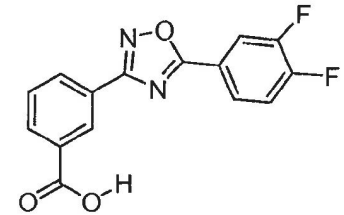
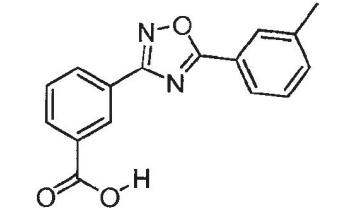
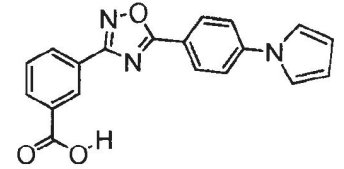
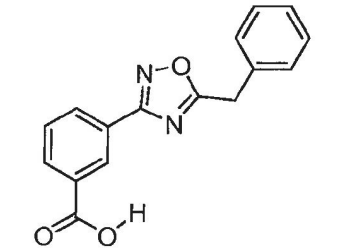
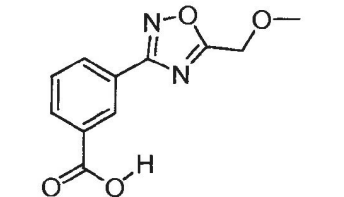
Tabla 2: Compuesto	Nombre del compuesto	[M + H] ⁺
	ácido 3-[5-(4-etil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-benzoico	296,3
	ácido 3-[5-(3,4-difluoro-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-benzoico	304,2
	ácido 3-(5-m-tolil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-benzoico	281,3
	ácido 3-[5-(4-pirrol-1-il-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-benzoico	332,0
	ácido 3-(5-bencil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-benzoico	281,3
	ácido 3-(5-metoximetil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-benzoico	235,2

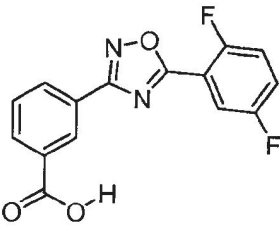
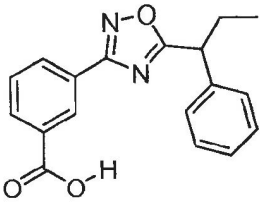
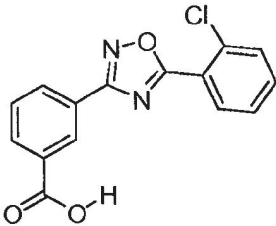
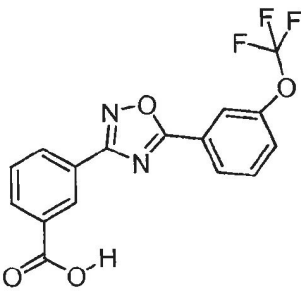
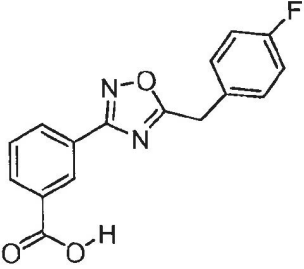
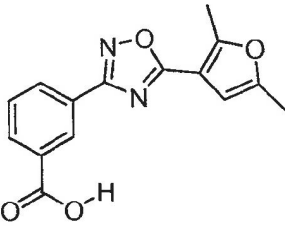
Tabla 2: Compuesto	Nombre del compuesto	[M + H] ⁺
	ácido 3-[5-(2,5-difluoro-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-benzoico	303,2
	ácido 3-[5-(1-fenil-propil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-benzoico	309,3
	ácido 3-[5-(2-cloro-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-benzoico	301,7
	ácido 3-[5-(3-trifluorometoxi-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-benzoico	351,2
	ácido 3-[5-(4-fluoro-bencil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-benzoico	299,3
	ácido 3-[5-(2,5-dimetil-furan-3-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-benzoico	285,3

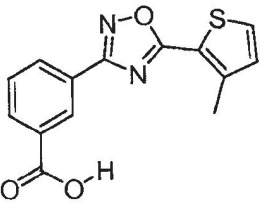
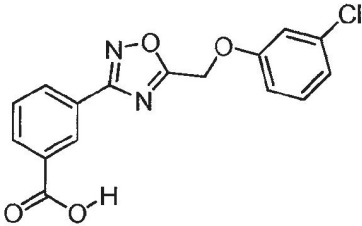
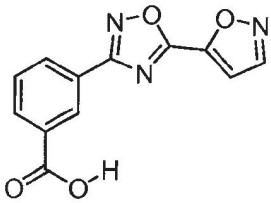
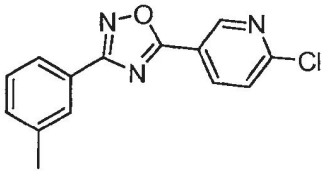
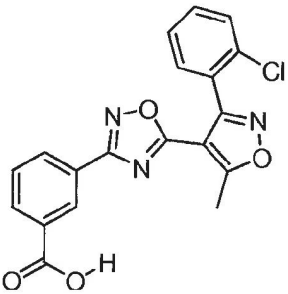
Tabla 2: Compuesto	Nombre del compuesto	[M + H] ⁺
	ácido 3-[5-(3-metil-tiofen-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-benzoico	287,3
	ácido 3-[5-(3-cloro-fenoximetil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-benzoico	331,7
	ácido 3-(5-isoxazol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-benzoico	258,2
	ácido 3-[5-(6-cloro-piridin-3-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-benzoico	302,7
	ácido 3-{5-[3-(2-cloro-fenil)-5-metil-isoxazol-4-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-benzoico	382,8

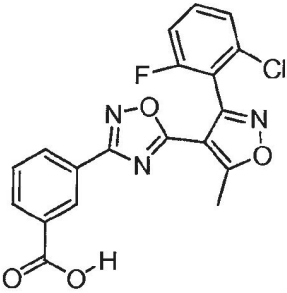
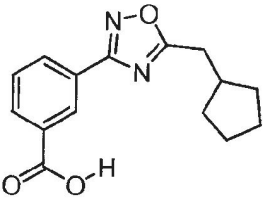
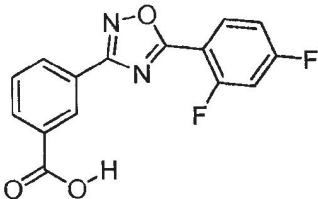
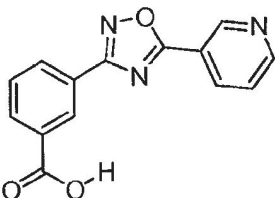
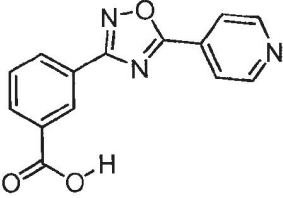
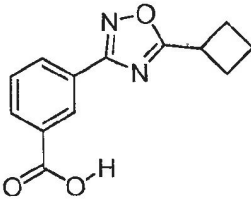
Tabla 2: Compuesto	Nombre del compuesto	[M + H] ⁺
	ácido 3-{5-[3-(2-cloro-6-fluoro-fenil)-5-metil-isoxazol-4-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}-benzoico	400,0
	ácido 3-(5-ciclopentilmetil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-benzoico	273,3
	ácido 3-(5-(2,4-difluoro-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-benzoico	303,2
	ácido 3-(5-piridin-3-il-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-benzoico	268,2
	ácido 3-(5-piridin-4-il-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-benzoico	268,2
	ácido 3-(5-ciclobutil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-benzoico	245,2

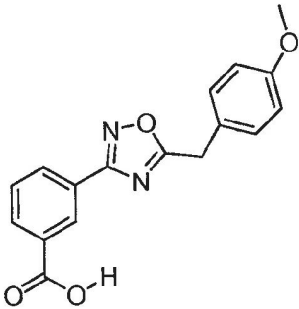
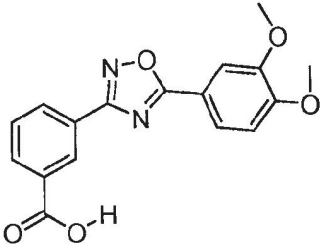
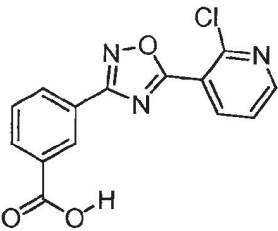
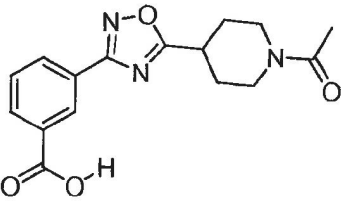
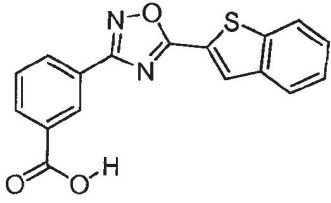
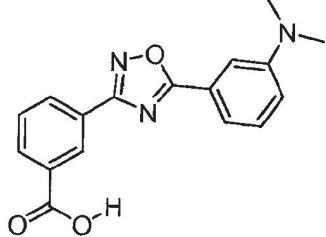
Tabla 2: Compuesto	Nombre del compuesto	[M + H] ⁺
	ácido 3-[5-(4-metoxi-bencil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-benzoico	311,3
	ácido 3-[5-(3,4-dimetoxi-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-benzoico	327,3
	ácido 3-[5-(2-cloro-piridin-3-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-benzoico	302,7
	ácido 3-[5-(1-acetil-piperidin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-benzoico	316,3
	ácido 3-[5-benzo[b]tiofen-2-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-benzoico	323,3
	ácido 3-[5-(3-dimetilamino-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-benzoico	310,3

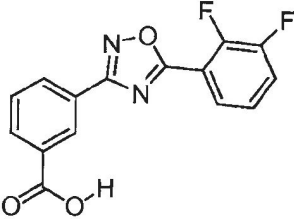
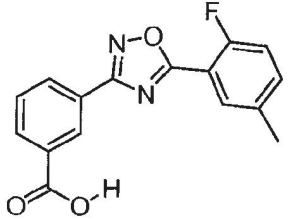
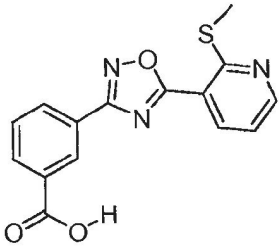
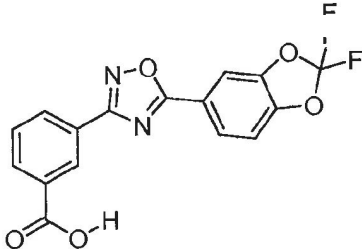
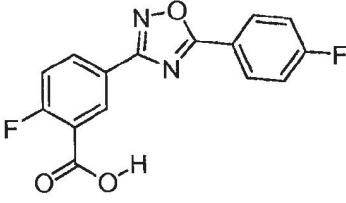
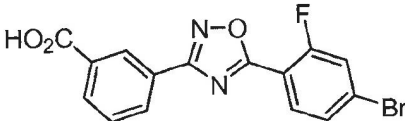
Tabla 2: Compuesto	Nombre del compuesto	[M + H] ⁺
	ácido 3-[5-(2,3-difluoro-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-benzoico	303,2
	ácido 3-[5-(2-fluoro-5-metil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-benzoico	299,3
	3-[5-(2-Metilsulfanil-piridin-3-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-benzoico	314,3
	ácido 3-[5-(2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-benzoico	347,2
	ácido 2-fluoro-5-[5-(4-fluoro-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-benzoico	303,2
	ácido 3-[5-(4-bromo-2-fluoro-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-benzoico	364,1

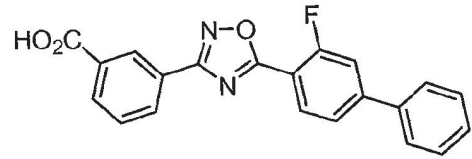
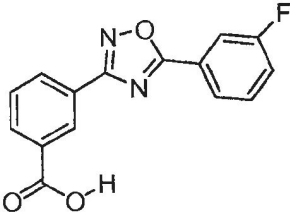
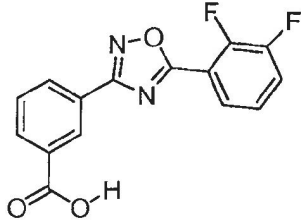
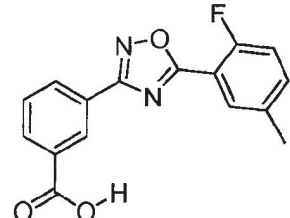
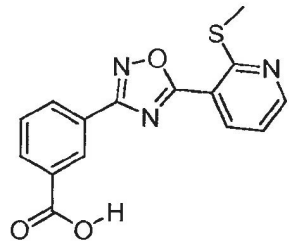
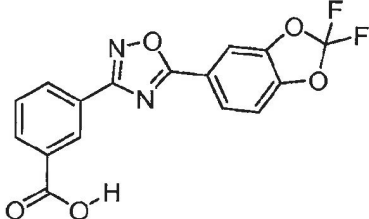
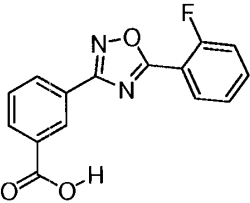
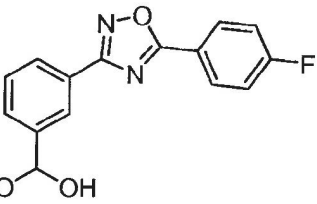
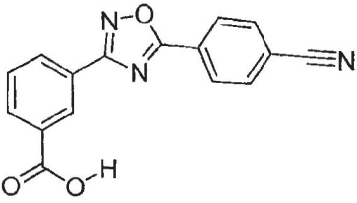
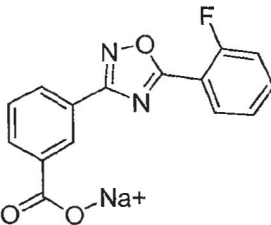
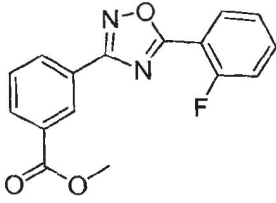
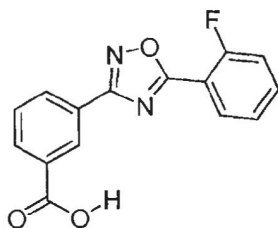
Tabla 2: Compuesto	Nombre del compuesto	[M + H] ⁺
	ácido 3-[5-(3-fluoro-bifenil-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-benzoico	361,3
	ácido 3-[5-(3-fluoro-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-benzoico	285,2
	ácido 3-[5-(2,3-difluoro-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-benzoico	303,2
	ácido 3-[5-(2-fluoro-5-metil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-benzoico	299,3
	ácido 3-[5-(2-metilsulfanil-piridin-3-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-benzoico	314,3
	ácido 3-[5-(2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-benzoico	347,2

Tabla 2: Compuesto	Nombre del compuesto	[M + H] ⁺
 *	ácido 3-[5-(2-fluoro-phenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-benzoico	285,1
	ácido 3-[5-(4-fluoro-phenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-benzoico	285,2
	ácido 3-[5-(4-ciano-phenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-benzoico	292,08
	sal sódica del ácido 3-[5-(2-fluoro-phenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-benzoico	306,04
	éster metílico del ácido 3-[5-(2-fluoro-phenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-benzoico	299,08

5.2 Ejemplo 2: preparación de ácido 3-[5-(2-fluoro-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-benzoico

- 5 A una solución de ácido 3-cianobenzoico (44,14 g, 300 mmol) en DMF (0,6 l) se añadió K_2CO_3 (62,19 g, 450 mmol) y después se agitó durante 30 min. a temperatura ambiente. A la suspensión se añadió yoduro de metilo (28 ml, 450 mmol) durante 20 min., y la mezcla de reacción se agitó adicionalmente 4 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió a 1,2 l de agua en hielo y se agitó durante 30 min., y el precipitado se retiró por filtración. La torta blanca se disolvió en metanol (70 ml), y después se volvió a precipitar en agua fría. El producto deseado se obtuvo en forma de un polvo blanco con rendimiento del 79% (38 g, pureza del 99% por LC/UV). 1H RMN ($CDCl_3$) δ 8,85 (2H), 8,28 (1H), 8,02 (1H), 4,17 (3H).
- 10 A una solución de éster metílico del ácido 3-cianobenzoico (50 g, 310 mmol) en etanol (500 ml) se añadió hidroxilamina acuosa al 50% (41 ml, 620 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a 100°C y los disolventes se retiraron a presión reducida. El residuo oleoso se disolvió en etanol/tolueno 20/80 (50 ml x 2) y después se concentró de nuevo. El éster deseado (61 g, rendimiento cuan.) se obtuvo en forma de un polvo blanco con pureza del 98% (LC/UV). 1H RMN ($CDCl_3$) δ 9,76 (1H), 8,24 (1H), 7,82 (2H), 7,51 (1H), 5,92 (2H), 3,82 (3H).
- 15 A una solución de éster metílico del ácido 3-(N-hidroxicarbamimidoil)-benzoico (60 g, 310 mmol) en THF anhidro (200 ml) se añadió diisopropiletilamina (75 ml, 434 mmol) a 5°C, y después a la mezcla se añadió cloruro de 2-fluorobenzoilo (48,1 ml, 403 mmol) durante 20 min. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. El precipitado se retiró por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo (400 ml) y después se calentó con agua (200 ml x 2). El disolvente se retiró a presión reducida y el producto deseado se cristalizó en acetato de etilo al 60% en hexano para producir el producto deseado (81 g, rendimiento del 83%) en forma de un sólido blanco. 1H RMN ($CDCl_3$) δ 8,18 (1H), 8,03 (2H), 7,48 (2H), 7,18 (2H), 5,61 (2H), 3,82 (3H).
- 20 Se calentaron 44 g de éster metílico del ácido 3-(N-2-fluorobenzoilcarbamimidoil)-benzoico en tolueno (500 ml) a reflujo durante 4 h a 130°C usando un aparato Dean-Stark. La mezcla de reacción se agitó a 5°C durante 18 h. El precipitado blanco se retiró por filtración y el filtrado se concentró, se cristalizó de nuevo en tolueno. El oxadiazol deseado (38 g, rendimiento del 92%) se obtuvo en forma de un sólido blanco con pureza del 99% (LC/UV). 1H RMN ($CDCl_3$) δ 8,91 (1H), 8,38 (1H), 8,15 (2H), 7,62 (2H), 7,35 (2H), 3,95 (3H).
- 25 A una solución de éster metílico del ácido 3-[5-(2-fluoro-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-benzoico (33 g, 111 mol) en THF (400 ml) se añadió NaOH acuoso 1,5 M (100 ml, 144 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 2 h a 100°C. El disolvente orgánico se retiró a presión reducida y la solución acuosa se agitó 2 h a 5°C. El precipitado blanco se retiró por filtración y el filtrado se concentró y precipitó de nuevo en agua. La torta blanca se lavó con agua fría y después se secó usando un liofilizador. La sal deseada (33 g, rendimiento del 96%) se obtuvo en forma de un polvo blanco con pureza del 98,6% (LC/UV).
- 30 A una solución de éster metílico del ácido 3-[5-(2-fluoro-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-benzoico (3,3 g, 11 mmol) en THF (40 ml) se añadió NaOH acuoso 1,5 M (10 ml, 14 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 2 h a 100°C. El disolvente orgánico se retiró y la solución acuosa se diluyó con agua (50 ml), y después se acidificó con HCl acuoso.
- 35 El precipitado blanco se retiró por filtración y la torta blanca se lavó con agua fría y después se secó usando un liofilizador. El ácido deseado (3,0 g, rendimiento del 96%) se obtuvo en forma de un polvo blanco con pureza del 98% (LC/UV). Punto de fusión 242°C; IR ν 3000 (C-H aromático), 1710 (C=O); 1H RMN (D_6 -DMSO) δ 8,31 (1H), 8,18 (2H), 8,08 (1H), 7,88 (2H), 7,51 (2H); ^{13}C RMN (D_6 -DMSO) δ 172,71, 167,38, 166,48, 161,25, 135,80, 132,24, 131,79, 131,79, 131,08, 130,91, 129,81, 127,76, 125,48, 117,38, 111,70; ^{19}F -RMN (D_6 -DMSO) δ 109,7.
- 40 Los siguientes compuestos se preparan usando los procedimientos descritos anteriormente.
- 45 El compuesto para el uso de la invención representado en la Tabla 3 a continuación está marcado con el signo del asterisco, otros compuestos representados en la Tabla 3 a continuación son compuestos de referencia.

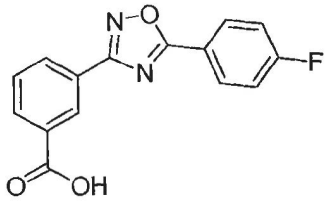
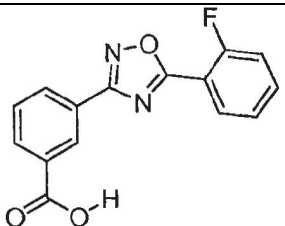
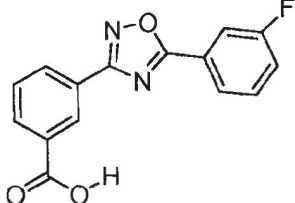
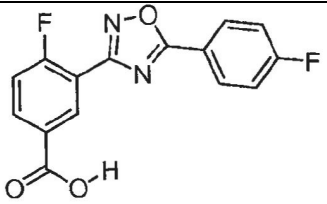
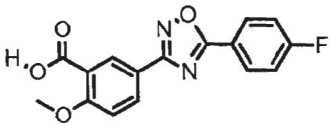
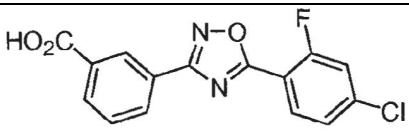
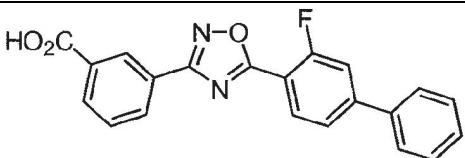
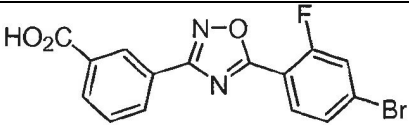
Tabla 3: Compuesto	Nombre del compuesto	[M + H] ⁺
	ácido 3-[5-(4-fluoro-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-benzoico	285,2
	ácido 3-[5-(2-fluoro-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-benzoico	285,1
	ácido 3-[5-(3-fluoro-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-benzoico	285,2
	ácido 4-fluoro-3-[5-(4-fluoro-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-benzoico	303,2
	ácido 5-[5-(4-fluoro-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2-metoxi-benzoico	315,3
	ácido 3-[5-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-benzoico	319,7
	ácido 3-[5-(3-fluoro-bifenil-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-benzoico	361,3
	ácido 3-[5-(4-bromo-2-fluoro-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-benzoico	364,1

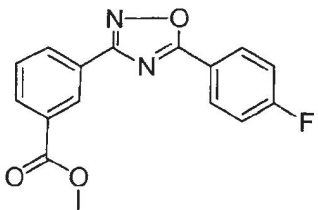
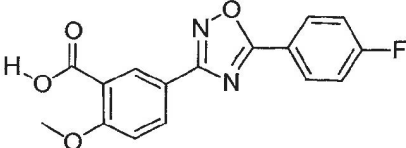
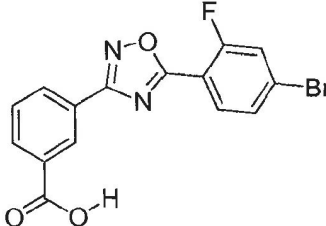
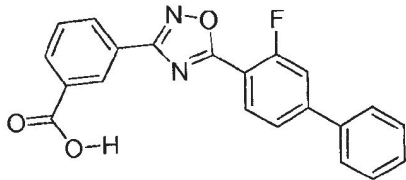
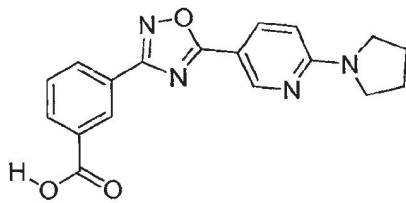
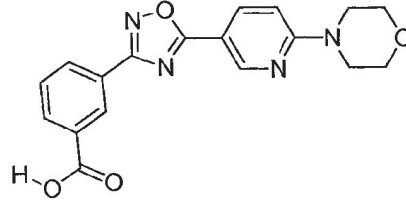
Tabla 3: Compuesto	Nombre del compuesto	[M + H] ⁺
	éster metílico del ácido 3-[5-(4-fluoro-fenil)-[1,2,4] oxadiazol-3-il]-benzoico	299,08
	ácido 5-[5-(4-fluoro-fenil)-[1,2,4] oxadiazol-3-il]-2-metoxi-benzoico	339,13
	ácido 3-[5-(4-bromo-2-fluoro-fenil)- [1,2,4]oxadiazol-3-il]-benzoico	365,05
	ácido 3-[5-(3-fluoro-bifenil-4-il)-[1,2,4] oxadiazol-3-il]-benzoico	361,16
	ácido 3-[5-(6-pirrolidin-1-il-piridin-3-il)- [1,2,4]oxadiazol-3-il]-benzoico	337,20
	ácido 3-(5-(6-morfolin-4-il-piridin-3-il)- [1,2,4]oxadiazol-3-il)-benzoico	353,18

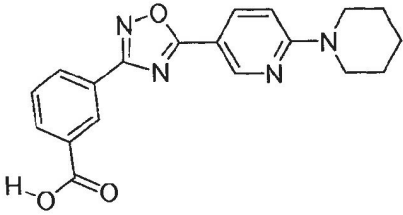
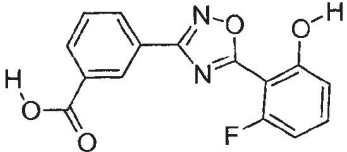
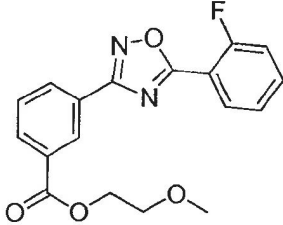
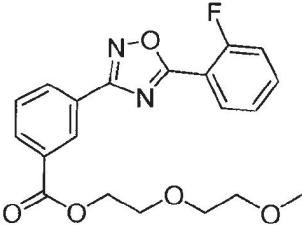
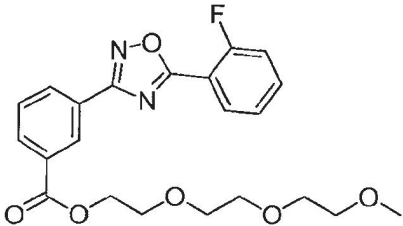
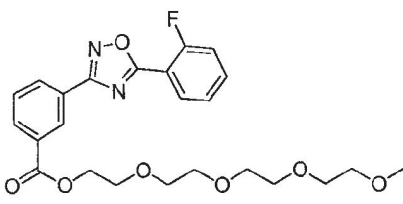
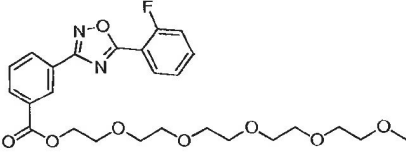
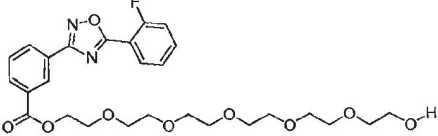
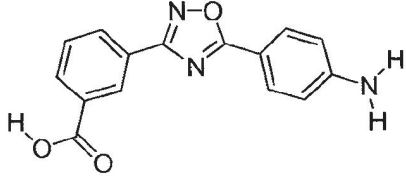
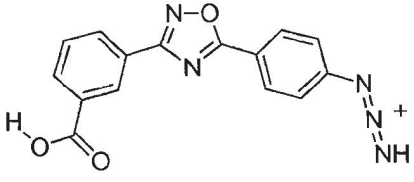
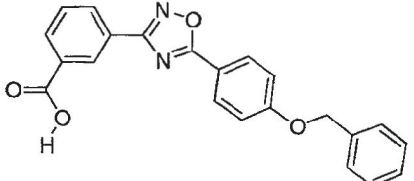
Tabla 3: Compuesto	Nombre del compuesto	[M + H] ⁺
	ácido 3-(5-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2'] bipiridinil-5'-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-benzoico	351,18
	ácido 3-[5-(2-fluoro-6-hidroxi-fenil)- [1,2,4]oxadiazol-3-il]-benzoico	301,18
	2-metoxi-etil éster del ácido 3-[5-(2-fluoro-fenil)-[1,2,4] oxadiazol-3-il]-benzoico	343,16
	2-(2-metoxi-etoxy)-etil éster del ácido 3-[5-(2-fluoro-fenil)-[1,2,4] oxadiazol-3-il]-benzoico	387,49
	2-[2-(2-metoxi-etoxy)-etoxy]-etil éster del ácido 3-[5-(2-fluoro-fenil)-[1,2,4] oxadiazol-3-il]-benzoico	431,31
	2-{2-[2-(2-metoxi-etoxy)-etoxy]- etoxy}-etil éster del ácido 3-[5-(2-Fluoro-fenil)-[1,2,4] oxadiazol-3-il]-benzoico	475,26

Tabla 3: Compuesto	Nombre del compuesto	[M + H] ⁺
	2-(2-{2-[2-(2-metoxi-etoxi)-etoxi]-etoxi}-etil éster del ácido 3-[5-(2-fluoro-fenil)-[1,2,4] oxadiazol-3-il]-benzoico	519,33
	2-[2-(2-{2-[2-(2-hidroxi-etoxi)-etoxi]-etoxi}-etoxi)-etoxi]-etil éster del ácido 3-[5-(2-fluoro-fenil)-[1,2,4] oxadiazol-3-il]-benzoico	549,35
	ácido 3-[5-(4-amino-fenil)-[1,2,4] oxadiazol-3-il]-benzoico	282,20
	ácido 3-[5-(4-azido-fenil)-[1,2,4] oxadiazol-3-il]-benzoico	309,20
	ácido 3-[5-(4-benciloxi-fenil)-[1,2,4] oxadiazol-3-il]-benzoico	373,16

5.3 Ejemplo de referencia 3: identificación y caracterización de compuestos que promueven la supresión sin sentido y/o modulan la terminación de la traducción

- Los ensayos descritos anteriormente en la sección 4.2 se usaron en dos exploraciones de alto rendimiento. Los compuestos se exploraron en los ensayos basado en células y bioquímico. Los compuestos se ensayaron, re-sintetizaron y ensayaron de nuevo para confirmar las estructuras químicas. La sal sódica del ácido 3-[2-(4-Isopropil-3-metil-fenoxi)-acetilamino] benzoico se caracterizó adicionalmente con el ensayo de supresión sin sentido de luciferasa *in vitro*. Para asegurar que la actividad de supresión sin sentido observada de los compuestos seleccionados no estaba limitada al sistema de ensayo de reticulocitos de conejo, se preparó extracto de células HeLa y se optimizó (Lie y Macdonald, 1999, *Development* 126(22):4989-4996 y Lie y Macdonald, 2000, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 270(2):473-481).

5.4 Ejemplo de referencia 4: caracterización de compuestos que aumentan la supresión sin sentido y producen proteína funcional

Se demostró previamente que compuestos descritos en la presente memoria aumentan el nivel de supresión sin

sentido en el ensayo bioquímico de tres a cuatro veces sobre los extractos sin tratar. Para determinar si los compuestos también funcionan *in vivo*, se trató una línea celular estable que albergaba el gen de luciferasa que contenía UGA sin sentido con compuestos seleccionados. Las células se cultivaron en medio convencional suplementado con penicilina-estreptomicina (P/S) al 1% y suero bovino fetal (FBS) al 10% hasta una confluencia del 70% y se dividieron 1:1 el día antes del tratamiento. En el siguiente día, las células se trataron con tripsina y se añadieron 40.000 células a cada pocillo de una placa de cultivo tisular de 96 pocillos. Se prepararon diluciones en serie de cada compuesto para generar una curva de respuesta a dosis de seis puntos que abarca 2 log (30 μ M a 0,3 μ M). La concentración final del disolvente DMSO permaneció constante al 1% en cada pocillo. Las células tratadas con DMSO al 1% sirvieron como patrón de fondo, y las células tratadas con gentamicina sirvieron como control positivo.

5.5 Ejemplo de referencia 5: la sal sódica del ácido 3-[2-(4-Isopropil-3-metil-fenoxi)-acetilamino] benzoico altera la accesibilidad de los agentes modificadores químicos a nucleótidos específicos en el ARNr 28S

Estudios previos han demostrado que la gentamicina y otros miembros de la familia de aminoglucósidos que disminuyen la fidelidad de la traducción se unen al sitio A del ARNr 16S. Mediante huella genética química, entrecruzamiento UV y RMN, se ha demostrado que la gentamicina se une al sitio A (compuesto por los nucleótidos 1400-1410 y 1490-1500, numeración de *E. coli*) del ARNr en los nucleótidos 1406, 1407, 1494, y 1496 (Moazed y Noller, 1987, *Nature* 327(6121):389-394; Woodcock et al., 1991, *EMBO J.* 10(10):3099-3103; y Schroeder et al., 2000, *EMBO J.* 19:1-9).

Se incubaron ribosomas preparados a partir de células HeLa con las moléculas pequeñas (a una concentración de 100 μ M), seguido por tratamiento con agentes modificadores químicos (dimetil sulfato [DMS] y ketoxal [KE]). Después de la modificación química, el ARNr se extrajo con fenol-cloroformo, se precipitó en etanol, se analizó en reacciones de extensión de cebador usando oligonucleótidos marcados en el extremo que hibridan con diferentes regiones de los tres ARNr y se resolvieron en geles de poliácridamida al 6%. Las sondas usadas para la extensión de cebador cubren los ARNr completos 18S (7 cebadores oligonucleotídicos), 28S (24 cebadores oligonucleotídicos), y 5S (un cebador). Los controles en estos experimentos incluyen DMSO (un control para cambios en la accesibilidad del ARNr inducida por DMSO), paromomicina (un marcador para la unión de ARNr 18S), y anisomicina (un marcador para la unión de ARNr 28S).

Los resultados de estos experimentos de huella genética indicaron que la sal sódica del ácido 3-[2-(4-Isopropil-3-metil-fenoxi)-acetilamino] benzoico altera la accesibilidad de los agentes modificadores químicos a nucleótidos específicos en el ARNr 28S. Más específicamente, las regiones protegidas por la sal sódica del ácido 3-[2-(4-Isopropil-3-metil-fenoxi)-acetilamino] benzoico incluyen: (1) una región conservada en las cercanías del centro peptidil transferasa (dominio V) implicado en la formación de enlaces peptídicos y (2) una región conservada en el dominio II que puede interactuar con el centro peptidil transferasa en base a la unión de vernamicinina B a estas dos áreas.

5.6 Ejemplo de referencia 6: lectura de codones de terminación prematura en modelos de enfermedad basados en células

Para abordar los efectos de los compuestos supresores sin sentido en ARNm alterados en enfermedades hereditarias específicas, se trató una línea celular epitelial bronquial que alberga un codón sin sentido en el aminoácido 1282 (W1282X) con sal sódica del ácido 3-[2-(4-Isopropil-3-metil-fenoxi)-acetilamino] benzoico (20 μ M) y se controló la función CFTR como un canal de cloruro activado por AMPc usando el ensayo SPQ (Yang et al., 1993, *Hum Mol Genet.* 2(8):1253-1261 y Howard et al., 1996, *NatMed.* 2(4):467-469). Estos experimentos demostraron que el tratamiento con AMPc de estas células provocó un aumento en la fluorescencia SPQ, coherente con la estimulación del flujo saliente de haluro mediado por CFTR. No se observó aumento en la fluorescencia cuando las células no se trataban con compuesto o si las células no se estimulaban con AMPc. Estos resultados indican que el CFTR de longitud completa expresado a partir de este alelo que contiene una mutación sin sentido después de tratamiento con compuesto también funciona como canal de aniones estimulado por AMPc, demostrando de este modo que las líneas celulares de fibrosis quística aumentan la actividad del canal de cloruro cuando se tratan con sal sódica del ácido 3-[2-(4-Isopropil-3-metil-fenoxi)-acetilamino] benzoico.

5.7 Ejemplo de referencia 7: las células primarias del ratón mdx que contienen mutación sin sentido expresan proteína distrofina de longitud completa cuando se tratan con sal sódica del ácido 3-[2-(4-Isopropil-3-metil-fenoxi)-acetilamino]benzoico

La mutación del ratón mdx con terminación prematura del polipéptido de distrofina de 427 kDa ha demostrado ser una transición C a T en la posición 3185 en el exón 23 (Sicinski et al, 1989, *Science.* 244(4912):1578-1580). Se prepararon cultivos de músculo esquelético primario de ratón derivados de ratones mdx de 1 día de edad como se ha descrito previamente (Barton-Davis et al., 1999, *J Clin Invest.* 104(4):375-381). Las células se cultivaron durante 10 días en presencia de sal sódica del ácido 3-[2-(4-Isopropil-3-metil-fenoxi)-acetilamino] benzoico (20 μ M). El medio de cultivo se reemplazó cada cuatro días y se detectó la presencia de distrofina en cultivos de mioblastos por inmunotinción como se ha descrito previamente (Barton-Davis et al., 1999, *J Clin Invest.* 104(4):375-381). Se usó un anticuerpo monoclonal primario contra el extremo C-terminal de la proteína distrofina (F19A12) sin diluir y se usó anticuerpo anti-IgG de ratón conjugado con rodamina como anticuerpo secundario. El anticuerpo F19A12 detectará la proteína de longitud

completa producida por supresión del codón sin sentido. La tinción se observó usando un microscopio Leica DMR, cámara digital, y software de imágenes asociado en la Universidad de Pensilvania.

5.8 Ejemplo de referencia 8: lectura de codones de terminación prematura en el ratón mdx

Como se ha descrito previamente (Barton-Davis et al., 1999, *J Clin Invest.* 104(4):375-381), se suministró el compuesto por bombas osmóticas Alzet implantadas bajo la piel de ratones anestesiados. Se administraron dos dosis de sal sódica del ácido 3-[2-(4-Isopropil-3-metil-fenoxi)-acetilamino] benzoico. La gentamicina sirvió como control positivo y bombas cargadas solamente con disolvente sirvieron como control negativo. Las bombas se cargaron con compuesto apropiado de modo que las dosis calculadas a las cuales se expuso el tejido fueran 10 μ M y 20 μ M. La concentración de gentamicina se calculó para conseguir una exposición tisular de aproximadamente 200 μ M. En el experimento inicial, los ratones se trataron durante 14 días, después de lo cual se anestesió a los animales con ketamina y se exanguinaron. Después se escindió el músculo tibial anterior (TA) de los animales experimentales, se congeló, y se usó para análisis de inmunofluorescencia de incorporación de distrofina en el músculo estriado. La presencia de distrofina en músculos TA se detectó por inmunotinción, como se ha descrito previamente (Barton-Davis et al., 1999, *J Clin Invest.* 104(4):375-381).

5.9 Ejemplo 9: cápsula de dosificación de 200 mg

La Tabla 3 ilustra una formulación de lote y una formulación monodosis para una unidad de dosis individual de 200 mg, es decir, aproximadamente un 40% en peso.

Tabla 3. Formulación para cápsula de 200 mg.

Material	Porcentaje en peso	Cantidad (mg/comprimido)	Cantidad (kg/lote)
Compuesto para el uso de la invención	40,0%	200 mg	16,80 kg
Almidón de maíz pre-gelatinizado, NF5	9,5%	297,5 mg	24,99 kg
Estearato de magnesio	0,5%	2,5 mg	0,21 kg
Total	100,0%	500 mg	42,00 kg

Los componentes de almidón de maíz pre-gelatinizado (SPRESS B-820) y el compuesto de la invención se pasan a través de un tamiz de 710 μ m y después se cargan en una mezcladora de difusión con un inserto deflector y se mezclan durante 15 minutos. El estearato de magnesio se pasa a través de un tamiz de 210 μ m y se añade a la mezcladora de difusión. La mezcla después se encapsula en una cápsula de tamaño n°0, 500 mg por cápsula (tamaño de lote de 8400 cápsulas) usando una máquina de llenado de cápsulas de tipo Dosator.

5.10 Ejemplo 10: forma de dosificación oral de 100 mg

La Tabla 4 ilustra una formulación de lote y una formulación monodosis individual que contiene 100 mg del compuesto para el uso de la invención.

Tabla 4. Formulación para comprimido de 100 mg

Material	Porcentaje en peso	Cantidad (mg/comprimido)	Cantidad (kg/lote)
Compuesto para el uso de la invención	40%	100,00	20,00
Celulosa microcristalina, NF	53,5%	133,75	26,75
Tensioactivo Pluronic F-68	4,0%	10,00	2,00
Croscarmelosa sódica tipo A, NF	2,0%	5,00	1,00
Estearato de magnesio, NF	0,5%	1,25	0,25
Total	100,0%	250,00 mg	50,00 kg

Los componentes de celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, y compuesto para el uso de la invención se pasan a través de un tamiz de malla n°30 (de aproximadamente 430 μ a aproximadamente 655 μ). El tensioactivo Pluronic F-68® (fabricado por JRH Biosciences, Inc. de Lenexa, KS) se pasa a través de un tamiz de malla n°20 (de

aproximadamente 457 μ a aproximadamente 1041 μ). El tensioactivo Pluronic F-68® y los 0,5 kg de croscarmelosa sódica se cargan en una mezcladora de volteo en uve de 16 qt y se mezclan durante aproximadamente 5 minutos. La mezcla después se transfiere a una mezcladora de volteo en uve de 3 pies cúbicos donde se añade la celulosa microcristalina y se mezcla durante aproximadamente 5 minutos. El compuesto se añade y se mezcla durante 25 minutos adicionales. Esta pre-mezcla se pasa a través de un compactador de rodillo con un molino de martillo fijado a la descarga del compactador de rodillo y se lleva de vuelta a la mezcladora de tambor. La croscarmelosa sódica restante y el estearato de magnesio se añaden a la mezcladora de tambor y se mezclan durante aproximadamente 3 minutos. La mezcla final se comprime en una prensa rotatoria de comprimidos con 250 mg por comprimido (tamaño de lote de 200.000 comprimidos).

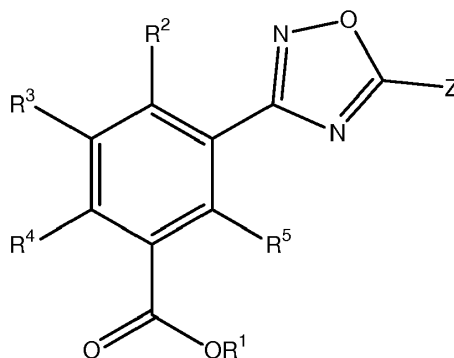
5.11 Ejemplo 11: forma de dosificación en aerosol

Se prepara un concentrado combinando el compuesto para el uso de la invención, y una porción de 12,6 kg del tricloromonofluorometano en un recipiente de acero inoxidable sellado equipado con una mezcladora de alta cizalla. La mezcla se realiza durante aproximadamente 20 minutos. La suspensión a granel entonces se prepara en el recipiente sellado combinando el concentrado con el equilibrio de los propulsores en un tanque de producto a granel que tiene la temperatura controlada de 21°C a 27°C y la presión controlada de 2,8 a 4,0 bares. Recipientes de aerosol de 17 ml que tienen una válvula contadora que está diseñada para proporcionar 100 inhalaciones de la composición para el uso de la invención. Cada recipiente se proporciona con lo siguiente:

compuesto de la invención	0,0141 g
tricloromonofluorometano	1,6939 g
diclorodifluorometano	3,7028 g
diclorotetrafluoroetano	1,5766 g
total	7,0000 g

En la presente memoria también se describen los siguientes puntos:

1. Un compuesto de fórmula:



en donde:

Z es arilo sustituido o sin sustituir, heteroarilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, alquilo sustituido o sin sustituir, alquenilo sustituido o sin sustituir, heterociclo sustituido o sin sustituir, arilalquilo sustituido o sin sustituir;

R¹ es hidrógeno, alquilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, heterocicloalquilo sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, heteroarilo sustituido o sin sustituir, $-(CH_2CH_2)_nOR^6$ o cualquier grupo biohidrolizable;

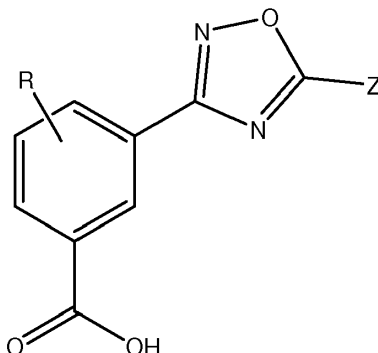
R², R³, R⁴, R⁵ y R⁶ son independientemente hidrógeno, alquilo sustituido o sin sustituir, alquenilo sustituido o sin sustituir, alquinilo sustituido o sin sustituir; cicloalquilo sustituido o sin sustituir, heterocicloalquilo sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, heteroarilo sustituido o sin sustituir, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, halógeno, CF₃, OCF₃, OCHF₂, CN, COOH, COOR⁷, SO₂R⁷, NO₂, NH₂ o N(R⁷)₂;

cada aparición de R⁷ es independientemente hidrógeno, alquilo sustituido o sin sustituir, alquenilo sustituido o sin sustituir, alquinilo sustituido o sin sustituir; cicloalquilo sustituido o sin sustituir, heterocicloalquilo sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, heteroarilo sustituido o sin sustituir, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, halógeno o CF₃;

n es un número entero de 1 a 7;

a condición de que cuando R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ sean cada uno hidrógeno, Z no es metilo, 2-carboxietilo, 3-(4-piridinilo)propilo, o 2-(4-piperidinil)etilo.

2. El compuesto del punto 1 que tiene la fórmula II:



- 5 o sales, hidratos, clatratos o estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos en donde Z es arilo sustituido o sin sustituir, heteroarilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, alquilo sustituido o sin sustituir, alquenilo sustituido o sin sustituir, heterociclo sustituido o sin sustituir, arilalquilo sustituido o sin sustituir; y R es hidrógeno o halógeno.

3. El compuesto del punto 1 en donde R¹ es un éster biohidrolizable.

- 10 4. El compuesto de los puntos 1 o 2 en donde Z es p-tolilo; (4-clorometil-fenilo); (2-cloro-piridil-3-ilo); (2-fluoro-fenilo); (3,4-difluoro-fenilo); (4-metoxi-fenilo); benzo[1,3]dioxolilo; (4-etil-fenilo); o-tolilo; (2-cloro-fenilo); (3-metil-tiofen-2-ilo); benzo[b]tiofen-2-ilo; (3-fluoro-fenilo); (4-terc-butil-fenilo); (2-metoxi-fenilo); (2-difluoro-fenilo); tiofen-2-ilo; (2,4-difluoro-fenilo); (3-cloro-fenilo); m-tolilo; (4-trifluorometil-fenilo); (4-fluoro-fenilo); (3-metoxi-fenilo); fenilo; (2,6-difluoro-fenilo); (2-dimetil-furan-3-ilo); (4-pirrol-1-il-fenilo); (3-dimetilamino-fenilo); bifenil-4-ilo; (4-dimetilamino-fenilo); benzo[1,2,5]oxadiazol-ilo; m-tolilo; (2-trifluorometil-fenilo); (6-cloro-piridin-3-ilo); (3-bis-trifluorometil-fenilo); furan-2-ilo; (4-nitro-fenilo); (3,4-dimetoxi-fenilo); (3-trifluorometoxi-fenilo); naftalen-1-ilo; ciclohexilo; piridin-3-ilo; piridin-4-ilo; ciclopentilo; ciclopropilo; (4-pentiloxi-fenilo); (3,4-trimetoxi-fenilo); (4-isobutil-fenilo); ciclobutilo; (1-acetil-piperidin-4-ilo); isoxazolilo; [(2-cloro-6-fluoro-fenil)-metil-isoxazol-4-ilo] o [(2-cloro-fenil)-metil-isoxazol-4-ilo].

- 20 5. Un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:

ácido 3-(5-p-tolil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-benzoico;

ácido 3-[5-(4-clorometil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-benzoico;

ácido 3-[5-(2-cloro-piridin-3-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-benzoico;

ácido 3-[5-(2-fluoro-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-benzoico;

- 25 ácido 3-[5-(3,4-difluoro-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-benzoico;

ácido 3-[5-(4-metoxi-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-benzoico;

ácido 3-(5-benzo[1,3]dioxol-5-il-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-benzoico;

ácido 3-[5-(4-etil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-benzoico;

ácido 3-(5-o-tolil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-benzoico;

- 30 ácido 3-[5-(2-cloro-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-benzoico;

ácido 3-[5-(3-metil-tiofen-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-benzoico;

ácido 3-(5-benzo[b]tiofen-2-il-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-benzoico;

ácido 3-[5-(3-fluoro-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-benzoico;

ácido 3-[5-(4-terc-butil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-benzoico;

- 35 ácido 3-[5-(2-metoxi-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-benzoico;

ácido 3-[5-(2,5-difluoro-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-benzoico;

- ácido 3-(5-tiofen-2-il-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-benzoico;
- ácido 3-[5-(2,4-difluoro-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-benzoico;
- ácido 3-[5-(3-cloro-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-benzoico;
- ácido 3-(5-m-tolil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-benzoico;
- 5 ácido 3-[5-(4-trifluorometil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-benzoico;
- ácido 3-[5-(4-fluoro-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-benzoico;
- ácido 3-[5-(3-metoxi-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-benzoico;
- ácido 3-(5-fenil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-benzoico;
- ácido 3-[5-(2,6-difluoro-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-benzoico;
- 10 ácido 3-[5-(2,5-dimetil-furan-3-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-benzoico;
- ácido 3-[5-(4-pirrol-1-il-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-benzoico;
- ácido 3-[5-(3-dimetilamino-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-benzoico;
- ácido 3-(5-bifenil-4-il-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-benzoico;
- ácido 3-[5-(4-dimetilamino-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-benzoico;
- 15 ácido 3-(5-benzo[1,2,5]oxadiazol-5-il-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-benzoico;
- ácido 3-(5-m-tolil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-benzoico;
- ácido 3-[5-(2-trifluorometil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-benzoico;
- ácido 3-[5-(6-cloro-piridin-3-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-benzoico;
- ácido 3-[5-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-benzoico;
- 20 ácido 3-(5-furan-2-il-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-benzoico;
- ácido 3-[5-(4-nitro-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-benzoico;
- ácido 3-[5-(3,4-dimetoxi-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-benzoico;
- ácido 3-[5-(3-trifluorometoxi-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-benzoico;
- ácido 3-(5-naftalen-1-il-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-benzoico;
- 25 ácido 3-(5-ciclohexil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-benzoico;
- ácido 3-(5-piridin-3-il-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-benzoico;
- ácido 3-(5-piridin-4-il-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-benzoico;
- ácido 3-(5-ciclopentil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-benzoico;
- ácido 3-(5-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-benzoico;
- 30 ácido 3-[5-(4-pentiloxi-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-benzoico;
- ácido 3-[5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-benzoico;
- ácido 3-[5-(4-isobutil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-benzoico;
- ácido 3-(5-ciclobutil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-benzoico;
- ácido 3-[5-(1-acetil-piperidin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-benzoico;
- 35 ácido 3-(5-isoxazol-5-il-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-benzoico;
- ácido 3-[5-[3-(2-cloro-6-fluoro-fenil)-5-metil-isoxazol-4-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-benzoico;
- ácido 3-(5-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-benzoico;

- ácido 3-(5-terc-butil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-benzoico;
- ácido 3-(5-butil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-benzoico;
- ácido 3-(5-propenil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-benzoico;
- ácido 3-[5-(4-cloro-bencil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-benzoico;
- 5 ácido 3-[5-(4-cloro-fenoximetil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-benzoico;
- ácido 3-(5-bencil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-benzoico;
- ácido 3-(5-metoximetil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-benzoico;
- ácido 3-[5-(1-fenil-propil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-benzoico;
- ácido 3-[5-(4-fluoro-bencil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-benzoico;
- 10 ácido 3-[5-(3-cloro-fenoximetil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-benzoico;
- ácido 3-[5-(6-cloro-piridin-3-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-benzoico;
- ácido 3-(5-ciclopentilmetil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-benzoico;
- ácido 3-[5-(4-metoxi-bencil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-benzoico;
- ácido 3-[5-(2,3-difluoro-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-benzoico;
- 15 ácido 3-[5-(2-fluoro-5-metil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-benzoico;
- ácido 3-[5-(2-metilsulfanil-piridin-3-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-benzoico;
- ácido 3-[5-(2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-benzoico;
- ácido 4-fluoro-3-[5-(4-fluoro-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-benzoico;
- ácido 2-fluoro-5-[5-(4-fluoro-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-benzoico;
- 20 ácido 3-[5-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-benzoico;
- ácido 3-[5-(4-bromo-2-fluoro-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-benzoico;
- ácido 3-[5-(3-fluoro-bifenil-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-benzoico;
- ácido 3-[5-[3-(2-cloro-fenil)-5-metil-isoxazol-4-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-benzoico;
- sal sódica del ácido 3-[5-(2-fluoro-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-benzoico;
- 25 éster metílico del ácido 3-[5-(4-fluoro-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-benzoico;
- ácido 5-[5-(4-fluoro-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2-metoxi-benzoico;
- ácido 3-[5-(3-fluoro-bifenil-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-benzoico;
- ácido 3-[5-(6-pirrolidin-1-il-piridin-3-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-benzoico;
- ácido 3-[5-(6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-benzoico;
- 30 ácido 3-[5-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-5'-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-benzoico;
- ácido 3-[5-(2-fluoro-6-hidroxi-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-benzoico;
- éster metílico del ácido 3-[5-(2-fluoro-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-benzoico;
- éster 2-metoxi-etílico del ácido 3-[5-(2-fluoro-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-benzoico;
- éster 2-(2-metoxi-etoxi)-etílico del ácido 3-[5-(2-fluoro-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-benzoico;
- 35 éster 2-[2-(2-metoxi-etoxi)-etoxi]-etílico del ácido 3-[5-(2-fluoro-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-benzoico;
- éster 2-{2-[2-(2-metoxi-etoxi)-etoxi]-etoxi}-etílico del ácido 3-[5-(2-fluoro-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-benzoico;
- éster 2-(2-[2-(2-metoxi-etoxi)-etoxi]-etoxi)-etílico del ácido 3-[5-(2-fluoro-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-benzoico;

éster 2-[2-(2-[2-(2-(2-hidroxi-etoxi)-etoxi)-etoxi]-etoxi)-etoxi]-etílico del ácido 3-[5-(2-fluoro-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-benzoico;

ácido 3-[5-(4-amino-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-benzoico;

ácido 3-[5-(4-azido-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-benzoico; y

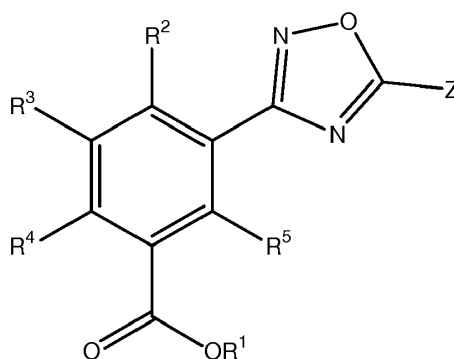
5 ácido 3-[5-(4-benciloxi-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-benzoico

y sales, hidratos, solvatos, clatratos y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos.

6. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según el punto 1 o 5 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

10 7. Una forma de dosificación unitaria que comprende un compuesto según el punto 1 o 5 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

8. Un método para modular la terminación prematura de la traducción o el deterioro del ARNm con mediación sin sentido en una célula que comprende poner en contacto una célula que presenta terminación prematura de la traducción o el deterioro del ARNm con mediación sin sentido con una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula:



15 en donde:

Z es arilo sustituido o sin sustituir, heteroarilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, alquilo sustituido o sin sustituir, alquenilo sustituido o sin sustituir, heterociclo sustituido o sin sustituir, arilalquilo sustituido o sin sustituir;

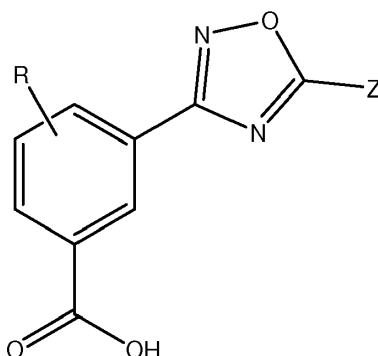
20 R¹ es hidrógeno, alquilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, heterocicloalquilo sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, heteroarilo sustituido o sin sustituir, $-(CH_2CH_2)_nOR^6$ o cualquier grupo biohidrolizable;

25 R², R³, R⁴, R⁵ y R⁶ son independientemente hidrógeno, alquilo sustituido o sin sustituir, alquenilo sustituido o sin sustituir, alquinilo sustituido o sin sustituir; cicloalquilo sustituido o sin sustituir, heterocicloalquilo sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, heteroarilo sustituido o sin sustituir, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, halógeno, CF₃, OCF₃, OCHF₂, CN, COOH, COOR⁷, SO₂R⁷, NO₂, NH₂ o N(R⁷)₂;

cada aparición de R⁷ es independientemente hidrógeno, alquilo sustituido o sin sustituir, alquenilo sustituido o sin sustituir, alquinilo sustituido o sin sustituir; cicloalquilo sustituido o sin sustituir, heterocicloalquilo sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, heteroarilo sustituido o sin sustituir, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, halógeno o CF₃; y

30 n es un número entero de 1 a 7.

9. El método del punto 8 que comprende poner en contacto una célula que presenta la terminación prematura de la traducción o el deterioro del ARNm con mediación sin sentido con una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula II:



o sales, hidratos, clatratos o estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos en donde Z es arilo sustituido o sin sustituir, heteroarilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, alquilo sustituido o sin sustituir, alqueno sustituido o sin sustituir, heterociclo sustituido o sin sustituir, arilalquilo sustituido o sin sustituir; y R es hidrógeno o halógeno.

10. El método del punto 8 o 9 en donde dicha enfermedad es una enfermedad genética.

11. El método del punto 8 o 9 en donde dicha enfermedad genética es una enfermedad autoinmune, una enfermedad sanguínea, una enfermedad del colágeno, diabetes, una enfermedad inflamatoria o una enfermedad del sistema nervioso central.

12. El método del punto 11, en donde la enfermedad autoinmune es artritis reumatoide o enfermedad de injerto contra hospedador.

13. El método del punto 11, en donde la enfermedad inflamatoria es artritis.

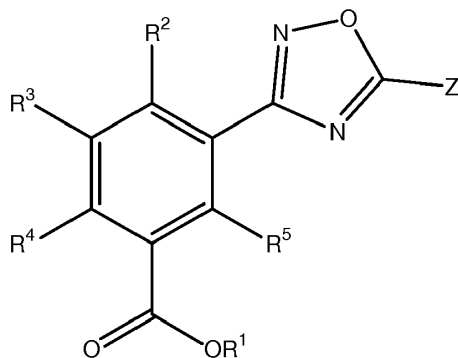
14. El método del punto 11, en donde la enfermedad del sistema nervioso central es esclerosis múltiple, distrofia muscular, lipofuscinosis ceroides neuronal infantil tardía, distrofia muscular de Duchenne, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Tay Sachs, una enfermedad neurodegenerativa o enfermedad de Parkinson.

15. El método del punto 11, en donde la enfermedad sanguínea es hemofilia, enfermedad de von Willebrand, ataxia-telangiectasia, β -talasemia o cálculos renales.

16. El método del punto 11, en donde la enfermedad del colágeno es osteogénesis imperfecta o cirrosis.

17. El método del punto 10, en donde la enfermedad genética es policitemia familiar, inmunodeficiencia, enfermedad renal, fibrosis quística, hipercolesterolemia familiar, retinitis pigmentosa, amiloidosis, aterosclerosis, gigantismo, enanismo, hipotiroidismo, hipertiroidismo, envejecimiento, obesidad, enfermedad de Niemann Pick o Síndrome de Marfan.

18. Un método de tratamiento o prevención de una enfermedad genética, o de mejora de uno o más síntomas asociados a o manifestaciones de una enfermedad genética que comprende administrar a un paciente que lo necesite una cantidad terapéutica o profilácticamente eficaz de un compuesto de fórmula:



en donde:

Z es arilo sustituido o sin sustituir, heteroarilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, alquilo sustituido o sin sustituir, alqueno sustituido o sin sustituir, heterociclo sustituido o sin sustituir, arilalquilo sustituido o sin sustituir;

R¹ es hidrógeno, alquilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, heterocicloalquilo sustituido o sin

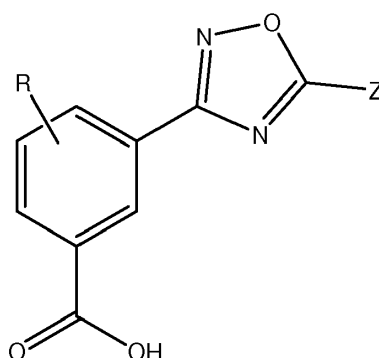
sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, heteroarilo sustituido o sin sustituir, $-(CH_2CH_2)_nOR^6$ o cualquier grupo biohidrolizable;

R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y R^6 son independientemente hidrógeno, alquilo sustituido o sin sustituir, alquenilo sustituido o sin sustituir, alquinilo sustituido o sin sustituir; cicloalquilo sustituido o sin sustituir, heterocicloalquilo sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, heteroarilo sustituido o sin sustituir, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, halógeno, CF_3 , OCF_3 , $OCHF_2$, CN , $COOH$, $COOR^7$, SO_2R^7 , NO_2 , NH_2 o $N(R^7)_2$;

cada aparición de R^7 es independientemente hidrógeno, alquilo sustituido o sin sustituir, alquenilo sustituido o sin sustituir, alquinilo sustituido o sin sustituir; cicloalquilo sustituido o sin sustituir, heterocicloalquilo sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, heteroarilo sustituido o sin sustituir, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, halógeno o CF_3 ; y

n es un número entero de 1 a 7.

19. El método del punto 18 que comprende administrar a un paciente que lo necesite una cantidad terapéutica o profilácticamente eficaz de un compuesto de fórmula II:



o sales, hidratos, clatratos, o estereoisómeros farmacéuticamente aceptables del mismo en donde Z es arilo sustituido o sin sustituir, heteroarilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, alquilo sustituido o sin sustituir, alquenilo sustituido o sin sustituir, heterociclo sustituido o sin sustituir, arilalquilo sustituido o sin sustituir; y R es hidrógeno o halógeno.

20. El método del punto 18 o 19 en donde dicha enfermedad genética es una enfermedad autoinmune, una enfermedad sanguínea, una enfermedad del colágeno, diabetes, una enfermedad inflamatoria o una enfermedad del sistema nervioso central.

21. El método del punto 20, en donde la enfermedad autoinmune es artritis reumatoide o enfermedad de injerto contra hospedador.

22. El método del punto 20, en donde la enfermedad inflamatoria es artritis.

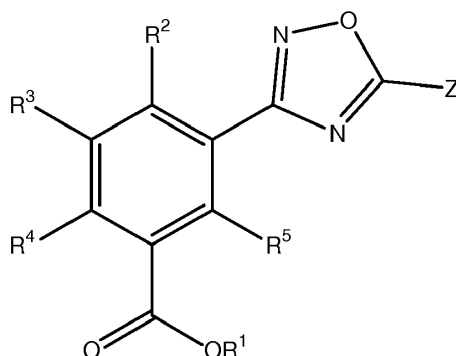
23. El método del punto 20, en donde la enfermedad del sistema nervioso central es esclerosis múltiple, distrofia muscular, lipofuscinosis ceroides neuronal infantil tardía, distrofia muscular de Duchenne, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Tay Sachs, una enfermedad neurodegenerativa o enfermedad de Parkinson.

24. El método del punto 20, en donde la enfermedad sanguínea es hemofilia, enfermedad de von Willebrand, ataxia-telangiectasia, β -talasemia o cálculos renales.

25. El método del punto 20, en donde la enfermedad del colágeno es osteogénesis imperfecta o cirrosis.

26. El método de los puntos 8 o 9, en donde la enfermedad genética es policitemia familiar, inmunodeficiencia, enfermedad renal, fibrosis quística, hipercolesterolemia familiar, retinitis pigmentosa, amiloidosis, aterosclerosis, gigantismo, enanismo, hipotiroidismo, hipertiroidismo, envejecimiento, obesidad, enfermedad de Neimann Pick o síndrome de Marfan.

27. Un método de tratamiento, prevención o mejora del cáncer o uno o más síntomas asociados a o manifestaciones del cáncer que comprenden administrar a un paciente que lo necesite una cantidad terapéutica o profilácticamente eficaz de un compuesto de fórmula:



en donde:

Z es arilo sustituido o sin sustituir, heteroarilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, alquilo sustituido o sin sustituir, alquenilo sustituido o sin sustituir, heterociclo sustituido o sin sustituir, arilalquilo sustituido o sin sustituir;

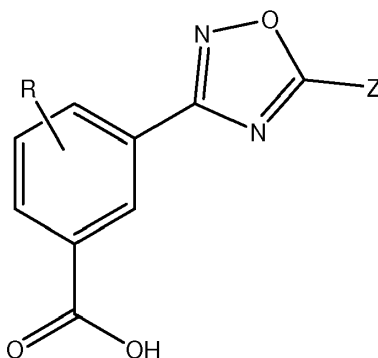
R¹ es hidrógeno, alquilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, heterocicloalquilo sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, heteroarilo sustituido o sin sustituir, $-(CH_2CH_2)_nOR^6$ o cualquier grupo biohidrolizable;

R², R³, R⁴, R⁵ y R⁶ son independientemente hidrógeno, alquilo sustituido o sin sustituir, alquenilo sustituido o sin sustituir, alquinilo sustituido o sin sustituir; cicloalquilo sustituido o sin sustituir, heterocicloalquilo sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, heteroarilo sustituido o sin sustituir, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, halógeno, CF₃, OCF₃, OCHF₂, CN, COOH, COOR⁷, SO₂R⁷, NO₂, NH₂ o N(R⁷)₂;

cada aparición de R⁷ es independientemente hidrógeno, alquilo sustituido o sin sustituir, alquenilo sustituido o sin sustituir, alquinilo sustituido o sin sustituir; cicloalquilo sustituido o sin sustituir, heterocicloalquilo sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, heteroarilo sustituido o sin sustituir, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, halógeno o CF₃; y

n es un número entero de 1 a 7.

28. El método del punto 27, que comprende administrar a un paciente que lo necesite una cantidad terapéutica o profilácticamente eficaz de un compuesto de fórmula II:



o sales, hidratos, clatratos, o estereoisómeros farmacéuticamente aceptables del mismo en donde Z es arilo sustituido o sin sustituir, heteroarilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, alquilo sustituido o sin sustituir, alquenilo sustituido o sin sustituir, heterociclo sustituido o sin sustituir, arilalquilo sustituido o sin sustituir; y R es hidrógeno o halógeno.

29. El método del punto 27 o 28 en donde dicho cáncer es de la cabeza y el cuello, de ojo, piel, boca, garganta, esófago, tórax, hueso, pulmón, colon, sigmoide, recto, estómago, próstata, mama, ovarios, riñón, hígado, páncreas, cerebro, intestino, corazón, glándulas suprarrenales, un tumor sólido, sarcoma, carcinomas, fibrosarcoma, mixosarcoma, liposarcoma, condrosarcoma, sarcoma osteogénico, cordoma, angiosarcoma, endoteliosarcoma, linfangiosarcoma, linfangioendoteliosarcoma, sinovioma, mesotelioma, tumor de Ewing, leiomiomasarcoma, rabdomiosarcoma, carcinoma de células escamosas, carcinoma de células basales, adenocarcinoma, carcinoma de glándulas sudoríparas, carcinoma de glándulas sebáceas, carcinoma papilar, adenocarcinomas papilares, cistadenocarcinoma, carcinoma medular, carcinoma broncogénico, carcinoma de células renales, hepatoma, carcinoma del conducto biliar, coriocarcinoma, seminoma, carcinoma embrionario, tumor de Wilms, cáncer de cuello uterino, tumor testicular, carcinoma de pulmón, carcinoma de pulmón microcítico, carcinoma de vejiga, carcinoma

epitelial, glioma, astrocitoma, meduloblastoma, craneofaringioma, ependimoma, sarcoma de Kaposi, pinealoma, hemangioblastoma, neuroma acústico, oligodendroglioma, menangioma, melanoma, neuroblastoma, retinoblastoma, un tumor de transmisión hemática, leucemia linfoblástica aguda, leucemia linfoblástica aguda de células B, leucemia linfoblástica aguda de linfocitos T, leucemia mieloblástica aguda, leucemia promielocítica aguda, leucemia monoblástica aguda, leucemia eritroleucémica aguda, leucemia megacarioblástica aguda, leucemia mielomonocítica aguda, leucemia no linfocítica aguda, leucemia aguda indiferenciada, leucemia mielocítica crónica, leucemia linfocítica crónica, leucemia de células pilosas, mieloma múltiple o asociado a p53.

30. El método del punto 18, 19, 27 o 28 en donde el paciente es un mamífero.

31. El método del punto 18, 19, 27 o 28 en donde el compuesto se administra por vía parenteral, transdérmica, a la mucosa, nasal, bucal, sublingual u oral.

32. El método del punto 31 en donde el compuesto se administra por vía oral.

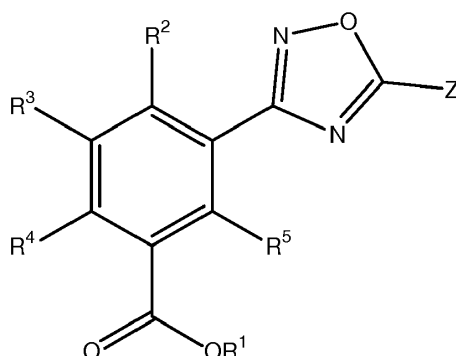
33. El método del punto 32 en donde el compuesto se administra por vía oral en forma de comprimido, líquido o cápsula.

34. El método del punto 18, 19, 27 o 28 en donde la cantidad terapéutica o profilácticamente eficaz es de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 2000 mg por día.

35. El método del punto 34 en donde la cantidad terapéutica o profilácticamente eficaz es de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 500 mg por día.

36. El método del punto 35 en donde la cantidad terapéutica o profilácticamente eficaz es de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 200 mg por día.

37. Un método de tratamiento, prevención o mejora de uno o más síntomas asociados a o manifestaciones de una enfermedad autoinmune, una enfermedad sanguínea, una enfermedad del colágeno, diabetes, una enfermedad inflamatoria o una enfermedad del sistema nervioso central que comprende administrar a un paciente que lo necesite una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula:



en donde:

Z es arilo sustituido o sin sustituir, heteroarilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, alquilo sustituido o sin sustituir, alquenilo sustituido o sin sustituir, heterociclo sustituido o sin sustituir, arilalquilo sustituido o sin sustituir;

R¹ es hidrógeno, alquilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, heterocicloalquilo sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, heteroarilo sustituido o sin sustituir, $-(CH_2CH_2)_nOR^6$ o cualquier grupo biohidrolizable;

R², R³, R⁴, R⁵ y R⁶ son independientemente hidrógeno, alquilo sustituido o sin sustituir, alquenilo sustituido o sin sustituir, alquinilo sustituido o sin sustituir; cicloalquilo sustituido o sin sustituir, heterocicloalquilo sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, heteroarilo sustituido o sin sustituir, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, halógeno, CF₃, OCF₃, OCHF₂, CN, COOH, COOR⁷, SO₂R⁷, NO₂, NH₂ o N(R⁷)₂;

cada aparición de R⁷ es independientemente hidrógeno, alquilo sustituido o sin sustituir, alquenilo sustituido o sin sustituir, alquinilo sustituido o sin sustituir; cicloalquilo sustituido o sin sustituir, heterocicloalquilo sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, heteroarilo sustituido o sin sustituir, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, halógeno o CF₃;

y

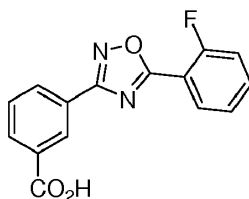
n es un número entero de 1 a 7.

38. El método del punto 37 en donde dicha enfermedad es artritis reumatoide, enfermedad de injerto contra

- 5 hospedador, artritis, esclerosis múltiple, distrofia muscular, lipofuscinosis ceroides neuronal infantil tardía, distrofia muscular de Duchenne, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Tay Sachs, una enfermedad neurodegenerativa, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Niemann Pick, hemofilia, enfermedad de Von Willebrand, ataxia-telangiectasia, β -talasemia, cálculos renales, osteogénesis imperfecta, cirrosis, policitemia familiar, inmunodeficiencia, enfermedad renal, fibrosis quística, hipercolesterolemia familiar, retinitis pigmentosa, amiloidosis, aterosclerosis, gigantismo, enanismo, hipotiroidismo, hipertiroidismo, envejecimiento, obesidad o síndrome de Marfan.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula:



5 o una composición farmacéutica que comprende dicho compuesto para su uso en un método de tratamiento de una distrofia muscular que es resultado de un codón de parada prematuro en un paciente.

2. El compuesto o la composición farmacéutica para el uso de la reivindicación 1, en donde la distrofia muscular es la Distrofia Muscular de Duchenne.

3. El compuesto o la composición farmacéutica para el uso de la reivindicación 2, en donde el paciente es un mamífero.

10 4. El compuesto o la composición farmacéutica para el uso de la reivindicación 3, en donde el paciente es un ser humano.

5. El compuesto o la composición farmacéutica para el uso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde el compuesto o la composición farmacéutica es para la administración parenteral, tópica, transdérmica, a la mucosa, nasal, bucal, sublingual u oral.

15 6. El compuesto o la composición farmacéutica para el uso de la reivindicación 5, en donde el compuesto o la composición farmacéutica es para la administración oral.

7. El compuesto o la composición farmacéutica para el uso de la reivindicación 6, en donde el compuesto o la composición farmacéutica es para la administración oral en forma de polvo, gránulo, comprimido, líquido o cápsula.

8. El compuesto para el uso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde el compuesto es para administración en una cantidad terapéutica o profilácticamente eficaz de 1 mg a 2000 mg por día.

20 9. El compuesto para el uso de la reivindicación 8, en donde el compuesto es para la administración en una cantidad terapéutica o profilácticamente eficaz de 5 mg a 500 mg por día.

10. El compuesto para el uso de la reivindicación 9, en donde el compuesto es para la administración en una cantidad terapéutica o profilácticamente eficaz de 10 mg a 200 mg por día.