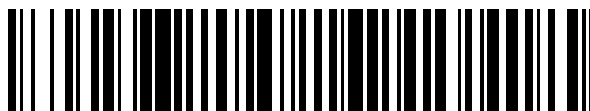


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 688 023**

51 Int. Cl.:

A61K 31/4178 (2006.01)

A61K 31/422 (2006.01)

A61K 31/427 (2006.01)

A61P 21/04 (2006.01)

A61P 21/00 (2006.01)

A61K 45/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **10.09.2013** **PCT/US2013/059074**

87 Fecha y número de publicación internacional: **13.03.2014** **WO14040077**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.09.2013** **E 13835809 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.06.2018** **EP 2892525**

54 Título: **Métodos de tratamiento de distrofia muscular**

30 Prioridad:

10.09.2012 US 201261699189 P

15.03.2013 US 201361798479 P

15.03.2013 US 201313842781

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la
traducción de la patente:
30.10.2018

73 Titular/es:

**BOARD OF REGENTS OF THE NEVADA SYSTEM
OF HIGHER EDUCATION, ON BEHALF OF THE
UNIVERSITY OF NEVADA, RENO (100.0%)
1664 N. Virginia Street
Reno, NV 89557, US**

72 Inventor/es:

**BURKIN, DEAN y
WUEBBLES, RYAN**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 688 023 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

Métodos de tratamiento de distrofia muscular

5 Referencia cruzada a solicitudes relacionadas

Esta solicitud reivindica el beneficio de la solicitud de patente provisional de Estados Unidos n.º 61/699.189, presentada el 10 de septiembre de 2012 y 61/798.479, presentada el 15 de marzo de 2013 y la solicitud de patente de Estados Unidos n.º 13/842.781 presentada el 15 de marzo de 2013.

10 Campo

La presente divulgación se refiere al campo de la distrofia muscular y, en particular, a composiciones para su uso en el tratamiento de distrofia muscular, tal como distrofia muscular de Duchenne, distrofia muscular congénita de Fukuyama o distrofia muscular congénita con deficiencia de merosina tipo 1A o 1D.

15

RECONOCIMIENTO DE APOYO GUBERNAMENTAL

20 La presente invención se realizó con financiación gubernamental mediante las becas números R43 AR060030, R21 NS058429-01 y R21 AR060769 concedidas por los Institutos Nacionales de la Salud. El Gobierno tiene ciertos derechos sobre la presente invención.

Antecedentes

25 Las mutaciones en el gen integrina $\alpha 7$ son las responsables de miopatía congénita en hombres. La $\alpha 7\beta 1$ integrina también es un modificador principal de la progresión de la enfermedad muscular en diversas enfermedades musculares genéticas entre las que se incluyen diversos tipos de distrofia muscular, tal como distrofia muscular de Duchenne (DMD), distrofia muscular congénita de Fukuyama (FCMD) y distrofia muscular congénita con deficiencia de merosina tipo 1A (MDC1A). Sin embargo, la regulación transcripcional del gen $\alpha 7$ integrina, que incluye tal papel en la distrofia muscular (por ejemplo, DMD, FCMD y/o MDC1A), sigue siendo poco comprendido.

30 La distrofia muscular de Duchenne (DMD) es una enfermedad ligada al cromosoma X y es la forma más común de distrofia muscular. La DMD afecta a 1 de cada 3.500 varones nacidos vivos con pacientes que padecen degeneración y debilidad muscular crónica. Los síntomas clínicos se detectan, en primer lugar, entre las edades de 2 y 5 años y, y cuando el paciente se encuentra en la adolescencia, pierde la capacidad de deambulación independiente. El fallecimiento se produce normalmente en el paciente antes de alcanzar los 30 años de edad debido a un fallo cardiopulmonar.

35 La distrofia muscular congénita de Fukuyama (FCMD) y MDC1A son distrofias musculares congénitas que son trastornos neuromusculares hereditarios. La MDC1A se caracteriza por la debilidad muscular al nacer o en la infancia. Los niños afectados presentarán un tono muscular pobre y pocos movimientos. La calidad de vida y la esperanza de vida del niño se ven afectadas mediante un desgaste muscular progresivo, compromiso respiratorio y rigidez espinal. La MDC1A es la forma más común y grave de distrofia muscular congénita, representando el 30-40 % de todos los casos diagnosticados de distrofia muscular congénita (CMD). La MDC1A se caracteriza por hipotonía congénita, diferentes contracturas articulares y falta de deambulación independiente. A menudo se requiere la colocación de sondas de alimentación y ventilación con presión positiva para los problemas respiratorios que aparecen. Los pacientes afligidos con MDC1A a menudo fallecen antes de alcanzar la edad de diez años. La FCMD es causada por mutaciones en el gen fukutina, emplazado en el cromosoma humano 9q31. La enfermedad se hereda de un modo autosómico recesivo. La FCMD es un tipo de distrofia muscular de cinturas. Actualmente no existe cura para la DMD, FCMD o MDC1A. El documento PROCEEDINGS OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES, vol. 106, n.º 19, 12 de mayo de 2009 (2009-05-12), páginas 7991-7996, desvela que la laminina-111 aumenta la expresión de $\alpha 7\beta 1$ integrina en células musculares de ratones y distrofia muscular de Duchenne (DMD). La inyección sistémica intramuscular de laminina-111 en el ratón mdx modelo de distrofia muscular de Duchenne evita la aparición de la distrofia muscular y protege el músculo frente a lesiones.

55 Sumario

Las distrofias musculares son un grupo de trastornos neuromusculares hereditarios diversos que representan un grupo de enfermedades neuromusculares devastadoras caracterizado por implicación del músculo esquelético primario o secundario. Actualmente, no existen curas para tales enfermedades.

60 En el presente documento se desvelan agentes moduladores de la expresión de $\alpha 7\beta 1$ integrina y métodos de uso de los mismos para tratar una afección asociada con la expresión de $\alpha 7$ integrina defectuosa, tal como distrofia muscular. Cabe señalar que el alcance de la invención se define por las reivindicaciones. Cualquier materia objeto que quede fuera del alcance de las reivindicaciones se proporciona únicamente para fines informativos. Cualquier referencia en la descripción con respecto a métodos de tratamiento se refiere a los compuestos, composiciones

farmacéuticas y medicamentos de la presente invención para su uso en un método de tratamiento del organismo humano (o animal) mediante tratamiento. En una realización, se desvela un método de tratamiento de un sujeto con distrofia muscular. El método incluye la administración de una cantidad eficaz de un agente modulador de $\alpha 7\beta 1$ integrina al sujeto con distrofia muscular, en el que el agente modulador de $\alpha 7\beta 1$ integrina es ciclopírox etanolamina, deferoxamina, 2,2-dipiridil; 5 α -coleston-3 β -ol-6-ona, Compuesto ID n.º 1001, Compuesto ID n.º 1002, Compuesto ID n.º 1003, N032-0003, N066-0070, N069-0071, N069-0075, N064-0028, N066-0053, N069-0073, 1080-0573, un compuesto proporcionado en el presente documento, tal como en la Tabla 10, Tabla 11, Tabla 6 (véase Anexo I en Solicitudes de patente provisional de los EE.UU. n.º 61/798.479, presentada el viernes, 15 de marzo de 2013, que se incorpora en el presente documento por referencia en su totalidad), Tabla 7 (véase Anexo II en Solicitudes de patente provisional de los EE.UU. n.º 61/798.479, presentada el viernes, 15 de marzo de 2013, que se incorpora en el presente documento por referencia en su totalidad), Tabla 13 o una combinación de las mismas, en las que el agente modulador de $\alpha 7\beta 1$ integrina aumenta la expresión o actividad de $\alpha 7\beta 1$ integrina en comparación con la expresión o actividad de $\alpha 7\beta 1$ integrina antes del tratamiento, tratando, de este modo, el sujeto con distrofia muscular (tal como MDC1A, MDC1D, LGMD, DMD, FCMD o FHMD).

También se desvelan métodos para mejorar la regeneración muscular, reparación o mantenimiento en un sujeto. En algunas realizaciones, el método incluye la administración de una cantidad eficaz de un agente modulador de $\alpha 7\beta 1$ integrina al sujeto que necesita regeneración, recuperación o mantenimiento muscular, en el que el agente modulador de $\alpha 7\beta 1$ integrina comprende ciclopírox etanolamina, deferoxamina, 2,2-dipiridil; 5 α -coleston-3 β -ol-6-ona, Compuesto ID n.º 1001, Compuesto ID n.º 1002, Compuesto ID n.º 1003, N032-0003, N066-0070, N069-0071, N069-0075, N064-0028, N066-0053, N069-0073, 1080-0573, un compuesto proporcionado en el presente documento, tal como en la Tabla 10, Tabla 11, Tabla 6 (véase Anexo I de la Solicitud de patente provisional de los EE.UU. n.º 61/796.476), Tabla 7 (véase Anexo II de la Solicitud de patente provisional de los EE.UU. n.º 61/796.476), Tabla 13 o una combinación de las mismas, en las que el agente modulador de $\alpha 7\beta 1$ integrina aumenta la expresión o actividad de $\alpha 7\beta 1$ integrina en comparación con la expresión o actividad de $\alpha 7\beta 1$ integrina antes del tratamiento, mejorando, de este modo, la regeneración, reparación o mantenimiento muscular en un sujeto.

En una realización específica, la presente divulgación proporciona un método para aumentar la regeneración muscular en un sujeto. Por ejemplo, sujetos geriátricos, sujetos que padecen trastornos musculares y sujetos que padecen lesiones musculares, entre las que se incluye lesión muscular inducida, tal como una lesión causada por el ejercicio, pueden beneficiarse de la presente realización.

En otras realizaciones del método desvelado, el agente modulador de $\alpha 7\beta 1$ integrina se administra de modo preventivo, para evitar o reducir el daño o lesión muscular (tal como lesión inducida por actividad o ejercicio). Por ejemplo, sujetos geriátricos, sujetos propensos a sufrir daños musculares o sujetos en riesgo de lesión muscular, tales como atletas, pueden tratarse con el fin de eliminar o aliviar el daño, lesión o enfermedad muscular.

Se desvelan adicionalmente métodos para aumentar la expresión de $\alpha 7\beta 1$ integrina. En algunas realizaciones, el método incluye poner en contacto una célula con una cantidad eficaz de un agente modulador de $\alpha 7\beta 1$ integrina, en el que el agente modulador de $\alpha 7\beta 1$ integrina incluye ciclopírox etanolamina, deferoxamina, 2,2-dipiridil; 5 α -coleston-3 β -ol-6-ona, Compuesto ID n.º 1001, Compuesto ID n.º 1002, Compuesto ID n.º 1003, N032-0003, N066-0070, N069-0071, N069-0075, N064-0028, N066-0053, N069-0073, 1080-0573, un compuesto proporcionado en el presente documento, tal como en la Tabla 10, Tabla 11, Tabla 6 (véase Anexo I de la Solicitud de patente provisional de los EE.UU. n.º 61/796.476), Tabla 7 (véase Anexo II de la Solicitud de patente provisional de los EE.UU. n.º 61/796.476), la Tabla 13 o una combinación de las mismas y aumenta la expresión de $\alpha 7\beta 1$ integrina en la célula tratada respecto a la expresión de $\alpha 7\beta 1$ integrina en una célula no tratada, mejorando, de este modo, la expresión de $\alpha 7\beta 1$ integrina.

Los métodos de la presente divulgación pueden incluir la administración del agente modulador de $\alpha 7\beta 1$ integrina con una o más sustancias farmacológicas adicionales, tales como un agente terapéutico. En algunos aspectos, el agente terapéutico adicional mejora el efecto terapéutico del agente modulador de $\alpha 7\beta 1$ integrina. En aspectos adicionales, el agente terapéutico proporciona un beneficio terapéutico independiente para la afección que está siendo tratada. En diversos ejemplos, el agente terapéutico adicional es un componente de la matriz extracelular, tal como una integrina, distrofina, distroglicano, utrofina o un factor de crecimiento. En ejemplos adicionales, el agente terapéutico reduce o mejora la expresión de una sustancia que mejora la formación o mantenimiento de la matriz extracelular. En algunos ejemplos, el agente terapéutico es un agente modulador de $\alpha 7\beta 1$ integrina adicional tal como laminina-111, un fragmento de laminina-111, ácido valproico o un análogo de ácido valproico.

En algunos ejemplos, el agente modulador de $\alpha 7\beta 1$ integrina se aplica a un área particular del sujeto que se va a tratar. Por ejemplo, el agente modulador de $\alpha 7\beta 1$ integrina puede inyectarse en un área particular a tratar, tal como un músculo. En ejemplos adicionales, el agente modulador de $\alpha 7\beta 1$ integrina se administra de modo que se distribuyen en múltiples áreas del sujeto, tal como administración sistémica o administración regional.

El agente modulador de $\alpha 7\beta 1$ integrina, puede administrarse mediante cualquier método adecuado, tal como vía tópica, parenteral (tal como intravenosa o intraperitoneal) u oral. En un ejemplo específico, el agente modulador de

$\alpha 7 \beta 1$ integrina se administra sistemáticamente, tal como mediante administración parenteral, tal como inyección estomacal o inyección peritoneal.

Aunque los métodos desvelados se han descrito generalmente con respecto a la regeneración muscular, los métodos desvelados también pueden usarse para mejorar la reparación o mantenimiento, o evitar el daño a, otros tejidos y órganos. Por ejemplo, los métodos de la presente divulgación pueden usarse para tratar síntomas de distrofia muscular derivados de efectos a células o tejido distinto del músculo esquelético, tal como función cerebral dañada o defectuosa, músculos lisos o músculos cardíacos. Según la presente invención, el agente modulador de integrina alfa-7-beta 1 es un compuesto de fórmula general que se define en la reivindicación 1. Lo que sigue y otras características de la divulgación serán más evidentes a partir de la siguiente descripción detallada, que procede con referencia a las figuras adjuntas.

Breve descripción de los dibujos

La FIG. 1A son dos imágenes digitales de tinción X-gal que demuestra que los mioblastos de $\alpha 7 \beta \text{gal}^{+/-}$ expresan β -galactosidasa que aumenta cuando se diferencian en miotubos.

La FIG. 1B es una imagen digital de un análisis Western de mioblastos de $\alpha 7 \beta \text{gal}^{+/-}$ diferenciados a partir de 0-72 horas que muestra un aumento correspondiente en tanto $\alpha 7$ integrina como β -galactosidasa. Se usó α -Tubulina como control de carga.

Las FIGS. 2A-2D demuestran que la Laminina-111 aumenta los niveles de $\alpha 7$ integrina en células musculares de ratón y humanas. (2A) La transferencia de Western revela niveles aumentados de $\alpha 7 \beta$ integrina en mioblastos tratados con laminina-111 en comparación con los de control. Se usó Cox-1 como control de carga. (2B) La cuantificación muestra un aumento de dos veces en $\alpha 7 \beta$ integrina en mioblastos C2C12 tratados con laminina-111. (2C) La transferencia de Western revela $\alpha 7 \beta$ integrina aumentada en mioblastos de DMD tratados con laminina-111 en comparación con los de control. Se usó Cox-1 como control de carga. (2D) La cuantificación muestra un aumento de 2 veces en $\alpha 7 \beta$ integrina en mioblastos de DMD tratados con laminina-111.

Las FIG. 3A-3C demuestran que la inyección intramuscular de laminina-111 evita la enfermedad muscular en ratones *mdx*. (3A) La inmunofluorescencia de los músculos TA de ratones de control y tratados con laminina-111 confirma la ausencia de distrofina en *mdx* tratados muscularmente con LAM-111 o PBS. No hubo presente laminina-111 en músculo de *mdx* de tipo silvestre o inyectado con PBS pero se detectó en la matriz extracelular de músculo *mdx* inyectado con laminina-111. Barra de escala = 10 μm . (3B) La captación de tinte azul de Evans (EBD) revela que músculo *mdx* inyectado con laminina-111 muestra captación de EBD reducida en comparación con los de control. Barra de escala = 10 μm . La tinción de H&SE revela que músculo *mdx* tratado con laminina-111 contiene pocas fibras musculares con núcleos centralmente localizados e infiltrado de células mononuclear en comparación con los de control. (3C) La cuantificación revela que los de tipo silvestre y los de músculo *mdx* tratado con laminina-111 contenían significativamente menos fibras positivas de EBD y miofibras con núcleos centralmente localizados en comparación con los de control. * $P < 0,05$, ** $P < 0,001$, $n = 5$ ratones/grupo.

Las FIG. 4A y 4B demuestran que el Ácido valproico aumenta la expresión de $\alpha 7$ integrina en células musculares. (4A) Curva de respuesta a la dosis para el Ácido valproico usando miotubos de $\alpha 7 \beta \text{gal}^{+/-}$. (4B) El ácido valproico aumenta la proteína de $\alpha 7$ integrina en miotubos de C2C12. La FIG. 5 muestra las estructuras químicas del Ciclopirox, Deferoxamina y 2,2-dipiridil.

Las FIG. 6A y 6B muestra curvas dosis-respuesta para Ciclopirox, Deferoxamina y 2,2-dipiridil usando miotubos de $\alpha 7 \beta \text{gal}^{+/-}$ y en ensayo FDG.

La FIG. 7 muestra los quelatos de hierro 2,2-dipiridil y Deferoxamina aumentan la proteína $\alpha 7$ en miotubos de DMD. Los miotubos de DMD tratados con bien 2,2-dipiridil o bien deferoxamina mostraron proteína de $\alpha 7$ integrina aumentada como se determinó mediante análisis de Western. $N = 3$ réplicas, ** $P < 0,01$; * $P < 0,05$.

La FIG. 8 muestra que el Colestan aumenta la actividad del promotor de $\alpha 7$ integrina en células musculares de ratón y DMD. Se obtuvo una respuesta a la dosis típica usando Colestan en miotubos de $\alpha 7 \beta \text{gal}^{+/-}$. El tratamiento de miotubos de DMD con colestán resultó en proteína de $\alpha 7$ integrina aumentada en comparación con los de control.

La FIG. 9 muestra que los Compuestos 1001, 1002 y 1003 activan la actividad del promotor de $\alpha 7$ integrina. Se obtuvieron las curvas dosis respuesta típica que muestran el múltiplo de aumento en la actividad del indicador frente a la dosis de fármaco para los compuestos 1001, 1002 y 1003 usando de miotubos de $\alpha 7 \beta \text{gal}^{+/-}$.

La FIG. 10 es una trayectoria de síntesis ilustrativa para análogos de los compuestos 1002 y 1003.

La FIG. 11 es un esquema que ilustra dos ejemplos de distrofia muscular en la cual la $\alpha 7$ integrina mejorada es terapéutica. La pérdida de distrofina en DMD (A) o glicosilación de distroglicano α en MDC1D (B) resulta en la integridad de la membrana defectuosa y destrucciones de sarcolema. La mejora de la $\alpha 7 \beta 1$ integrina mejora la integridad de la membrana, minimiza las rupturas de sarcolema y mitiga la progresión de la enfermedad en DMD (B) y MDC1D (D).

Las FIG. 12A-12D son gráficas de dispersión a partir de análisis de separación de células activadas por fluorescencia (FACS) que demuestran que un tratamiento de 24 horas de mioblastos de $\alpha 7 \beta 1$ -gal $+/-$ con 100 nM de LAM-111 y un sustrato de β -gal fluorescente resultó en el aumento de la expresión de $\alpha 7$ integrina en comparación con el tratamiento de PBS. La FACS de mioblastos $\alpha 7 \beta \text{gal}^{+/-}$ tratados durante 24 horas con PBS (A), PBS seguido por sustrato β -gal fluorescente FDG (sondas moleculares) (B) y 100 nM de LAM-111 seguido por FDG (C). (D) Máximo de fluorescencia de mioblastos de $\alpha 7 \beta \text{gal}^{+/-}$ tratados con PBS (rojo), PBS+FDG (azul) y LAM-111+FDG (verde). Se procedieron muestras sobre el citómetro de flujo Beckman Coulter XL/MCI y

se analizaron usando un software FLOWJo. Eje X: fluorescencia FITC, (A-C); Eje Y: n.º de células, (D); Eje Y: % de fluorescencia mayor.

Las FIG. 13A-13D ilustran estudios de transferencia Western en los que extractos de proteína de mioblastos de C2C12 (A, B) y DMD (C, D) se trataron en primer lugar con PBS o 100 nM de LAM-111 y, a continuación, se sometieron a análisis Western de la α 7B integrina y el patrón de carga de Cox-1. * $p < 0,05$.

Las FIG. 14A-14U son imágenes digitales de secciones de músculo TA de tipo silvestre (A hasta G), ratones *mdx* tratados con PBS (H hasta N) y ratones *mdx* tratados con LAM-111 (O hasta U). Detección de distrofina (A, H, O), LAM-111 (B, I, P), hematoxilina y eosina (C, J, Q), captación de tinte azul de Evans (D, K, R), α 7 integrina (E, L, S), utrofina (F, M, T) y α -bungarotoxina (G, N, U).

Las FIG. 14V y 14W muestran el porcentaje de tinte azul de Evans (EBD) de miofibras positivas (Panel V) y el porcentaje de núcleos centralmente localizados (CLN) (Panel W) en el músculo TA de tipo silvestre (barra negra), *Mdx* tratados con PBS (barra blanca) y ratones *msx* tratados con LAM-111 (barra gris). $n = 5$ ratones por grupo, se recomptaron 1000 fibras por animal, * $p < 0,05$, ** $p < 0,001$.

Las FIG. 15A-15D muestran los resultados de detección de inmunotransferencia y cuantificación de proteína de músculo esquelético. Después de cuatro semanas de una inyección intramuscular del músculo TA con PBS o LAM-111, los músculos TA se sometieron a análisis de Western (A), seguidos por una densitometría de α 7A (B), α 7B (C) y utrofina (D). Los valores de densitometría se normalizaron a un patrón de Cox-1. * $p < 0,05$.

Las FIG. 16A-16K son imágenes digitales que muestran el suministro intraperitoneal de distribuciones de LAM-111 por todos los músculos cardíacos y esqueléticos de *mdx*. La detección de inmunofluorescencia de LAM-111 en el corazón (A, B, C), diafragma (D, E, F, J, K) y gastrocnemio (G, H, I) de tipo silvestre (A, D, G), *mdx* tratados con PBS (B, E, H, J) y ratones *mdx* tratados con LAM-111 (C, F, I, K). FIGS. 16A-16C: 100X, FIGS. 16D-16I: 63X.

Las FIG. 17A-17C incluyen tres gráficos de barras que ilustran la química sanguínea después de la administración intraperitoneal de LAM-111. Actividad de la creatina quinasa (CK) sérica (FIG. 17A), creatina (FIG. 17B) y nitrógeno en urea sanguínea (BUN) (FIG. 17C) en tipo silvestre (barras negras), ratones *mdx* tratados con PBS (barras blancas) y ratones *mdx* tratados con LAM-111 (barras grises). $n = 5$ ratones por grupo, * $p < 0,05$ (59).

Las FIG. 18A-18C muestran que el pretratamiento con LAM-111 protege TA de *mdx* de daño inducido por ejercicio excéntrico. La captación de tinte azul de Evan en el TA de los ratones *mdx* pretratados con PBS (FIG. 18A) o LAM-111 (FIG. 18B) y ejercitados cuesta abajo sobre una cinta rodante 4 semanas después. El porcentaje de captación de tinte azul de Evans en el TA de los ratones *mdx* pretratados con PBS o LAM-111 y permanecieron sedentarios o se ejercitaron cuesta abajo en una cinta rodante 2 semanas después (FIG. 18C) $n = 4$ ratones por grupo. Barra de escala = 200 μ m. ** $p < 0,001$ (59).

La FIG. 19 muestra que la LAM-111 alivia la enfermedad muscular en el ratón *dyW* modelo de MDC1A. Detección de inmunofluorescencia de LAM-111 (superior) y tinción de H&E (inferior) del músculo esquelético de WT, *dyW* tratados con PBS y ratones *dyW* tratados con LAM-111. Los animales fueron inyectados i.p dos veces a la semana con 1 mg/kg de LAM-111 empezando a los 10 días de edad. Se cultivaron tejidos a las 7 semanas e edad. Barra de escala = 20 μ m

Las FIG. 20A-20C muestran que la LAM-111 sistémica disminuye la patología muscular de músculo esquelético de *dyW* en múltiples dosis sistémicas de LAM-111 a ratones *dyW* resulta en un porcentaje disminuido de miofibras centralmente nucleadas (FIG. 20A), porcentaje disminuido de miofibras positivas de tinción azul de Evans (FIG. 20B) y porcentaje disminuido de miofibras positivas TUNEL (FIG. 20C). Ratones *dyW* tratados con PBS (negro), *dyW* tratados con LAM-111 (gris) y ratones WT (blanco). Los animales fueron inyectados i.p dos veces a la semana con 1 mg/kg de LAM-111 empezando a los 10 días de edad. Se cultivaron tejidos a las 7 semanas e edad. * $p < 0,05$, ** $p < 0,001$.

Las FIG. 21-28 son gráficos de respuesta a la dosis que ilustran el efecto de análogos desvelados sobre la actividad del promotor de la α 7 integrina. Se obtuvieron las curvas dosis respuesta típica que muestran el múltiplo de aumento en la actividad del indicador frente a la dosis de fármaco para los análogos específicos usando de miotubos de α 7 β gal^{+/+}.

Las FIG. 29A-29H ilustran la síntesis de compuestos proporcionados en la Tabla 11.

La FIG. 30 es una imagen digital que ilustra los resultados de PCR de tiempo real cuantitativa usado para evaluar los niveles de transcrito de *Itga7*, *Itgb1* y *Lama2* en mioblastos de C2C12 y miotubos tratados durante 24 horas con control de DMSO, 10 μ M de MLS000683232-01 (IED-232), 10 μ M de MLS001165937-01 (IED-937), control de hidroxipropil-Beta-Ciclodextrina (HPBCD) o 12 μ M de SU9516 en HPBCD. * denota una diferencia significativa en los niveles de transcrito relativos con ** p -valor $< 0,01$ y *** $p < 0,001$.

La FIG. 31 es una imagen digital de transferencias Western y análisis cuantitativas de α 7 integrina y niveles de proteína GAPDH en miotubos de C2C12 tratados durante 48 horas con control de DMSO, 10 μ M de MLS000683232-01 (IED-232), control de hidroxipropil-Beta-Ciclodextrina (HPBCD) o 12 μ M de SU9516 en HPBCD. Se cuantificaron las bandas usando software de Imagen J y, a continuación, se dibujó un gráfico como niveles de proteína de α 7 integrina respecto a los niveles de proteína GAPDH. * denota una diferencia significativa en los niveles de proteína relativos con ** $p < 0,01$.

La FIG. 32 es una imagen de los resultados (fluorescencia respecto a DMSO en varias concentraciones del agente) a partir de un tamizaje usando realizaciones particulares de los agentes moduladores de α 7 β 1 integrina desvelados.

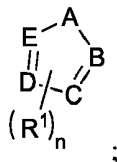
Descripción detallada de varias realizaciones

I. Visión general de varias realizaciones

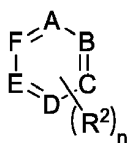
En el presente documento se desvelan agentes moduladores de la expresión de $\alpha 7\beta 1$ integrina y métodos de uso de los mismos para tratar una afección asociada con la expresión de $\alpha 7$ integrina defectuosa, tal como distrofia muscular. La presente divulgación se refiere a la materia objeto desvelada en la solicitud de patente provisional de los EE.UU. n.º 61/533.059. Asimismo, los compuestos de la presente divulgación pueden ser tal como se identifican en y tienen las características descritas en el Anexo I (Tabla 6) y Anexo II (Tabla 7) de la Solicitud de patente provisional de los EE.UU. n.º 61/798.479. Las características descritas se considera que contribuyen en resolver el problema técnico que subyace en la invención de la presente solicitud. Las características descritas incluyen, por ejemplo, actividad moduladora de $\alpha 7\beta 1$ integrina adecuada para el tratamiento de un sujeto con distrofia muscular, mejorando la expresión de $\alpha 7\beta 1$ integrina, evitando o reduciendo la lesión o daño muscular en un sujeto, mejorando la regeneración, reparación o mantenimiento muscular en un sujeto y combinaciones de los mismos.

En una realización, se desvela un método de tratamiento de un sujeto con distrofia muscular. El método incluye la administración de una cantidad eficaz de un agente modulador de $\alpha 7\beta 1$ integrina al sujeto con distrofia muscular, en el que el agente modulador de $\alpha 7\beta 1$ integrina es ciclopírox etanolamina, deferroxamina, 2,2-dipiridil; 5 α -colestano-3 β -ol-6-ona, Compuesto ID n.º 1001, Compuesto ID n.º 1002, Compuesto ID n.º 1003, N032-0003, N066-0070, N069-0071, N069-0075, N064-0028, N066-0053, N069-0073, 1080-0573 o cualquiera uno de los compuestos que se proporcionan en el presente documento, tal como en la Tabla 10, Tabla 11, Tabla 6 (véase Anexo I de la Solicitud de patente provisional de los EE.UU. n.º 61/796.476), Tabla 7 (véase Anexo II de la Solicitud de patente provisional de los EE.UU. n.º 61/796.476), Tabla 13 o una combinación de las mismas, en las que el agente modulador de $\alpha 7\beta 1$ integrina aumenta la expresión o actividad de $\alpha 7\beta 1$ integrina en comparación con la expresión o actividad de $\alpha 7\beta 1$ integrina antes del tratamiento, tratando, de este modo, el sujeto con distrofia muscular.

En algunas realizaciones, un método de tratamiento de un sujeto con distrofia, comprende la administración de una cantidad eficaz de un agente modulador de $\alpha 7\beta 1$ integrina al sujeto con distrofia muscular, en el que el agente modulador de $\alpha 7\beta 1$ integrina comprende ciclopírox etanolamina, deferroxamina, 2,2-dipiridil; 5 α -colestano-3 β -ol-6-ona, N032-0003, N066-0070, N069-0071, N069-0075, N064-0028, N066-0053, N069-0073, 1080-0573, un agente que tiene una fórmula seleccionada de



o



en la que cada R^1 y R^2 se selecciona independientemente entre alquilo C_{1-10} , alquilo C_{1-10} sustituido, alcoxi C_{1-10} , alcoxi C_{1-10} sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, acilalquilo C_{1-10} , amino, amino sustituido, aminoacilo, aminocarbonilalquilo C_{1-10} , aminocarbonilamino, aminodicarbonilamino, aminocarboniloxi, aminosulfonilo, arilo C_{6-15} , arilo C_{6-15} sustituido, ariloxi C_{6-15} , ariloxi C_{6-15} sustituido, ariltio C_{6-15} , ariltio C_{6-15} sustituido, carboxilo, carboxiéster, (carboxiéster)amino, (carboxiéster)oxi, ciano, cicloalquilo C_{3-8} , cicloalquilo C_{3-8} sustituido, (cicloalquil C_{3-8})oxi, (cicloalquil C_{3-8})oxi sustituido, (cicloalquil C_{3-8})tio, (cicloalquil C_{3-8})tio sustituido, halo, hidroxilo, heteroarilo C_{1-10} , heteroarilo C_{1-10} sustituido, heteroariloxi C_{1-10} , heteroariloxi C_{1-10} sustituido, heteroariltio C_{1-10} , heteroariltio C_{1-10} sustituido, heterociclilo C_{2-10} , heterociclilo C_{2-10} sustituido, heterociciloxi C_{2-10} , heterociciloxi C_{2-10} sustituido, heterociciltio C_{2-10} , heterociciltio C_{2-10} sustituido, imino, oxo, sulfonilo, sulfonilamino, tiol, alquiltio C_{1-10} y alquiltio C_{1-10} sustituido, tiocarbonilo; o

dos sustituyentes R^1 , junto con el átomo al que está enlazado cada uno, pueden formar un anillo seleccionado entre un arilo C_{6-15} , arilo C_{6-15} sustituido, cicloalquilo C_{3-8} , cicloalquilo C_{3-8} sustituido, heteroarilo C_{1-10} , heteroarilo C_{1-10} sustituido, heterociclilo C_{2-10} sustituido y C_{2-10} heterociciloxi, sustituido;

dos sustituyentes R^2 , junto con el átomo al que está enlazado cada uno, pueden formar un anillo seleccionado entre un arilo C_{6-15} , arilo C_{6-15} sustituido, cicloalquilo C_{3-8} , cicloalquilo C_{3-8} sustituido, heteroarilo C_{1-10} , heteroarilo C_{1-10} sustituido, heterociclilo C_{2-10} sustituido y C_{2-10} heterociciloxi, sustituido;

cada uno de A, B, C, D, E y F puede seleccionarse independientemente entre carbono, nitrógeno, oxígeno y azufre; y

n puede ser cero, 1, 2, 3, 4 o 5; o

una combinación de cualquiera de estos compuestos, en las que el agente modulador de $\alpha\beta 1$ integrina aumenta la expresión o actividad de $\alpha\beta 1$ integrina en comparación con la expresión o actividad de $\alpha\beta 1$ integrina antes del tratamiento, tratando, de este modo, el sujeto con distrofia muscular. Realizaciones desveladas particulares que se refieren a uno o más de los compuestos proporcionados en las Tablas 10, 11, 6 y/o 7 (véase Anexo I de la solicitud de patente provisional de los EE.UU. n.º 61/796.476 para la Tabla 6 y Anexo II de la Solicitud de patente provisional de los EE.UU. n.º 61/796.476 para la Tabla 7).

En algunas realizaciones, la distrofia muscular es distrofia muscular congénita con deficiencia de merosina tipo 1A (MDC1A), distrofia muscular congénita con deficiencia de merosina tipo 1D (MDC1D), distrofia muscular de cinturas (LGMD), distrofia muscular de Duchenne (DMD), distrofia muscular congénita de Fukuyama (FCMD) o distrofia muscular facioescapulohumeral (FHMD).

En algunas realizaciones particulares, la distrofia muscular es DMD, MDC1A o FCMD.

En una realización particular, la distrofia muscular es DMD.

En algunas realizaciones, el agente modulador de $\alpha\beta 1$ integrina se administra con un agente terapéutico adicional.

En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional es una proteína costamérica, un factor de crecimiento, células satélite, células madre, miocitos o un agente modulador de la $\alpha\beta 1$ integrina.

En algunas realizaciones, el agente modulador de $\alpha\beta 1$ integrina adicional es laminina-111, un fragmento de laminina-111, ácido valproico o un análogo de ácido valproico.

En algunas realizaciones, el método incluye adicionalmente seleccionar un sujeto con distrofia muscular.

En algunas realizaciones, la selección de un sujeto con distrofia muscular incluye el diagnóstico del sujeto con distrofia muscular antes de administrar una cantidad eficaz del agente modulador de la $\alpha\beta 1$ integrina al sujeto.

En otras realizaciones, se desvela un método de mejorar la regeneración, reparación o mantenimiento muscular en un sujeto.

En algunas realizaciones, el método incluye la administración de una cantidad eficaz de un agente modulador de $\alpha\beta 1$ integrina al sujeto con distrofia muscular, en el que el agente modulador de $\alpha\beta 1$ integrina comprende ciclopirona etanolamina, deferoxamina, 2,2-dipiridil; 5 α -colestano-3 β -ol-6-ona, Compuesto ID n.º 1001, Compuesto ID n.º 1002, Compuesto ID n.º 1003, N032-0003, N066-0070, N069-0071, N069-0075, N064-0028, N066-0053, N069-0073, 1080-0573 o cualquiera uno de los compuestos que se proporcionan en el presente documento, tal como en la Tabla 10, Tabla 11, Tabla 6 (véase Anexo I de la Solicitud de patente provisional de los EE.UU. n.º 61/796.476) y/o Tabla 7 (véase Anexo II de la Solicitud de patente provisional de los EE.UU. n.º 61/796.476), Tabla 13 o una combinación de las mismas, en las que el agente modulador de $\alpha\beta 1$ integrina aumenta la expresión o actividad de $\alpha\beta 1$ integrina en comparación con la expresión o actividad de $\alpha\beta 1$ integrina antes del tratamiento, mejorando, de este modo, la regeneración, reparación o mantenimiento muscular en un sujeto.

En algunas realizaciones, el método incluye la administración del agente modulador de $\alpha\beta 1$ antes de que el sujeto experimente daño o enfermedad muscular.

En algunas realizaciones, el método es un método de mejora del mantenimiento muscular en un sujeto.

En algunas realizaciones, el agente modulador de $\alpha\beta 1$ integrina se administra al sujeto antes de que se ejercite el sujeto.

En algunas realizaciones, el agente modulador de $\alpha\beta 1$ integrina se administra a un sujeto que tiene riesgo de adquirir una enfermedad o daño muscular, tal un sujeto de edad avanzada.

En algunas realizaciones, el método también incluye seleccionar un sujeto que necesita mejorar la regeneración, recuperación o mantenimiento muscular.

En algunas realizaciones, seleccionar un sujeto que necesita mejorar la regeneración, recuperación o mantenimiento muscular incluye el diagnóstico del sujeto con una afección caracterizada por regeneración muscular defectuosa antes de administrar una cantidad eficaz del agente modulador de $\alpha\beta 1$ integrina al sujeto.

En algunas realizaciones, seleccionar un sujeto que necesita mejorar la regeneración, recuperación o mantenimiento muscular comprende el diagnóstico del sujeto con una afección caracterizada por producción defectuosa de un componente de $\alpha\beta 1$ integrina antes de administrar una cantidad eficaz del agente modulador de $\alpha\beta 1$ integrina al sujeto.

En algunas realizaciones, el agente modulador de $\alpha\beta 1$ integrina se administra con un agente terapéutico adicional.

En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional es una proteína costamérica, un factor de crecimiento, células satélite, células madre, miocitos o un agente modulador de la $\alpha\beta 1$ integrina.

En algunas realizaciones, el agente modulador de $\alpha\beta 1$ integrina adicional es laminina-111, un fragmento de laminina-111, ácido valproico o un análogo de ácido valproico.

En realizaciones adicionales, se desvela un método que evita o reduce potencialmente la lesión o daño muscular en un sujeto.

En algunas realizaciones, el método incluye la administración de una cantidad eficaz de un agente modulador de $\alpha\beta 1$ integrina al sujeto en el que el agente modulador de $\alpha\beta 1$ integrina incluye ciclopirox etanolamina, deferoxamina, 2,2-dipiridil; 5 α -coleston-3 β -ol-6-ona, Compuesto ID n.º 1001, Compuesto ID n.º 1002, Compuesto ID n.º 1003, N032-0003, N066-0070, N069-0071, N069-0075, N064-0028, N066-0053, N069-0073, 1080-0573 o cualquiera uno de los compuestos que se proporcionan en el presente documento, tal como en la Tabla 10, Tabla 11, Tabla 6 (véase Anexo I de la Solicitud de patente provisional de los EE.UU. n.º 61/796.476), Tabla 7 (véase Anexo II de la Solicitud de patente provisional de los EE.UU. n.º 61/796.476), Tabla 13 o una combinación de las mismas, en las que el agente modulador de $\alpha\beta 1$ integrina aumenta la expresión o actividad de $\alpha\beta 1$ integrina en comparación con la expresión o actividad de $\alpha\beta 1$ integrina antes del tratamiento, evitando o reduciendo potencialmente la lesión o daño muscular en un sujeto.

En algunas realizaciones, el sujeto tiene riesgo de desarrollar una lesión o daño muscular.

En algunas realizaciones, el agente modulador de $\alpha\beta 1$ integrina se administra con un agente terapéutico adicional.

En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional es una proteína costamérica, un factor de crecimiento, células satélite, células madre, miocitos o un agente modulador de la $\alpha\beta 1$ integrina.

En algunas realizaciones, el agente modulador de $\alpha\beta 1$ integrina adicional es laminina-111, un fragmento de laminina-111, ácido valproico o un análogo de ácido valproico.

En incluso otras realizaciones adicionales, se proporciona un método de mejora de la expresión de $\alpha\beta 1$ integrina.

En algunas realizaciones, el método incluye poner en contacto una célula con una cantidad eficaz de un agente modulador de $\alpha\beta 1$ integrina, en el que el agente modulador de $\alpha\beta 1$ integrina incluye ciclopirox etanolamina, deferoxamina, 2,2-dipiridil; 5 α -coleston-3 β -ol-6-ona, Compuesto ID n.º 1001, Compuesto ID n.º 1002, Compuesto ID n.º 1003, N032-0003, N066-0070, N069-0071, N069-0075, N064-0028, N066-0053, N069-0073, 1080-0573 o cualquiera uno de los compuestos que se proporcionan en el presente documento, tal como en la Tabla 10, Tabla 11, Tabla 6 (véase Anexo I de la Solicitud de patente provisional de los EE.UU. n.º 61/796.476), Tabla 7 (véase Anexo II de la Solicitud de patente provisional de los EE.UU. n.º 61/796.476), la Tabla 13 o una combinación de las mismas y aumenta la expresión de $\alpha\beta 1$ integrina en la célula tratada respecto a la expresión de $\alpha\beta 1$ integrina en una célula no tratada, mejorando, de este modo, la expresión de $\alpha\beta 1$ integrina.

En algunas realizaciones, la célula es una célula muscular.

En algunas realizaciones, la célula muscular está presente en un mamífero y en la que el contacto de la célula con un agente comprende la administración del agente al mamífero.

II. Términos

Las siguientes explicaciones de términos y métodos se proporcionan para describir mejor la presente descripción y para guiar a los expertos en la técnica en la práctica de la presente descripción. Los términos en singular "un", "uno", "una", y "el/la" incluyen las referencias en plural a menos que el contexto dicte claramente lo contrario. De manera similar, la palabra "o" se pretende que incluya "y" a no ser que el contexto dicte claramente lo contrario. El término "comprende" significa "incluye". Por tanto, "que comprende A o B", significa "que incluye A, B, o A y B, sin excluir elementos adicionales".

Se entiende además que todos los tamaños de bases o los tamaños de aminoácidos, y todos los valores de pesos moleculares o masas moleculares, proporcionados para los ácidos nucleicos o polipéptidos son aproximados, y se proporcionan para la descripción. Aunque los métodos y materiales similares o equivalentes a los descritos en el presente documento pueden usarse en la práctica o ensayo de la presente descripción, se describen a continuación los métodos y materiales adecuados.

A menos que se explique de otro modo, todos los términos técnicos y científicos utilizados en el presente documento tienen el mismo significado que el que entiende comúnmente una persona normalmente experta en la técnica a la

cual pertenece la presente divulgación. Las definiciones de términos comunes sobre biología molecular pueden encontrarse en Benjamin Lewin, *Genes V*, publicado por Oxford University Press, 1994 (ISBN 0-19-854287-9); Kendrew y col. (eds.), *The Encyclopedia of Molecular Biology*, publicado por Blackwell Science Ltd., 1994 (ISBN 0-632-02182-9); y Robert A. Meyers (ed.), *Molecular Biology and Biotechnology: a Comprehensive Desk Reference*, publicado por VCH Publishers, Inc., 1995 (ISBN 1-56081-569-8).

A menos que se indique otra cosa, la nomenclatura de los sustituyentes que no se definen explícitamente en el presente documento se consiguen nombrando la parte terminal de la funcionalidad seguido por la funcionalidad adyacente hacia el punto de unión.

Un experto en la técnica reconocería que las anteriores definiciones no están destinadas a incluir patrones de sustitución impermisibles (por ejemplo, metilo sustituido con 5 grupos distintos, carbono pentavalente y similares). Tales patrones de sustitución impermisibles se reconocen fácilmente por un experto en la técnica.

Todas las publicaciones, solicitudes de patente, patentes y otras referencias mencionadas en el presente documento se han incorporado por referencia en su totalidad. Todas las secuencias que se proporcionan en los números de registro de Genbank se incorporan en el presente documento como disponibles el 11 de agosto de 2011. En caso de conflicto, la presente memoria descriptiva, que incluye explicaciones de términos, se regirá. Además, los materiales, métodos y ejemplos son ilustrativos únicamente y no tienen la intención de ser limitantes.

Para facilitar la revisión de las diversas realizaciones de la presente divulgación, se proporciona las siguientes explicaciones de términos específicos:

Administración: Proporcionar o dar a un sujeto uno o más agentes, tales como un agente que aumenta la expresión $\alpha 7\beta 1$ y/o trata uno o más síntomas asociados con distrofia muscular, mediante cualquier vía eficaz. Vías de administración ilustrativas incluyen, pero sin limitación, inyección (tal como subcutánea, intramuscular, intradérmica, intraperitoneal e intravenosa), oral, sublingual, rectal, transdérmica, intranasal, vaginal y vías inhalatorias.

Agente: Cualquier proteína, moléculas de ácido nucleico (que incluye ácidos nucleicos modificados químicamente), compuesto, anticuerpo, molécula pequeña, compuesto orgánico, compuesto inorgánico u otra molécula de interés. Un agente puede incluir un agente terapéutico, un agente diagnóstico o un agente farmacéutico. Un agente terapéutico o farmacéutico es uno que solo o junto con un compuesto adicional induce la respuesta deseada (tal como inducir un efecto terapéutico o profiláctico cuando se administran a un sujeto, que incluye el tratamiento de un sujeto con distrofia muscular).

En algunos ejemplos, un agente puede actuar directa o indirectamente para alterar la expresión y/o actividad de $\alpha 7\beta 1$. En un ejemplo particular, un agente terapéutico aumente significativamente la expresión y/o actividad de $\alpha 7\beta 1$ (que es una molécula asociada a distrofia muscular) tratando, de este modo, uno o más signos o síntomas asociados con distrofia muscular. Un ejemplo de un agente terapéutico es uno que puede aumentar la expresión y/o actividad del gen $\alpha 7\beta 1$ o producto de genes, por ejemplo, tal como se mide mediante una respuesta clínica (tal como una disminución en uno o más signos o síntomas asociados con la distrofia muscular, una mejora en la salud muscular, regeneración, reparación o mantenimiento de una célula o tejido muscular). "Mejorar la salud muscular" se refiere a una mejora en la salud muscular en comparación con un estado preexistente o en comparación con un estado que se produciría en ausencia de tratamiento. Por ejemplo, mejorar la salud muscular puede incluir mejorar la regeneración, mantenimiento o reparación muscular. Mejorar la salud muscular también puede incluir el tratamiento prospectivo de un sujeto para evitar o reducir el daño o lesión muscular. "Regeneración" se refiere a la reparación de células o tejido, tal como células musculares o tejido (u órganos) que incluye células musculares, después de una lesión o daño para al menos restaurar parcialmente el músculo o tejido a una condición similar en la que las células o tejido existían antes de que se produjera la lesión o daño. Regeneración también se refiere a facilitar la reparación de células o tejido en un sujeto que tiene una enfermedad que afecta a tales células o tejido para eliminar o aliviar los efectos de la enfermedad. En más ejemplos específicos, la regeneración coloca las células o tejido en la misma condición o en una condición fisiológica mejorada como antes de la lesión o daño producido o la condición en la que existirían en la ausencia de la enfermedad. "Mantenimiento" de células o tejido, tal como células musculares o tejido (u órganos) que incluye células musculares, se refiere al mantenimiento de células o tejido en al menos sustancialmente la misma condición fisiológica, tal como manteniendo tal condición incluso con la presencia de estímulo que normalmente causarían daño, lesión o enfermedad muscular. "Reparación" de células o tejido, tal como células musculares o tejido (u órganos) que incluye células musculares, se refiere al proceso fisiológico de curar el daño a células o tejido después de daño u otro traumatismo.

Un "agente farmacéutico" es un compuesto químico o composición capaz de inducir un efecto terapéutico o profiláctico deseado cuando se administran a un sujeto, solo o en combinación con otro(s) agente(s) terapéutico(s) o vehículos farmacéuticamente aceptables. En un ejemplo particular, un agente farmacéutico aumenta significativamente la expresión y/o actividad de $\alpha 7\beta 1$ tratando, de este modo, una afección o enfermedad asociada con expresión/actividad de $\alpha 7\beta 1$ disminuida, tal como distrofia muscular.

Acilo: H-C(O)-, alquil-C(O)-, alquil sustituido-C(O)-, cicloalquil-C(O)-, cicloalquil sustituido-C(O)-, aril sustituido-C(O)-, heteroaril-C(O)-, heteroaril sustituido-C(O)-, heterocicilil-C(O)- y heterocicilil sustituido-C(O)-.

5 Acilamino: -NR^aC(O)alquilo, -NR^aC(O)alquilo sustituido, -NR^aC(O)cicloalquilo, -NR^aC(O)cicloalquilo sustituido, -NR^aC(O)cicloalquenilo, -NR^aC(O)cicloalquenilo sustituido, -NR^aC(O)alquenilo, -NR^aC(O)alquenilo sustituido, -NR^aC(O)alquinilo, -NR^aC(O)alquinilo sustituido, -NR^aC(O)arilo, -NR^aC(O)arilo sustituido, -NR^aC(O)heteroarilo, -NR^aC(O)heteroarilo sustituido, -NR^aC(O)heterocicilo y -NR^aC(O)heterocicilo sustituido, en los que R^a se selecciona entre hidrógeno, alquilo, arilo y cicloalquilo.

10 Aciloxi: alquil-C(O)O-, alquil sustituido-C(O)O-, aril-C(O)O-, aril sustituido-C(O)O-, cicloalquil-C(O)O-, cicloalquil sustituido-C(O)O-, heteroaril-C(O)O-, heteroaril sustituido-C(O)O-, heterocicilil-C(O)O- y heterocicilil sustituido-C(O)O-

15 Acilalquilo: alquil-C(O)alquilO-, alquil sustituido-C(O)alquilO-, aril-C(O)alquilO-, aril sustituido-C(O)alquilO-, cicloalquil-C(O)alquilO-, cicloalquil sustituido-C(O)alquilO-, heteroaril-C(O)alquilO-, heteroaril sustituido-C(O)alquilO-, heterocicilil-C(O)alquilO- y heterocicilil sustituido-C(O)alquilO-.

20 Alquilo: Un hidrocarburo monovalente saturado o insaturado que tiene un número de átomos de carbono que varía de uno a diez (por ejemplo, alquilo C₁₋₁₀), que se obtiene a partir de la retirada de un átomo de hidrógeno desde un átomo de carbono de un compuesto precursor (por ejemplo, alcano, alqueno, alquino). Un grupo alquilo puede ser de cadena ramificada o lineal.

25 Alquenilo: Un hidrocarburo monovalente insaturado que tiene un número de átomos de carbono que varía de uno a diez (por ejemplo, alquenilo C₂₋₁₀), que tiene al menos un doble enlace carbono-carbono y se obtiene a partir de la retirada de un átomo de hidrógeno desde un átomo de carbono de un alqueno precursor. Un grupo alquenilo puede ser de cadena ramificada o lineal, cíclico, *cis*, o *trans* (por ejemplo, *E* o *Z*).

30 Alquinilo: Un hidrocarburo monovalente insaturado que tiene un número de átomos de carbono que varía de uno a diez (por ejemplo, alquinilo C₂₋₁₀), que tiene al menos un triple enlace carbono-carbono y se obtiene a partir de la retirada de un átomo de hidrógeno desde un átomo de carbono de un alquino precursor. Un grupo alquinilo puede ser de cadena ramificada, lineal o cíclico.

Alcoxi: -O-alquilo (por ejemplo, metoxi, etoxi, *n*-propoxi, isopropoxi, *n*-butoxi, *t*-butoxi, *sec*-butoxi, *n*-pentoxi).

35 Alquiltio: -S-alquilo, en el que el alquilo es como se define en el presente documento. Este término también incluye formas oxidadas de azufre, tales como -S(O)-alquilo o -S(O)₂-alquilo.

Amino: -NH₂.

40 Aminocarbonilo: -C(O)N(R^b)₂, en el que cada R^b se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocicilo, heterocicilo sustituido. También, cada R^b puede unirse opcionalmente junto con el enlace de nitrógeno del mismo para formar un grupo heterocicilo o heterocicilo sustituido, con la condición de que los R^b no sean ambos hidrógeno.

45 Aminocarbonilalquilo: -alquilC(O)N(R^b)₂, en el que cada R^b se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocicilo, heterocicilo sustituido. También, cada R^b puede unirse opcionalmente junto con el enlace de nitrógeno del mismo para formar un grupo heterocicilo o heterocicilo sustituido, con la condición de que los R^b no sean ambos hidrógeno.

50 Aminocarbonilamino: -NR^aC(O)N(R^b)₂, en el que cada R^a y R^b son como se definen en el presente documento.

Aminodicarbonilamino: -NR^aC(O)C(O)N(R^b)₂, en el que cada R^a y R^b son como se definen en el presente documento.

55 Aminocarboniloxi: -O-C(O)N(R^b)₂, en el que cada R^b es independientemente como se define en el presente documento.

Aminosulfonilo: -SO₂N(R^b)₂, en el que cada R^b es independientemente como se define en el presente documento.

60 Análogo o Derivado: Un compuesto que es lo suficientemente homogéneo para un compuesto, de manera que tiene una actividad funcional similar al compuesto original para un propósito deseado. Análogos o derivados se refiere a una forma de una sustancia, tal como colestán, que tiene al menos un grupo funcional alterado, añadido o retirado, en comparación con el compuesto precursor. En algunos ejemplos, se proporcionan ejemplos de un análogo en la Tabla 11, por ejemplo. "Grupo funcional" se refiere a un radical, distinto de un radical de hidrocarburo, que añade una propiedad física o química a una sustancia.

65

Arilo: un grupo carbocíclico aromático monovalente de 6 a 15 átomos de carbono que tiene un solo anillo (por ejemplo, fenilo) o múltiples anillos condensados (por ejemplo, naftilo), anillos condensados que pueden ser o no aromáticos con la condición de que el punto de unión sea a través de un átomo del grupo arilo aromático.

5 Ariloxi -O-arilo.

Arilitio -S-arilo, en el que arilo es como se define en el presente documento. Este término también incluye formas oxidadas de azufre, tal como -S(O)-arilo o -S(O)₂-arilo.

10 Actividad biológica: Los efectos beneficiosos o adversos de un agente sobre una materia viva. Cuando el agente es una mezcla química compleja, esta actividad se ejerce por el principio activo de la sustancia o farmacóforo, pero se puede modificar por los otros constituyentes. La actividad es generalmente dependiente a la dosis y no es poco común que tenga efecto que varían desde beneficiosos a adversos para una sustancia cuando va de dosis bajas a elevadas. En un ejemplo, el agente aumenta significativamente la actividad biológica de $\alpha 7\beta 1$ que reduce uno o más signos o síntomas asociados con la distrofia muscular.

15 Poner en contacto: Colocación en asociación física directa, que incluye tanto una forma sólida como líquida. Poner en contacto un agente con una célula puede producirse *in vitro* añadiendo el agente a células aisladas o *in vivo* administrando el agente a un sujeto.

20 Control: Una muestra o patrón usado para su comparación con una muestra de ensayo, tal como una muestra biológica obtenida a partir de un paciente (o una pluralidad de pacientes) sin una enfermedad o afección particular, tal como una distrofia muscular. En algunas realizaciones, el control es una muestra obtenida a partir de un paciente sano (o una pluralidad de pacientes) (también denominada en el presente documento como un control "normal"), tal como una muestra biológica normal. En algunas realizaciones, el control es un control histórico o un valor estándar (por ejemplo, una muestra de control previamente sometida a ensayo o un grupo de muestras que representan un valor basal o valores normales (por ejemplo, valores de expresión), tal como un valor basal o valores normales de un gen particular tal como un gen $\alpha 7\beta 1$, producto de genes en un sujeto sin una distrofia muscular). En algunos ejemplos, el control es un valor estándar que representa el valor promedio (o intervalo promedio de valores) obtenido a partir de una pluralidad de muestras de paciente (tal como un valor promedio o intervalo de valores del gen o productos de genes, tal como el gen $\alpha 7\beta 1$ o productos de genes, en los sujetos sin una distrofia muscular).

Carboxilo: -COOH o sales del mismo.

35 Carboxiéster: -C(O)O-alquilo, -C(O)O-alquilo sustituido, -C(O)O-arilo, -C(O)O-arilo sustituido, -C(O)O-cicloalquilo, -C(O)O-cicloalquilo sustituido, -C(O)O-heteroarilo, -C(O)O-heteroarilo sustituido, -C(O)O-heterociclilo y -C(O)O-heterociclilo sustituido.

40 (Carboxiéster)amino: -NR^a-C(O)O-alquilo, -NR^a-C(O)O-alquilo sustituido, -NR^a-C(O)O-arilo, -NR^a-C(O)O-arilo sustituido, -NR^a-C(O)O-cicloalquilo, -NR^a-C(O)O-cicloalquilo sustituido, -NR^a-C(O)O-heteroarilo, -NR^a-C(O)O-heteroarilo sustituido, -NR^a-C(O)O-heterociclilo y -NR^a-C(O)O-heterociclilo sustituido, en los que R^a es como se enumera en el presente documento.

45 (Carboxiéster)oxi: -O-C(O)O-alquilo, -O-C(O)O-alquilo sustituido, -O-C(O)O-arilo, -O-C(O)O-arilo sustituido, -O-C(O)O-cicloalquilo, -O-C(O)O-cicloalquilo sustituido, -O-C(O)O-heteroarilo, -O-C(O)O-heteroarilo sustituido, -O-C(O)O-heterociclilo y -O-C(O)O-heterociclilo sustituido.

Ciano: -CN.

50 Cicloalquilo: grupos de alquilo cíclico (o alqueno o alquino) de 3 a 10 átomos de carbono que tienen un solo anillo o múltiples anillos cíclicos, incluyendo sistemas de anillo condensados, puenteados y espiro (por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, etc.).

(Cicloalquil)oxi: -O-cicloalquilo.

55 (Cicloalquil)tio: -S-cicloalquilo. Este término también incluye formas oxidadas de azufre, tales como -S(O)-cicloalquilo o -S(O)₂-cicloalquilo.

60 Disminución: Reducir la calidad, cantidad o resistencia de algo. En un ejemplo, una terapia disminuye uno o más síntomas asociados con la distrofia muscular, por ejemplo, en comparación con la respuesta en la ausencia de la terapia.

65 Diagnóstico: El proceso de identificar una enfermedad, tal como distrofia muscular, por sus signos, síntomas y resultados de diversos ensayos. La conclusión alcanzada a través de ese proceso también se denomina "un diagnóstico". Formas de someter a ensayo realizadas comúnmente incluyen análisis de sangre, imagenología, uranálisis y biopsia.

Cantidad eficaz: Una cantidad de agente que es suficiente para generar una respuesta deseada, tal como reducir o inhibir uno o más signos o síntomas asociados con una afección o enfermedad. Cuando se administra a un sujeto, se usará una dosificación que conseguirá concentraciones de tejido/célula diana. En algunos ejemplos, una "cantidad eficaz" es una que trata uno o más síntomas y/o causas subyacentes de cualquier trastorno o enfermedad.

En algunos ejemplos, una "cantidad eficaz" es una cantidad terapéuticamente eficaz en la cual el agente solo con un agente(s) terapéutico adicional (por ejemplo, agentes antipatógenos), induce la respuesta deseada tal como el tratamiento de una distrofia muscular, tal como DMD, FCMD o MDC1A.

En ejemplos concretos, es una cantidad de un agente capaz de aumentar la expresión o actividad del gen $\alpha 7\beta 1$ por al menos el 20%, al menos el 50%, al menos el 60%, al menos el 70%, al menos el 80%, al menos el 90%, al menos el 95%, al menos el 98% o incluso al menos el 100% (eliminación de la enfermedad hasta un punto más allá de la detección).

En algunos ejemplos, una cantidad eficaz es una cantidad de una preparación farmacéutica que sola o junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable o uno o más agentes terapéuticos adicionales, induce la respuesta deseada.

En un ejemplo, una respuesta deseada es aumentar el tiempo de supervivencia de un individuo ralentizando la progresión de la enfermedad, tal como ralentizando la progresión de la distrofia muscular. La enfermedad no necesita ser inhibida completamente para la que la preparación farmacéutica sea eficaz. Por ejemplo, una preparación farmacéutica puede disminuir la progresión de la enfermedad por una cantidad deseada, por ejemplo, por al menos el 20%, al menos el 50%, al menos el 60%, al menos el 70%, al menos el 80%, al menos el 90%, al menos el 95%, al menos 98% o incluso de al menos 100%, en comparación con la progresión típica en ausencia de la preparación farmacéutica.

En otro ejemplo adicional, es una cantidad suficiente para aliviar parcial o completamente los síntomas de la distrofia muscular en el sujeto. El tratamiento puede implicar solo ralentizar la progresión de la enfermedad temporalmente, pero también puede incluir detener o invertir la progresión de la enfermedad de permanentemente.

Cantidades eficaces de los agentes descritos en el presente documento pueden determinarse de muchos modos distintos, tal como evaluando para una reducción en uno o más signos o síntomas asociados con la distrofia muscular en el sujeto o midiendo el nivel de expresión de una o más moléculas conocidas por estar asociadas con la distrofia muscular. También pueden determinarse cantidades eficaces mediante diversos ensayos *in vitro*, *in vivo* o *in situ*, incluyendo los ensayos descritos en el presente documento.

Los agentes terapéuticos desvelados pueden administrarse en una sola dosis o en varias dosis, por ejemplo, diariamente, durante el transcurso del tratamiento. Sin embargo, la cantidad eficaz puede depender de la fuente aplicada (por ejemplo, una molécula de ácido nucleico aislada de un extracto celular frente a un ácido nucleico químicamente sintetizado o purificado), tratándose al sujeto, la gravedad y el tipo de afección siendo tratada y la forma de administración.

Expresión: El proceso mediante el cual la información codificada de un gen se convierte en una parte funcional, no funcional o estructural de una célula, tal como la síntesis de una proteína. La expresión génica puede estar influenciada por señales externas. Por ejemplo, exposición de una célula a una hormona puede estimular la expresión de un gen inducido por hormona. Distintos tipos de células pueden responder de forma distinta a una señal idéntica. La expresión de un gen también se puede regular en cualquier sitio de la trayectoria desde ADN a ARN a proteína. La regulación puede incluir controles sobre la transcripción, traducción, transporte y procesamiento de ARN, degradación de moléculas intermedias tales como ARNm o mediante la activación, inactivación, compartimentación o degradación de moléculas de proteína específicas después de ser producidas. En un ejemplo, expresión, tal como expresión de $\alpha 7\beta 1$, puede regularse para tratar uno o más signos o síntomas asociados con distrofia muscular.

La expresión de una molécula de ácido nucleico puede alterarse respecto a una molécula de ácido nucleico normal (tipo silvestre). Alteraciones en la expresión del gen, tal como expresión diferencial, incluyen, pero sin limitación: (1) sobreexpresión; (2) subexpresión; o (3) supresión de expresión. Alteraciones en la expresión de una molécula de ácido nucleico puede asociarse con, y en causa de hecho, un cambio en la expresión de la proteína correspondiente.

La expresión de proteínas puede alterarse también de algún modo para que sea distinta de la expresión de la proteína en una situación normal (tipo silvestre). Esta incluye, aunque no necesariamente limitada a: (1) una mutación en la proteína de modo que uno o más de los restos de aminoácidos es distinto; (2) una supresión o adición corta de uno o unos pocos (tal como no más de 10-20) restos de aminoácido a la secuencia de la proteína; (3) una supresión o adición más larga de restos de aminoácidos (tales como al menos 20 restos) de modo que se retira o añade un dominio de proteína completo o subdominio; (4) expresión de una cantidad aumentada de la proteína en comparación con una cantidad de control o estándar; (5) expresión de una cantidad disminuida de la proteína en comparación con una cantidad de control o estándar; (6) alteración del emplazamiento subcelular o indicación de la proteína; (7) alteración de la expresión temporalmente regulada de la proteína (de modo que la

proteína se expresa cuando normalmente no lo haría o, de forma alternativa, no se expresa cuando normalmente lo haría); (8) alteración en la estabilidad de una proteína a través de una longevidad aumentada en el tiempo en el que la proteína permanece localizada en una célula; y (9) alteración de la expresión localizada (tal como específica a órgano o tejido o localización subcelular) de la proteína (de modo que la proteína no se expresa cuando normalmente se expresaría o se expresa cuando normalmente no se expresaría), cada una comparada a un control o estándar. Controles o patrones para la comparación con una muestra, para la determinación de la expresión diferencial, incluyen muestras que se consideran normales (en cuando a que no están alteradas para la característica deseada, por ejemplo, una muestra de un sujeto que no tiene distrofia muscular, tal como DMD, FCMD o MDC1A) así como valores de laboratorio (por ejemplo, intervalo de valores), incluso cuando esté establecida de forma arbitraria, teniendo en cuenta que tales valores pueden variar de laboratorio en laboratorio.

Los patrones de laboratorio y valores pueden establecerse basándose en un valor de población conocido o determinado y pueden suministrarse en el formato de un gráfico o tabla que permita la comparación de los valores experimentalmente determinados medidos.

Matriz extracelular: Una estructura extracelular de un tejido a una capa del mismo, que incluye la disposición, composición y formas de uno o más componentes de la matriz, tales como proteínas, que incluyen proteínas estructurales tales como colágeno y elastina, proteínas tales como fibronectina y lamininas y proteoglicanos. La matriz puede comprender colágeno fibrilar, que tiene una red de fibras. En algunos ejemplos, la matriz extracelular está conecta a células mediante la red de proteínas costaméricas.

Halógeno o halo: flúor, cloro, bromo y yodo.

Heteroarilo: un grupo aromático de 1 a 10 átomos de carbono y de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en oxígeno, nitrógeno y azufre dentro del anillo. Tales grupos heteroarilo pueden tener un solo anillo (por ejemplo, piridinilo o furilo) o múltiples anillos condensados (por ejemplo, indolizínilo o benzotienilo), en los que los anillos condensados pueden ser aromático o no y/o contener un heteroátomo, con la condición de que el punto de unión sea a través de un átomo del grupo heteroarilo aromático. En una realización, el átomo o átomos del anillo de nitrógeno y/o azufre del grupo heteroarilo están opcionalmente oxidados para proporcionar el N-óxido (N→O), sulfinilo o restos sulfinilo.

Heteroariloxi: -O-heteroarilo.

Heteroariltio: -S-heteroarilo. Este término también incluye formas oxidadas de azufre, tales como -S(O)-heteroarilo o -S(O)₂-heteroarilo.

Heterociclilo: un grupo saturado, insaturado o combinaciones de los mismos, que tienen un solo anillo o múltiples anillos condensados, incluyendo sistemas de anillo condensados, puenteados y espiro, y que tienen de 3 a 15 átomos en el anillo, incluyendo de 1 a 4 heteroátomos, seleccionados entre nitrógeno, azufre u oxígeno. Estos grupos pueden estar sustituidos con uno o más de los sustituyentes desvelados en el presente documento para arilo sustituido y/o alquilo sustituido. Estos grupos abarcan, por ejemplo, un heterociclilo saturado condensado con uno o más hidrocarburos aromáticos o grupos heteroarilo.

Heterociclioxi: -O-heterociclilo.

Heterociciltio: -S-heterociclilo. Este término también incluye formas oxidadas de azufre, tales como -S(O)-heterociclilo o -S(O)₂-heterociclilo.

Hidroxilo o Hidroxi: -OH.

Imino: -N=R^c en el que R^c puede seleccionarse entre hidrógeno, aminocarbonilalquiloxi, aminocarbonilalquiloxi sustituido, aminocarbonilalquilamino y aminocarbonilalquilamino sustituido.

Aumentar: Potenciar la calidad, cantidad o la resistencia de algo. En un ejemplo, un agente aumenta la actividad o expresión de α7β1, por ejemplo en relación a la ausencia del agente. En un ejemplo particular, un agente aumenta la actividad o expresión de α7β1 en al menos un 10 %, al menos un 20 %, al menos un 50 % o incluso al menos un 90 %, incluyendo entre un 10 % y un 95 %, del 20 % al 80 %, del 30 % al 70 %, del 40 % al 50 %, tal como un 10 %, 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, 98 % o 100 %. Tales aumentos pueden medirse usando los métodos desvelados en el presente documento.

En un ejemplo particular, una terapia aumenta (también conocido como que incrementa) la expresión de α7β1, tal como un aumento de al menos el 10%, al menos el 20%, al menos el 50% o incluso al menos el 90% en la expresión de α7β1, tratando/aliviando, de este modo, uno o más signos o síntomas asociados con distrofia muscular. En algunos ejemplos, un aumento en la expresión se refiere a un aumento en el producto de genes α7β1. Un producto de genes α7β1 puede ser ARN (tal como ARNm, ARNr, ARNt y ARN estructural) o proteína.

El incremento de genes incluye cualquier aumento detectable en la producción de un producto de genes $\alpha 7\beta 1$. En ciertos ejemplos, la producción de un producto de genes $\alpha 7\beta 1$ aumenta por al menos 2 veces, por ejemplo, al menos 3 veces o al menos 4 veces, en comparación con un control (tal como una cantidad de expresión génica en una célula normal). En un ejemplo, Un control es una cantidad relativa de una expresión génica $\alpha 7$ o expresión proteica en una muestra biológica tomada a partir de un sujeto que no tiene distrofia muscular, tal como DMD, FCMD o MDC1A. Tales aumentos se pueden medir usando los métodos que se desvelan en el presente documento. Por ejemplo, "detectar o medir la expresión de $\alpha 7\beta 1$ " incluye la cuantificación de la cantidad de gen, producto de genes o modulador del mismo presente en una muestra. La cuantificación puede ser o bien numérica o bien relativa. La detección de la expresión del gen, producto del gen o moduladores del mismo se puede lograr usando cualquier método conocido en la técnica o descrito en el presente documento, tal como midiendo ácidos nucleicos mediante PCR (tal como RT-PCR y proteínas mediante ELISA. En determinadas primarias, el cambio detectado es un aumento o disminución en la expresión en comparación con un control, tal como un valor de referencia o un sujeto de control sano. En algunos ejemplos, el aumento o disminución detectado es un aumento o disminución de al menos dos veces en comparación con el control o patrón. Controles o patrones para la comparación con una muestra, para la determinación de la expresión diferencial, incluyen muestras que se consideran normales (en cuando a que no están alteradas para la característica deseada, por ejemplo, una muestra de un sujeto que no tiene distrofia muscular, tal como DMD, FCMD o MDC1A) así como valores de laboratorio (por ejemplo, intervalo de valores), incluso cuando esté establecida de forma arbitraria, teniendo en cuenta que tales valores pueden variar de laboratorio en laboratorio.

Los patrones de laboratorio y valores pueden establecerse basándose en un valor de población conocido o determinado y pueden suministrarse en el formato de un gráfico o tabla que permita la comparación de los valores experimentalmente determinados medidos.

En otras realizaciones de los métodos, el aumento o disminución es una cantidad de diagnóstico significativo, que se refiere a un cambio de una magnitud suficiente para proporcionar una probabilidad estadística del diagnóstico.

El nivel de expresión en o bien un modo cualitativo o bien cuantitativo puede detectar ácido nucleico o proteína. Métodos ilustrativos incluyen análisis de micromatrices, RT-PCR, transferencia de Northern, transferencia de Western y espectrometría de masas.

Inhibir una enfermedad o afección: Una oración que se refiere a reducir el desarrollo de una enfermedad o afección, por ejemplo, en un sujeto que está en riesgo de una enfermedad o que tiene una enfermedad particular. Los métodos particulares de la presente divulgación proporcionan métodos para inhibir la distrofia muscular.

Integrina: Un receptor de glicoproteína de la transmembrana de la superficie celular. Las integrinas están implicadas en muchos procesos biológicos tales como curación de heridas, formación de coágulos sanguíneos, regulación génica y respuestas inmunes. Las integrinas pueden regular moléculas de adhesión celular específica a tejido. Las integrinas son glicoproteínas heterodiméricas no covalentemente asociadas compuestas de dos subunidades. Las subunidades, que son α y β designadas, tiene pesos moleculares aproximados de 150-180 kilodaltons y 90-110 kilodaltons, respectivamente.

La $\alpha 7\beta 1$ integrina es un receptor de laminina principal expresada en el músculo esquelético. La $\alpha 7\beta 1$ integrina juega un papel importante en el desarrollo de uniones neuromusculares y miotendinosas. En el adulto, la $\alpha 7\beta 1$ integrina se concentra en los sitios de unión y se encuentra en regiones fuera de la unión donde media la adhesión de las fibras musculares a la matriz extracelular. Los ratones que carecen de la cadena $\alpha 7$ desarrollan distrofia muscular que afecta las uniones miotendinosas. La ausencia de la $\alpha 7$ integrina resulta en la deposición de la matriz defectuosa en la unión miotendinosa. La pérdida de la $\alpha 7$ integrina en ratones sarcoglicano-y resulta en la patología muscular severa. La ausencia de la $\alpha 7$ integrina en ratones *mdx* resulta además en distrofia muscular severa, lo que confirma que la $\alpha 7\beta 1$ integrina sirve como un modificador genético importante para las distrofias musculares Duchenne y otras.

Las mutaciones en el gen $\alpha 7$ son responsables de la distrofia muscular en humanos. Un tamizaje de 117 biopsias musculares de pacientes con enfermedad muscular indefinida reveló 3 que carecían de la cadena $\alpha 7$ de la integrina y tenían niveles reducidos de la cadena $\beta 1D$ de la integrina. Estos pacientes exhibieron retrasos en los avances del desarrollo y movilidad defectuosa consistente con el papel de la $\alpha 7\beta 1$ integrina en el desarrollo y función de la unión neuromuscular y miotendinosa.

Diversas líneas de evidencia sugieren que la $\alpha 7$ integrina puede ser importante para la regeneración muscular. Por ejemplo, durante el desarrollo embrionario, la $\alpha 7\beta 1$ integrina regula la migración de mioblastos a regiones de formación de miofibrilla. Se ha encontrado que MyoD (proteína de determinación miogénica) transactiva la expresión génica de la $\alpha 7$ integrina *in vitro*, lo que aumentaría los niveles de $\alpha 7$ integrina en células satélites activadas. Las líneas celulares de mioblastos de humano, de ratón y de rata derivadas de células satélites expresan altos niveles de $\alpha 7$ integrina. Se detectan elevados el ARNm de la $\alpha 7$ integrina y la proteína en el músculo esquelético de ratones *mdx* de 5 semanas de edad, lo que se correlaciona con el periodo de máxima degeneración y regeneración muscular. Además, la $\alpha 7\beta 1$ integrina se asocia con la proteína de unión a $\alpha 1$ integrina específica de músculo (MIBP),

que regula la deposición de laminina en mioblastos C2C12. La laminina proporciona un medio ambiente que apoya la migración y la proliferación de mioblastos. Finalmente, la expresión mejorada de la $\alpha 7$ integrina en músculo esquelético distrófico resulta en el número aumentado de células satélites.

Las secuencias para las subunidades de $\alpha 7 \beta 1$ integrina están públicamente disponibles en el GenBank, véase, por ejemplo, el n.º de registro de Genes NM_001144116 (humano) y NM_008398.2 (ratón) para $\alpha 7$ integrina, y el n.º de registro de Genes NM_002211 para $\beta 1$ integrina (también conocida como CD29), cada uno de los cuales se incorpora en el presente documento por referencia como disponible el 8 de septiembre de 2011. Se desvelan en el presente documento agentes moduladores de $\alpha 7 \beta 1$ integrina ilustrativos, tales como en las Tablas 8, 9 y 10, que incluyen ciclopirox etanolamina, deferoxamina, 2,2-dipiridil, 5 α -colestano-3 β -ol-6-ona, Compuesto ID n.º 1001, Compuesto ID n.º 1002, Compuesto ID n.º 1003, N032-0003, N066-0070, N069-0071, N069-0075, 1080-0573, N064-0028, N066-0053, o N069-0073 o análogos que se proporcionan en el presente documento, tal como en la Tabla 10, Tabla 11, Tabla 6 (véase Anexo I de la Solicitud de patente provisional de los EE.UU. n.º 61/796.476), Tabla 7 (véase Anexo II de la Solicitud de patente provisional de los EE.UU. n.º 61/796.476), Tabla 13 o combinaciones de las mismas.

Una afección asociada a $\alpha 7 \beta 1$ integrina es una afección asociada con una expresión o actividad de $\alpha 7 \beta 1$ integrina alterada, que incluye distrofia muscular, tal como DMD, FCMD, LGMD, FHMD, distrofia muscular de Becker y/o MDC1A.

Laminina: Cualquiera de la familia de glicoproteínas que están involucradas típicamente en la formación y mantenimiento de las matrices extracelulares. La laminina es un heterotrímero formado a partir de una cadena α , una cadena β , y una cadena γ . Las diversas cadenas de una laminina particular pueden afectar las propiedades de la molécula. En algunos aspectos de la presente divulgación, los fragmentos, derivados, o análogos de varias lamininas pueden usarse, tal como lamininas con al menos una porción al menos de cadena sustancialmente homóloga a la cadena de laminina $\alpha 1$. Un "fragmento de laminina" como se usa en el presente documento, se refiere a una parte de una sustancia, tal como laminina. Un fragmento puede ser, en algunos ejemplos, un dominio o cadena particular de una proteína. Por ejemplo, realizaciones particulares de la presente divulgación involucran administrar un fragmento de laminina-1 que corresponde al menos a una porción de (o toda) la cadena de laminina $\alpha 1$. Los fragmentos pueden ser sintéticos o pueden derivarse de sustancias parentales más grandes.

En algunos aspectos, las lamininas pueden administrarse como una mezcla de lamininas, que incluyen fragmentos, análogos y derivados de los mismos. Métodos adecuados para la preparación de análogos de dominios de laminina se desvelan en la Patente de los EE.UU. n.º 6.933.280. Los materiales de laminina o composiciones de la presente divulgación pueden administrarse como moléculas discretas o pueden formar un complejo con, o conjugarse a, otra sustancia. Por ejemplo, la laminina puede combinarse con un vehículo, tal como para ayudar en la administración de la laminina a un sitio de interés o para aumentar la captación o la incorporación fisiológica de la laminina.

En ejemplos específicos, la laminina administrada incluye o consiste de laminina-1 (LAM-111), que incluye las cadenas $\alpha 1 \beta 1 \gamma 1$. En ejemplos adicionales, la laminina administrada incluye o consiste de laminina-2, que incluye las cadenas $\alpha 2 \beta 1 \gamma 1$. Aun en otros ejemplos adicionales, la laminina administrada incluye o consiste de laminina-4, que incluye las cadenas $\alpha 2 \beta 2 \gamma 1$.

Las lamininas pueden obtenerse a partir de cualquier fuente adecuada. Por ejemplo, la laminina-1 puede obtenerse a partir de tejido de la placenta o del sarcoma murino Engelbreth-Holm-Swarm. Los métodos adecuados para aislar varias lamininas se describen en la patente de los Estados Unidos núm. 5.444.158. Músculo: Cualquier mioblasto, miocito, miofibrilla, miotubo u otra estructura compuesta de células musculares. Los músculos o miocitos pueden ser esqueléticos, lisos, o cardíacos. El músculo además puede referirse a, en implementaciones particulares de la presente divulgación, células u otros materiales capaces de formar miocitos, tales como las células madres y las células satélites.

Distrofia muscular: Un término usado para referirse a un grupo de trastornos genéticos que conducen a una debilidad muscular progresiva. La distrofia muscular puede resultar en debilidad del músculo esquelético y defectos en las proteínas del músculo esquelético, que conducen a una variedad de funciones fisiológicas defectuosas. No existe un tratamiento satisfactorio para la distrofia muscular. Los tratamientos existentes típicamente se enfocan en la atenuación de los efectos de la enfermedad y en mejorar la calidad de vida del paciente, tal como a través de la terapia física o a través de la provisión de dispositivos ortopédicos.

Los genes mutados asociados con la distrofia muscular son responsables de la codificación de un número de proteínas asociadas con la red de proteínas costaméricas. Tales proteínas incluyen laminina-2, colágeno, distroglicano, integrinas, caveolina-3, anquirina, distrofina, α -distrobrevina, vinculina, plectina, BPAG1b, proteínas LIM musculares, desmina, proteína LIM asociada a actina, α -actina, titina, teletonina, cifer, miotilina, y el complejo sarcoglicano/sarcospan.

La forma más común de distrofia muscular es DMD, que afecta a 1 de cada 3.500 nacimientos de varones vivos. La DMD es un trastorno recesivo ligado a X caracterizado por una mutación en el gen que codifica la distrofina. La

distrofina es una proteína citoesquelética de aproximadamente 430 kDa de tamaño. Esta proteína trabaja para conectar el citoesqueleto de las células y la matriz extracelular. La pérdida de distrofina en pacientes con DMD lleva a una pérdida de la unión de fibras musculares en la matriz extracelular durante la contracción, que lleva, finalmente, a un daño de las fibras progresivo, fuga de membrana y pérdida de la función muscular. La mayoría de pacientes fallece antes de alcanzar la edad de 30 años debido a una fallo respiratorio o cardíaco.

La distrofia muscular de Becker (también conocida como *distrofia muscular pseudohipertrofica benigna*) está relacionada con la DMD en que ambas resultan a partir de una mutación en el gen de la *distrofina*, pero en la DMD no se produce distrofina funcional haciendo que la DMD sea mucho más grave que la BMD. La BMD es un trastorno heredado recesivo ligado a X caracterizado por una debilitación lenta progresiva muscular en las piernas y pelvis. La BMD es un tipo de distrofinopatía, que incluye un espectro de enfermedades musculares en las que hay una distrofina insuficiente producida en las células musculares, resulta en la inestabilidad en la estructura de la membrana de las células musculares. Esta es causada por mutaciones en el gen distrofina, que codifica la proteína distrofina. El patrón de desarrollo de síntomas de la BMD es similar a la DMD, con una progresión posterior y a una velocidad mucho más inferior.

Las distrofias musculares congénitas están causadas por mutaciones génicas. La FCMD y MDC1A son ejemplos de distrofias musculares congénitas. La MDC1A es una distrofia muscular congénita debido a una mutación genética en el gen *LAMA2* que resulta en la carencia de o pérdida completa de proteína laminina- $\alpha 2$. Esta pérdida de laminina- $\alpha 2$ lleva a una ausencia de lamininas-211/221. Las lamininas-211/221 son componentes principales de la matriz extracelular y juegan un papel importante en el desarrollo de las células musculares. Durante la diferenciación de células musculares la laminina se enlaza a la $\alpha 7\beta 1$ integrina. Sin la laminina- $\alpha 2$, las fibras musculares son incapaces de adherirse a la membrana de base y los miotubos padecen apoptosis. La regeneración muscular también falla, llevando a una pérdida de la reparación muscular y un aumento en la fibrosis muscular e inflamación. Esta lesión tisular crónica es una causa principal de morbilidad y mortalidad en MDC1A.

Las distrofias musculares congénitas (CMD) y distrofia muscular de la cadera (LGMD) son formas comunes de distrofias musculares altamente heterogéneas que pueden distinguirse por su edad en su aparición. En la CMD, la aparición de los síntomas es al nacimiento o en los primeros 6 meses de vida; en la LGMD la aparición de los síntomas aparece en la niñez avanzada, adolescencia o incluido en la vida adulta. La herencia de LGMD puede ser dominante autosómica (LGMD tipo 1) o recesiva autosómica (LGMD tipo 2), la CMD se hereda recesivamente. La CMD y LGMD pueden solaparse ambas clínica y genéticamente.

La MDC1A es una enfermedad de desgaste muscular progresiva que resulta en niños limitados a una silla de ruedas, requiriendo una ayuda ventilatoria para respirar y muerte prematura. Los síntomas se detectan al nacimiento con poco tono muscular y síndrome de bebé "flojo". DMD, BMD y LGM son enfermedades degenerativas musculares diagnosticadas normalmente a los 3-5 años de edad cuando los niños muestran un retraso en el desarrollo que incluye la capacidad de andar y subir escaleras. La enfermedad es progresiva y los niños se limitan normalmente a una silla de ruedas en su adolescencia y requieren ayuda ventilatoria.

La distrofia muscular congénita de Fukuyama (FCMD) es una afección heredada que afecta de forma predominante a los músculos, cerebro y ojos. Las distrofias musculares congénitas son un grupo de afecciones genéticas que causan debilidad y desgaste muscular (atrofia) empezando de forma muy temprana en la vida. La distrofia muscular congénita de Fukuyama afecta los músculos esqueléticos, que nos músculos del cuerpo que se usan para el movimiento. Los primeros signos del trastorno aparecen en la infancia temprana e incluye un lloro débil, una alimentación pobre y un tono muscular débil (hipotonía). La debilidad de los músculos faciales a menudo lleva a un aspecto facial distintivo que incluye párpados caídos (ptosis) y boca abierta. En la niñez, la debilidad muscular y deformaciones en las articulaciones (contracturas) restringen el movimiento e interfieren con el desarrollo de las destrezas motoras tales como sentarse, mantenerse de pie y caminar. La distrofia muscular congénita de Fukuyama también altera el desarrollo cerebral. Las personas con esta afección tienen una anomalía cerebral denominada lisencefalia en adoquinado, en la cual la superficie de cerebro se desarrolla un aspecto accidentado, irregular (como la de los adoquines). Estos cambios en la estructura del cerebro llevan a un desarrollo significativamente retrasado del habla y habilidades motoras y discapacidad intelectual de moderada a grave. Las habilidades sociales se ven menos gravemente afectadas. La mayoría de niños con distrofia muscular congénita de Fukuyama nunca son capaces de mantenerse en pie o andar, aunque algunos pueden sentarse sin apoyo y deslizarse por el suelo en una posición sentada. Más de la mitad de todos los niños afectados también experimentan convulsiones. Otros signos y síntomas de la distrofia muscular congénita de Fukuyama incluyen visión defectuosa, otras anomalías oculares y problemas cardíacos lentamente progresivos después de los 10 años. A medida que la enfermedad progresa, las personas afectadas pueden desarrollar dificultades en tragar que pueden llevar a una infección pulmonar bacteriana denominada neumonía de aspiración. Debido a los graves problemas médicos asociados con la distrofia muscular congénita de Fukuyama, la mayoría de personas con el trastorno solo viven hasta la niñez avanzada o adolescencia.

La distrofia muscular congénita de Fukuyama se observa casi exclusivamente en Japón, en donde es la segunda forma más común de distrofia muscular en la niñez (después de la distrofia muscular de Duchenne). La distrofia muscular congénita de Fukuyama tiene una incidencia estimada de 2 a 4 por cada 100.000 niños japoneses.

La distrofia muscular congénita de Fukuyama está causada por mutaciones en el gen FKTN que codifica la fukutina. La mutación más común en el gen FKTN reduce la cantidad de fukutina producida en las células. Un déficit de fukutina probablemente evita la modificación normal de α -dístroglicano, que perturba esa función normal de la proteína. Sin un α -dístroglicano funcional que establezca las células musculares, las fibras musculares se vuelven dañadas según se contraen repetidamente y se relajan con el uso. Las fibras dañadas se debilitan y mueren con el tiempo, llevando a una debilidad y atrofia progresiva de los músculos esqueléticos.

Un α -dístroglicano defectuoso también afecta a la migración de las neuronas durante el desarrollo temprano del cerebro. En lugar de detenerse cuando alcanzan sus destinaciones previstas, algunas neuronas migran pasada la superficie del cerebro en el espacio lleno de fluido que lo rodea. Puesto que la distrofia muscular congénita de Fukuyama implica un mal funcionamiento del α -dístroglicano, esta afección se describe como una dístroglicanopatía.

La distrofia muscular facioescapulohumeral (FHMD) es una forma de distrofia muscular asociada con debilitación y pérdida muscular progresiva del tejido muscular. Al contrario de la DMD y BMD que afectan principalmente al tronco inferior, la FSHD afecta el tronco superior, principalmente la cara, hombros y músculos de la parte superior del brazo. Sin embargo, puede afectar músculos alrededor de la pelvis, caderas y parte inferior de la pierna. Los síntomas de la FSHD a menudo no aparecen hasta la edad de 10-26 años, pero no es poco común que los síntomas aparezcan mucho después. En algunos casos, los síntomas nunca se desarrollan. Los síntomas son normalmente leves y se empeoran muy lentamente. La debilidad muscular facial es común y puede incluir caída de párpados, incapacidad de silbar, expresión facial disminuida, expresión facial deprimida o enfadada, dificultad de pronunciar palabras, debilidad muscular de los hombros (llevando a deformidades tales como omóplatos pronunciados (aleteo escapular) y hombros caídos, debilidad del tronco inferior, pérdida auditiva y posible afecciones cardíacas.

Oxo: (=O).

Vehículos farmacéuticamente aceptables: Los excipientes farmacéuticamente aceptables (vehículos) útiles en la presente divulgación son convencionales. Remington's Pharmaceutical Sciences, por E. W. Martin, Mack Publishing Co., Easton, PA, 19ª Edition (1995), describe composiciones y formulaciones adecuadas para el suministro farmacéutico de uno o más agentes, tales como uno o más de agentes moduladores de $\alpha 7\beta 1$.

En general, la naturaleza del vehículo dependerá del modo particular de administración que se está empleando. Por ejemplo, las formulaciones parenterales pueden incluir fluidos inyectables que incluyen fluidos farmacéuticos y fisiológicamente aceptables tales como agua, solución salina fisiológica, soluciones de sal equilibrada, dextrosa acuosa, glicerol o similares como un excipiente. Además de vehículos biológicamente neutrales, agentes farmacéuticos para ser administrados pueden contener pequeñas cantidades de sustancias auxiliares no tóxicas, tales como agentes humectantes o emulsionantes, conservantes, agentes tamponantes del pH y similares, por ejemplo, acetato de sodio o monolaurato de sorbitán, lactato sódico, cloruro de potasio, cloruro cálcico y oleato de trietanolamina.

Profármaco: Un compuesto que se transforma *in vivo* para producir el compuesto precursor, por ejemplo, mediante hidrólisis en el intestino o conversión enzimática en la sangre.

Muestra (o muestra biológica): Un espécimen biológico que contiene ADN genómico, ARN (que incluye ARNm), proteína o combinaciones de los mismos, obtenidas a partir de un sujeto. Los ejemplos incluyen, pero sin limitación, sangre periférica, orina, saliva, biopsia tisular, espécimen quirúrgico y autopsia material. En un ejemplo, una muestra incluye biopsia muscular, tal como de un sujeto con DMD, FCMD o MDC1A.

Signos o síntomas: Cualquier prueba subjetiva de enfermedad o de una afección del sujeto, por ejemplo, tal prueba según sea percibida por el sujeto; un cambio evidente en una afección del sujeto indicativa de algún estado corporal o mental. Un "signo" es cualquier anomalía indicativa de enfermedad, que se puede descubrir cuando se examina o evalúa un sujeto. Un signo es generalmente una indicación objetiva de enfermedad. Los signos incluyen, aunque no están limitados a ningún parámetro medible tales como ensayos para detectar distrofia muscular, que incluye la medición de los niveles de creatina quinasa, electromiografía (para determinar si la debilidad está causada por la destrucción de tejido muscular en lugar de por daño a los nervios) o inmunohistoquímica/inmunotransferencia/inmunoensayo (por ejemplo, ELISA) para medir las moléculas asociadas a distrofia muscular, tal como $\alpha 7\beta 1$ integrina. En un ejemplo, la reducción o inhibición de uno o más síntomas asociados con distrofia muscular, incluye el aumento de la actividad o expresión de $\alpha 7\beta 1$ integrina por una cantidad deseada, por ejemplo, por al menos el 20%, al menos el 50%, al menos el 60%, al menos el 70%, al menos el 80%, al menos el 90%, al menos el 95%, al menos 98% o incluso de al menos 100%, en comparación con la actividad y/o expresión en ausencia del tratamiento. Los síntomas de distrofia muscular incluyen, pero sin limitación, debilidad y pérdida muscular, dificultad al correr, dificultad al brincar, dificultad al saltar, dificultar al caminar, dificultar al respirar, cansancio, deformidades esqueléticas, deformidades musculares (contracciones de talones; pseudohipertrofia de los músculos de las pantorrillas), enfermedad cardíaca (tal como cardiomiopatía dilatada), niveles elevados de creatina fosfoquinasa (CK) en sangre o combinaciones de los mismos.

Sujeto: Organismos vertebrados multicelulares vivos, una categoría que incluye mamíferos humanos y no humanos.

Alquilo sustituido: un grupo alquilo (o alquenoilo o alquiniilo) que tiene de 1 a 5 átomos de hidrógeno reemplazados por sustituyentes alcoxi seleccionados, alcoxi sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, acilalquilo, amino, amino sustituido, aminocarbonilo, aminocarbonilamino, aminocarboniloxi, aminodicarbonilamino, aminocarbonilalquilo, aminosulfonilo, arilo, arilo sustituido, ariloxi, ariloxi sustituido, ariltio, ariltio sustituido, carboxilo, carboxil éster, (carboxil éster)amino, (carboxil éster)oxi, ciano, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, aminodiacilamino, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquiltio, cicloalquiltio sustituido, halo, hidroxilo, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroariloxi, heteroariloxi sustituido, heteroariltio, heteroariltio sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, heterociclioxi, heterociclioxi sustituido, heterocicliiltio, heterocicliiltio sustituido, imino, oxo, sulfonilamino, nitro, SO_3H , sulfonilo, tiol, imino, imino sustituido, alquiltio y alquiltio sustituido. El alquilo puede estar sustituido con 1 a 2, 1 a 3 o 1 a 4 de estos grupos, que se definen en el presente documento.

Alcoxi sustituido: -O-(alquilo sustituido).

Alquiltio sustituido: -S-(alquilo sustituido). Este término también incluye formas oxidadas de azufre, tales como -S(O)-alquilo sustituido o -S(O)₂-alquilo sustituido.

Amino sustituido: -N(R^b)₂, en el que cada R^b se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido. También, cada R^b puede unirse opcionalmente junto con el enlace de nitrógeno del mismo para formar un grupo heterociclilo o heterociclilo sustituido, con la condición de que los R^b no sean ambos hidrógeno.

Arilo sustituido: grupos arilo que tienen de 1 a 5 hidrógenos reemplazados por sustituyentes seleccionados independientemente entre alcoxi, alcoxi sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, amino, amino sustituido, aminocarbonilo, aminocarbonilamino, aminocarboniloxi, aminosulfonilo, arilo, arilo sustituido, ariloxi, ariloxi sustituido, ariltio, ariltio sustituido, carboxilo, carboxil éster, (carboxil éster)amino, (carboxil éster)oxi, ciano, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquiltio, cicloalquiltio sustituido, halo, hidroxilo, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroariloxi, heteroariloxi sustituido, heteroariltio, heteroariltio sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, heterociclioxi, heterociclioxi sustituido, heterocicliiltio, heterocicliiltio sustituido, nitro, SO_3H , sulfonilo, tiol, alquiltio y alquiltio sustituido. El grupo arilo puede estar sustituido con 1 a 2, 1 a 3 o 1 a 4 de estos grupos, que se definen en el presente documento.

Ariloxi sustituido: -O-(arilo sustituido).

Ariltio sustituido: -S-(arilo sustituido), en el que el arilo sustituido es como se define en el presente documento. Este término también incluye formas oxidadas de azufre, tal como -S(O)-arilo sustituido o -S(O)₂-arilo sustituido.

Cicloalquilo sustituido: un grupo cicloalquilo, cicloalquenoilo o cicloalquiniilo que tiene de 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en oxo, alcoxi, alcoxi sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, amino, amino sustituido, aminocarbonilo, aminocarbonilamino, aminocarboniloxi, aminosulfonilo, arilo, arilo sustituido, ariloxi, ariloxi sustituido, ariltio, ariltio sustituido, carboxilo, carboxil éster, (carboxil éster)amino, (carboxil éster)oxi, ciano, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquiltio, cicloalquiltio sustituido, halo, hidroxilo, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroariloxi, heteroariloxi sustituido, heteroariltio, heteroariltio sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, heterociclioxi, heterociclioxi sustituido, heterocicliiltio, heterocicliiltio sustituido, nitro, SO_3H , sulfonilo, tiol, alquiltio y alquiltio sustituido. El grupo arilo puede estar sustituido con 1 a 2, 1 a 3 o 1 a 4 de estos grupos, que se definen en el presente documento. En algunas realizaciones, el grupo cicloalquilo puede tener múltiples anillos condensados (por ejemplo, tetrahidronaftilo o tetrahidroantraceno), con la condición de que el punto de unión sea a través de un átomo del anillo no aromático.

(Cicloalquil)oxi sustituido: -O-(cicloalquilo sustituido).

(Cicloalquil)tio sustituido: se refiere a -S-(cicloalquilo sustituido). Este término también incluye formas oxidadas de azufre, tal como -S(O)-cicloalquilo sustituido o -S(O)₂-cicloalquilo sustituido.

Heteroarilo sustituido: grupos heteroarilo que están sustituidos con de 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en el mismo grupo de sustituyentes definido para arilo sustituido.

Heteroariloxi sustituido: -O-(heteroarilo sustituido).

Heteroariltio sustituido: -S-(heteroarilo sustituido). Este término también incluye formas oxidadas de azufre, tales como -S(O)-heteroarilo sustituido o -S(O)₂-heteroarilo sustituido.

Heterociclioxi sustituido: -O-(heterociclilo sustituido) en el que el grupo heterociclilo está sustituido con uno o más de los sustituyentes enumerados para alquilo sustituido.

Heterociclilitio sustituido: -S-(heterociclilo sustituido). Este término también incluye formas oxidadas de azufre, tales como -S(O)-heterociclilo sustituido o -S(O)₂-heterociclilo sustituido.

Sulfonilo: -SO₂-alquilo, -SO₂-alquilo sustituido, -SO₂-cicloalquilo, -SO₂-cicloalquilo sustituido, -SO₂-arilo, -SO₂-arilo sustituido, -SO₂-heteroarilo, -SO₂-heteroarilo sustituido, -SO₂-heterociclilo y -SO₂-heterociclilo sustituido.

Sulfonilamino: -NR^aSO₂alquilo, -NR^aSO₂alquilo sustituido, -NR^aSO₂cicloalquilo, -NR^aSO₂cicloalquilo sustituido, -NR^aSO₂arilo, -NR^aSO₂arilo sustituido, -NR^aSO₂heteroarilo, -NR^aSO₂heteroarilo sustituido, -NR^aSO₂heterociclilo, -NR^aSO₂heterociclilo sustituido, en los que cada R^a es independientemente como se define en el presente documento.

Tiol: -SH.

Tiocarbonilo: (=S)

Tejidos: Un agregado de células, normalmente de un tipo particular, junto con su sustancia intercelular que forman uno de los materiales estructurales de un animal y que en animales incluyen tejido conectivo, epitelio, tejido muscular, y tejido nervioso.

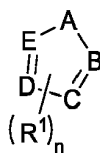
"Tratamiento de una enfermedad": Una intervención terapéutica que alivia un signo o síntoma de una enfermedad o afección patológica relacionada con una distrofia muscular, tal como un signo o síntoma de distrofia muscular. El tratamiento puede inducir la remisión o cura de una afección o ralentizar la progresión, por ejemplo, en algunos casos puede incluir la inhibición del completo desarrollo de una enfermedad, por ejemplo, evitando el desarrollo de la distrofia muscular. La prevención de una enfermedad no requiere la total ausencia de la enfermedad. Por ejemplo, una disminución de al menos el 50 % puede ser suficiente.

El tratamiento de una enfermedad puede ser una reducción en la gravedad de algunos o todos los síntomas clínicos de la enfermedad o afección, una reducción en el número de recaídas de la enfermedad o afección, una mejora en la salud general o bienestar del sujeto, por otros parámetros bien conocidos en la técnica que son específicos para la enfermedad o afección particular y combinaciones de tales factores.

En condiciones suficientes para: Una frase que se usa para describir cualquier entorno que permita la actividad deseada. En un ejemplo, incluye la administración de un agente desvelado a un sujeto suficiente para permitir la actividad deseada. En ejemplos concretos, la actividad deseada es aumentar la expresión o actividad de α7β1.

III. Compuestos para el tratamiento de distrofia muscular

En el presente documento se desvelan compuestos que pueden usarse como agentes moduladores de integrina α1β7 en métodos que se desvelan en el presente documento. En realizaciones desveladas particulares, el compuesto es eficaz en el tratamiento de distrofia muscular. El compuesto es un compuesto terapéutico de pequeña molécula. En realizaciones desveladas particulares, el terapéutico de molécula pequeña es un compuesto cíclico que comprende una estructura principal que contiene heteroátomos. En otras realizaciones desveladas, el terapéutico de molécula pequeña es un compuesto cíclico que comprende una cadena principal de todo carbono. En determinadas realizaciones desveladas, el compuesto cíclico que comprende una estructura principal que contiene heteroátomos tiene una fórmula que se ilustra a continuación:



Fórmula 1

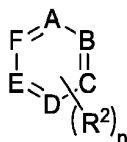
en la que cada R¹ se selecciona independientemente entre alquilo C₁₋₁₀, alquilo C₁₋₁₀ sustituido, alcoxi C₁₋₁₀, alcoxi C₁₋₁₀ sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, acilalquiloxi C₁₋₁₀, amino, amino sustituido, aminoacilo, aminocarbonilalquilo C₁₋₁₀, aminocarbonilamino, aminodicarbonilamino, aminocarboniloxi, aminosulfonilo, arilo C₆₋₁₅, arilo C₆₋₁₅ sustituido, ariloxi C₆₋₁₅, ariloxi C₆₋₁₅ sustituido, ariltio C₆₋₁₅, ariltio C₆₋₁₅ sustituido, carboxilo, carboxiéster, (carboxiéster)amino, (carboxiéster)oxi, ciano, cicloalquilo C₃₋₈, cicloalquilo C₃₋₈ sustituido, (cicloalquil C₃₋₈)oxi, (cicloalquil C₃₋₈)oxi sustituido, (cicloalquil C₃₋₈)tio, (cicloalquil C₃₋₈)tio sustituido, halo, hidroxilo, heteroarilo C₁₋₁₀, heteroarilo C₁₋₁₀ sustituido, heteroariloxi C₁₋₁₀, heteroariloxi C₁₋₁₀ sustituido, heteroariltio C₁₋₁₀, heteroariltio C₁₋₁₀ sustituido, heterociclilo C₂₋₁₀, heterociclilo C₂₋₁₀ sustituido, heterociclioxi C₂₋₁₀, heterociclioxi C₂₋₁₀ sustituido, heterociclitio C₂₋₁₀, heterociclitio C₂₋₁₀ sustituido, imino, oxo, sulfonilo, sulfonilamino, tiol, alquiltio C₁₋₁₀ y alquiltio C₁₋₁₀ sustituido, tiocarbonilo; o

dos sustituyentes R^1 , junto con el átomo al que está enlazado cada uno, pueden formar un anillo seleccionado entre un arilo C_{6-15} , arilo C_{6-15} sustituido, cicloalquilo C_{3-8} , cicloalquilo C_{3-8} sustituido, heteroarilo C_{1-10} , heteroarilo C_{1-10} sustituido, heterociclilo C_{2-10} sustituido y C_{2-10} heterocicililoxi, sustituido;

cada uno de A, B, C, D y E pueden seleccionarse independientemente entre carbono, nitrógeno, oxígeno y azufre; y

n puede ser cero, 1, 2, 3, 4 o 5.

En otras realizaciones, el compuesto cíclico que comprende un resto que contiene heteroátomo tiene una fórmula ilustrada más adelante:



Fórmula 2

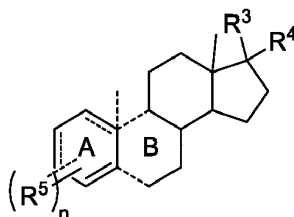
en la que cada R^2 se selecciona independientemente entre alquilo C_{1-10} , alquilo C_{1-10} sustituido, alcoxi C_{1-10} , alcoxi C_{1-10} sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, acilalquiloxi C_{1-10} , amino, amino sustituido, aminoacilo, aminocarbonilalquilo C_{1-10} , aminocarbonilamino, aminodicarbonilamino, aminocarboniloxi, aminosulfonilo, arilo C_{6-15} , arilo C_{6-15} sustituido, ariloxi C_{6-15} , ariloxi C_{6-15} sustituido, ariltio C_{6-15} , ariltio C_{6-15} sustituido, carboxilo, carboxiéster, (carboxiéster)amino, (carboxiéster)oxi, ciano, cicloalquilo C_{3-8} , cicloalquilo C_{3-8} sustituido, (cicloalquil C_{3-8})oxi, (cicloalquil C_{3-8})oxi sustituido, (cicloalquil C_{3-8})tio, (cicloalquil C_{3-8})tio sustituido, halo, hidroxilo, heteroarilo C_{1-10} , heteroarilo C_{1-10} sustituido, heteroariloxi C_{1-10} , heteroariloxi C_{1-10} sustituido, heteroariltio C_{1-10} , heteroariltio C_{1-10} sustituido, heterociclilo C_{2-10} , heterociclilo C_{2-10} sustituido, heterocicililoxi C_{2-10} , heterocicililoxi C_{2-10} sustituido, heterociciltio C_{2-10} , heterociciltio C_{2-10} sustituido, imino, oxo, sulfonilo, sulfonilamino, tiol, alquiltio C_{1-10} y alquiltio C_{1-10} sustituido, tiocarbonilo; o

dos sustituyentes R^2 , junto con el átomo al que está enlazado cada uno, pueden formar un anillo seleccionado entre un arilo C_{6-15} , arilo C_{6-15} sustituido, cicloalquilo C_{3-8} , cicloalquilo C_{3-8} sustituido, heteroarilo C_{1-10} , heteroarilo C_{1-10} sustituido, heterociclilo C_{2-10} sustituido y C_{2-10} heterocicililoxi, sustituido;

cada uno de A, B, C, D, E y F puede seleccionarse independientemente entre carbono, nitrógeno, oxígeno y azufre; y

n puede ser cero, 1, 2, 3, 4 o 5.

En realizaciones particulares desveladas, el compuesto cíclico que comprende un esqueleto completamente de carbono puede tener una fórmula general proporcionada más adelante:



Fórmula 3

en la que R^3 y R^4 pueden seleccionarse independientemente entre hidroxilo, hidrógeno, alquilo C_{1-10} , alquilo C_{1-10} sustituido, carboxilo, acilo, aminoacilo, acilamino, amino, amino sustituido, arilo C_{6-15} , arilo C_{6-15} sustituido y alcoxi C_{1-10} ; R^5 se selecciona entre amino, amino sustituido, oxo, hidroxilo, alcoxi C_{1-10} e imino; y n puede ser cero, 1, 2, 3, 4 o 5. Una persona con una habilidad habitual en la técnica reconocerá que las líneas discontinuas indican enlaces opcionales que pueden estar presentes en determinados compuestos y no presentes en otros.

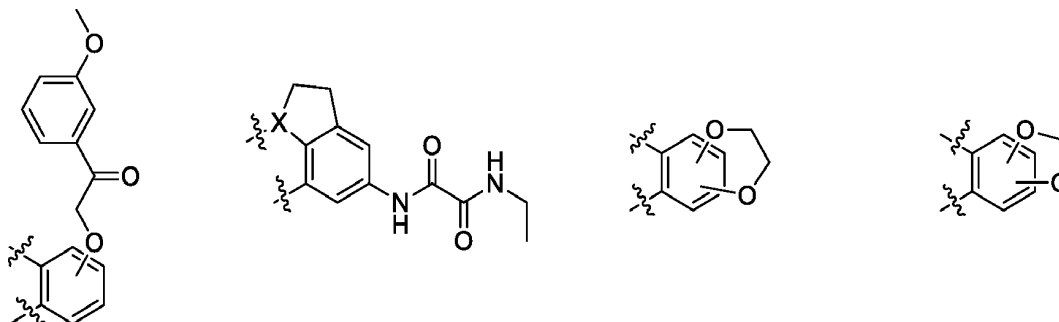
En realizaciones particulares desveladas, los anillos A y B se conectan mediante los enlaces opcionales para formar un esqueleto basado en esteroide. En realizaciones en las que los anillos A y B están conectados, R^5 puede enlazarse al anillo A mediante un doble enlace o un enlace sencillo, una característica que se indica con el enlace discontinuo opcional en la Fórmula 13. Por ejemplo, si R^5 es amino, hidroxilo, amino sustituido o alcoxi C_{1-10} , entonces R^5 está unido al anillo A mediante un enlace sencillo, mientras que si R^5 es oxo o imino, entonces R^5 está unido al anillo A mediante un enlace doble.

En realizaciones particulares desveladas, el arilo C_{6-15} puede seleccionarse entre fenilo, bifenilo, naftaleno, antraceno y similares; arilo C_{6-15} sustituido puede seleccionarse entre fenilo, bifenilo, naftaleno y antraceno sustituido con uno o más sustituyentes como se define en el presente documento; alquilo C_{1-10} puede seleccionarse entre

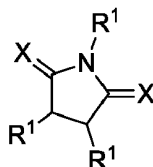
alcano C₁₋₁₀, alqueno C₂₋₁₀ y alquino C₂₋₁₀; más típicamente entre metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo y similares; etileno, propileno, butileno y similares; y etina, propina, butina, y similares; alquilo C₁₋₁₀ sustituido puede seleccionarse entre alcano C₁₋₁₀, alqueno C₂₋₁₀ y alquino C₂₋₁₀ sustituido con uno de los sustituyentes como se proporcionan en el presente documento.

Las realizaciones ejemplares concernientes a sustituyentes heterocíclico y heteroarilo incluyen, pero sin limitación, epoxi, pirrolilo, imidazol, pirazol, piridinilo, pirazina, pirimidina, oxanilo, tianilo, dioxanilo, ditianilo, coumarina, piridazina, indolizina, isoindol, indolilo, indolinilo (o dihidroindol), indazol, purina, isoquinolina, quinolina, benzo[d]piridazina, naftiridina, quinoxalina, quinazolina, benzopiridazina, pteridina, carbazol, isotiazol, fenazina, isoxazol, fenoxazina, fenotiazina, imidazolidina, imidazolina, piperidina, piperazina, indolina, ftalimida, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina, 4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofeno, tiazol, tiazolidina, tiofeno, benzo[b]tiofeno, morfolinilo, tiomorfolinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, piperazinilo, oxazolidinilo, oxazolilo, tiofenilo, isooxazolidinilo y tetrahidrofuranoilo.

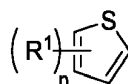
Los sustituyentes ejemplares en los que al menos dos grupos R¹ se han unido entre sí incluyen los siguientes:



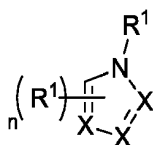
Las realizaciones particulares desveladas se refieren a compuestos cíclicos que comprenden un esqueleto que contiene heteroátomo de cinco miembros que tienen una fórmula seleccionada entre aquellas proporcionadas más adelante.



Fórmula 4



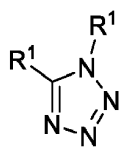
Fórmula 5



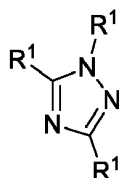
Fórmula 6

Con referencia a las Fórmulas 4-6, R¹ y n son como se recitan en el presente documento y cada X puede seleccionarse independientemente entre carbono, oxígeno, nitrógeno y azufre.

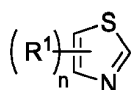
En otras realizaciones más, el compuesto cíclico que comprende un esqueleto que contiene heteroátomo de cinco miembros puede tener una cualquiera de las siguientes fórmulas



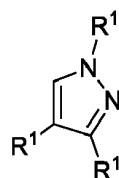
Fórmula 7



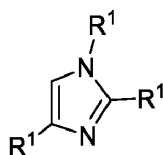
Fórmula 8



Fórmula 9



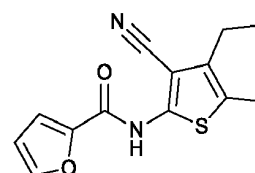
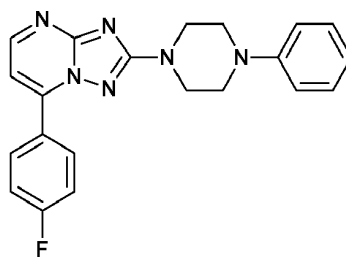
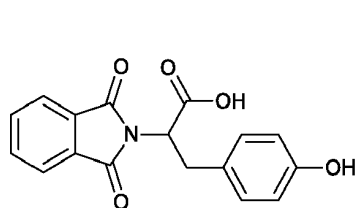
Fórmula 10

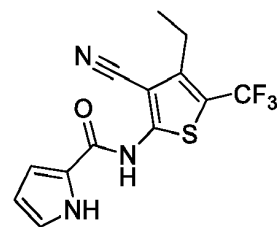
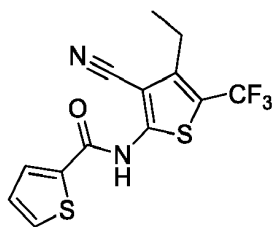
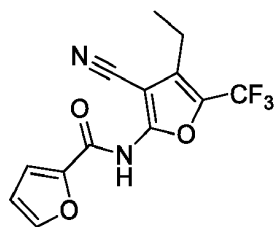
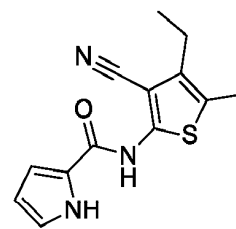
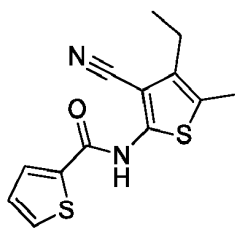
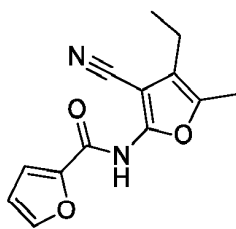
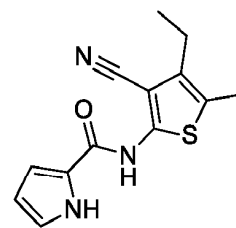
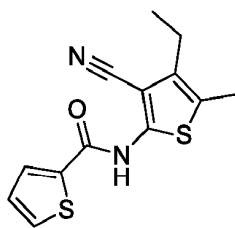
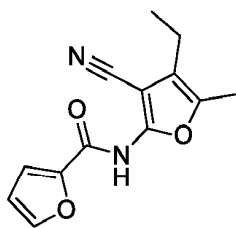
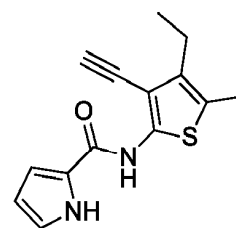
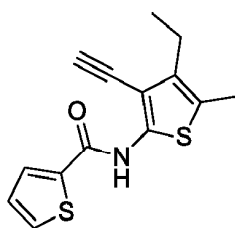
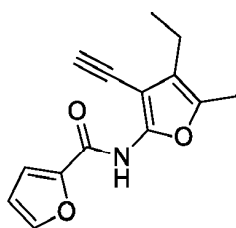
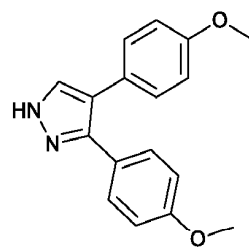
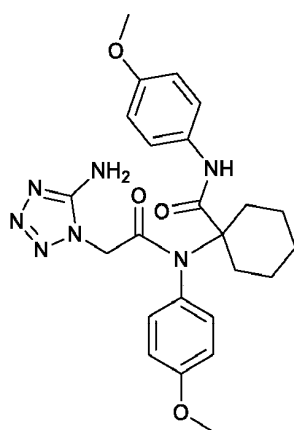
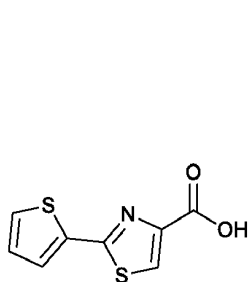


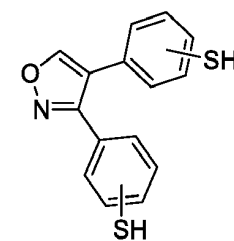
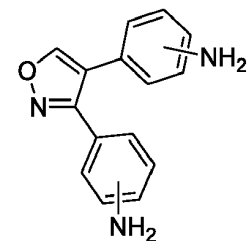
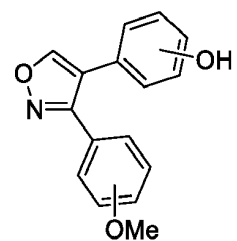
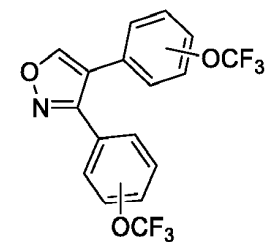
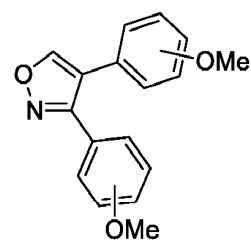
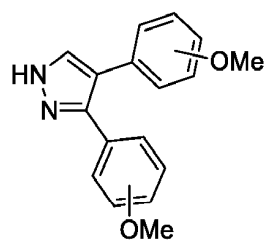
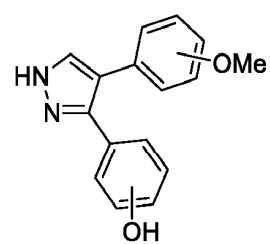
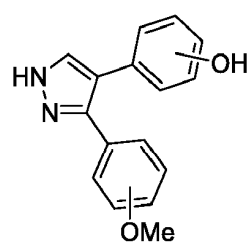
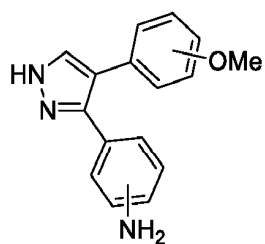
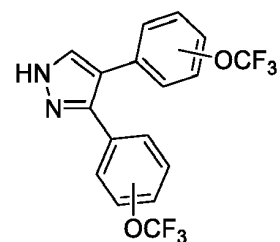
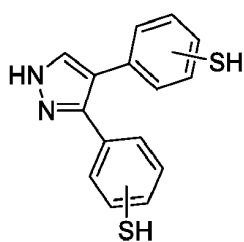
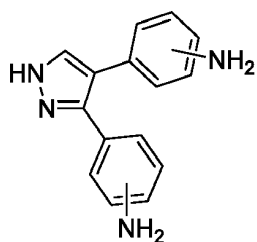
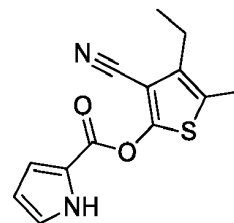
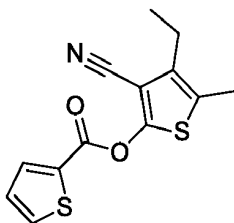
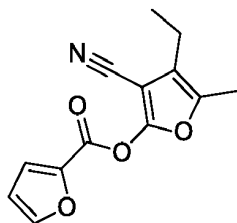
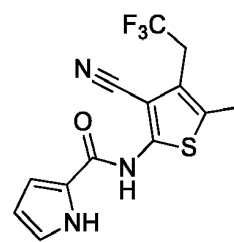
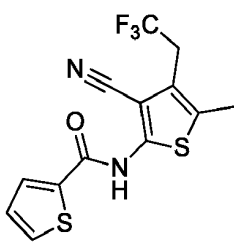
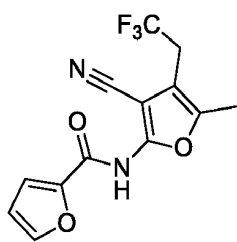
Fórmula 11

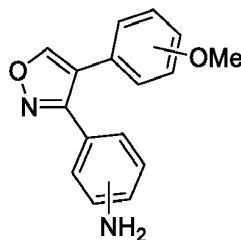
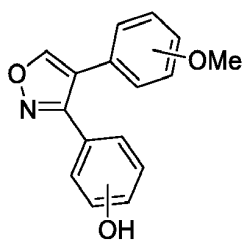
en las que R¹ es como se recita en el presente documento.

Más adelante se proporcionan compuestos ejemplares.

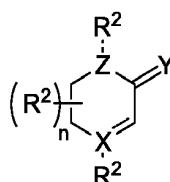




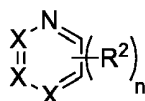




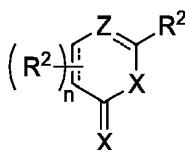
Algunas realizaciones particulares se refieren a compuestos cíclicos que comprenden un esqueleto que contiene heteroátomo de seis miembros que tiene una cualquiera de las fórmulas proporcionadas más adelante:



Fórmula 12

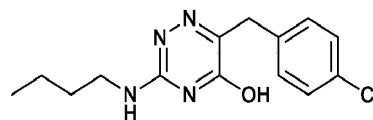
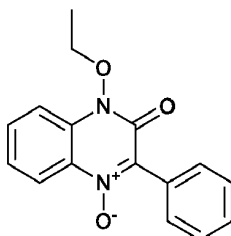
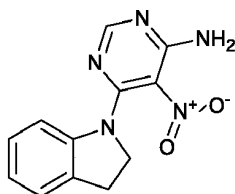


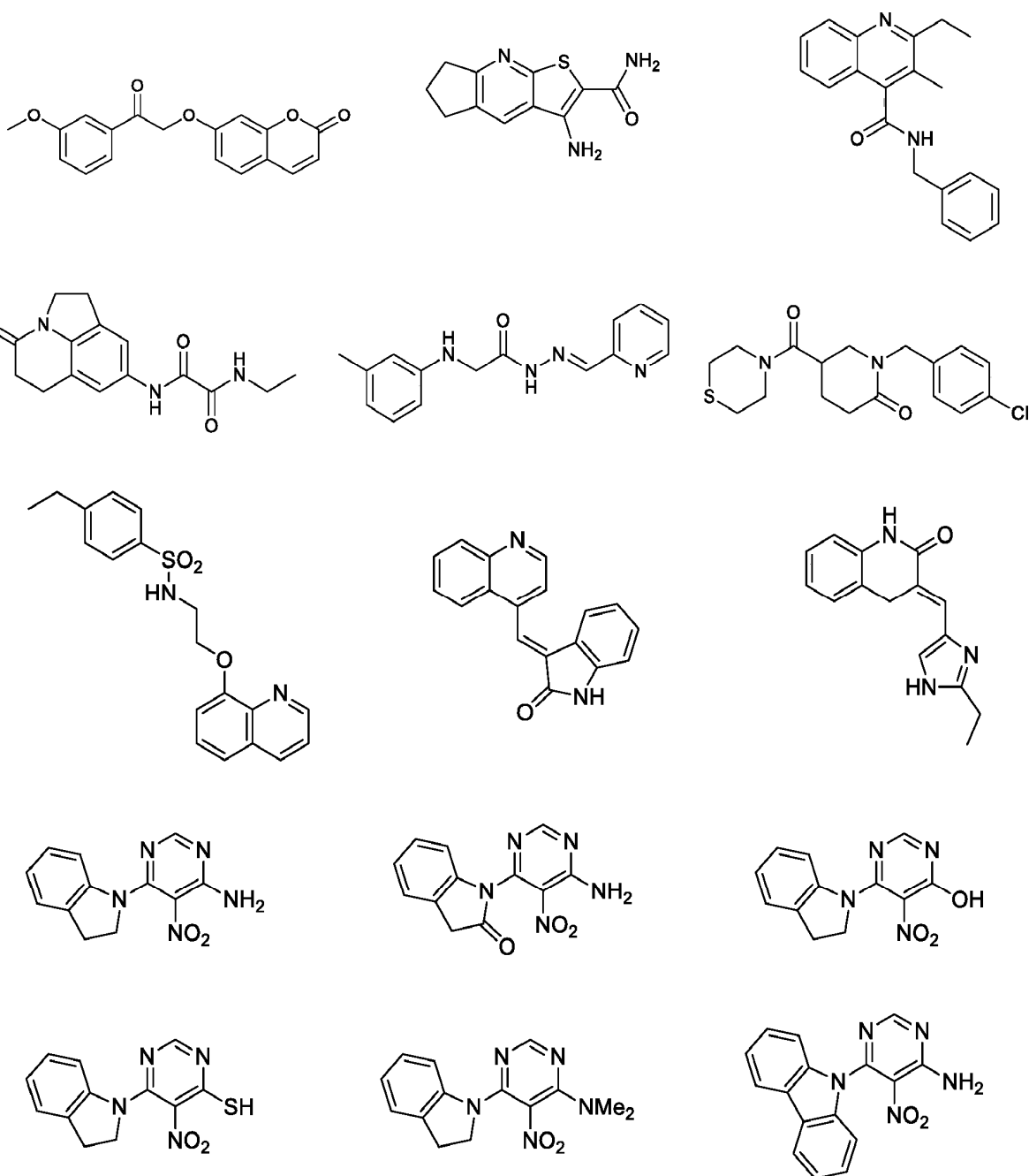
Fórmula 13



Fórmula 14

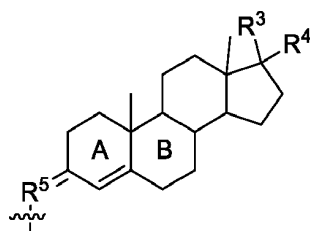
en las que R^2 y n son como se recitan en el presente documento, Z puede seleccionarse entre carbono y nitrógeno, Y puede seleccionarse entre nitrógeno y oxígeno, y cada X puede seleccionarse independientemente entre nitrógeno y carbono. Una persona con una habilidad habitual en la técnica reconocerá que las líneas discontinuas indican enlaces variables que pueden estar presentes o no, dependiendo de la valencia del átomo al que cada enlace variables está unido. Por ejemplo, si el enlace variable indicado en la Fórmula 11 está presente, X típicamente es carbono, puesto que un átomo de carbono puede acomodar cuatro enlaces. X puede ser nitrógeno en tal compuesto; sin embargo, una persona con una habilidad habitual en la técnica reconocería que el átomo de nitrógeno estaría cargado positivamente debido al hecho de que sus pares solitarios se usan para acomodar un cuarto enlace. Los compuestos de las fórmula generales 1 a 14 no forman parte de la presente invención. Los compuestos ejemplares se proporcionan más adelante únicamente como ejemplos de referencia.





Otros compuestos de referencia comprenden un esqueleto esteroideo completamente de carbono que tienen una fórmula como se ilustra más adelante.

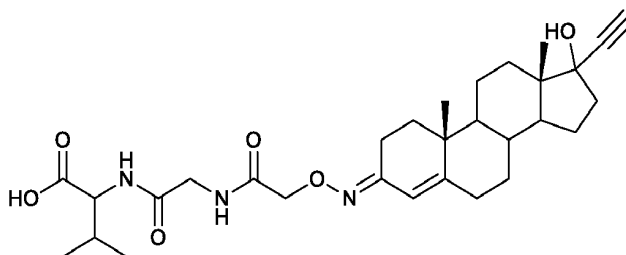
5



Fórmula 15

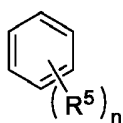
Más adelante se proporciona un compuesto ejemplar.

10



En otras realizaciones desveladas del compuesto que comprende un esqueleto completamente de carbono, el anillo A no está conectado con el anillo B y existe como un compuesto de arilo que tiene una fórmula ilustrada más adelante.

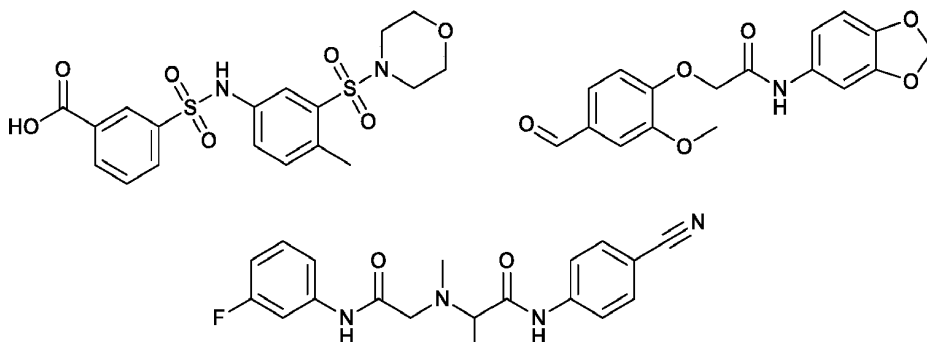
5



Fórmula 16

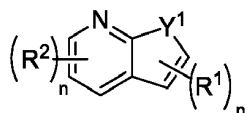
Más adelante se ilustran compuestos ejemplares.

10

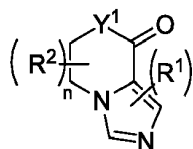


En otras realizaciones más, el compuesto puede tener una cualquiera de las siguientes fórmulas:

15

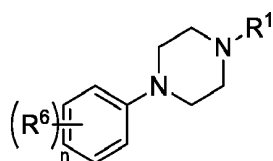


Fórmula 17

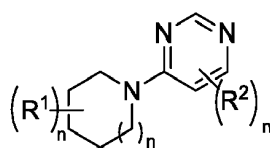


Fórmula 18

20

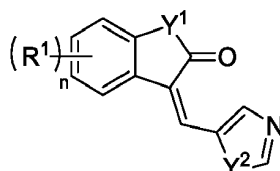


Fórmula 19



Fórmula 20

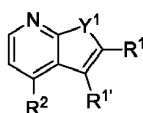
De acuerdo con la presente invención, el agente modulador de alfa 7 beta 1 integrina tiene la siguiente fórmula:



Fórmula 21

en la que cada Y^1 e Y^2 puede seleccionarse independientemente entre oxígeno, azufre y NR^b , en el que R^b es como se desvela en el presente documento; y R^6 se selecciona entre aquellos sustituyentes proporcionados para R^1 . Cualquiera de los compuestos desvelados en el presente documento también puede usarse en una forma química alternativa, tal como una sal farmacéuticamente aceptable, un N-óxido, un profármaco y/o un solvato. En realizaciones particulares desveladas, el compuesto puede ser una sal farmacéuticamente aceptable, tal como una sal clorhidrato, una sal bromhidrato, una sal yodhidrato, una sal nitrato, una sal sulfato, una sal bisulfato, una sal fosfato, una sal de fosfato ácido, una sal isonicotinato, una sal acetato, una sal lactato, una sal salicilato, una sal citrato, una sal tartrato, una sal ascorbato, una sal succinato, una sal maleato, una sal fumarato, una sal gluconato, una sal sacarato, una sal formiato, una sal benzoato, una sal glutamato, una sal metanosulfonato, una sal etanosulfonato, una sal bencensulfonato, una sal p-toluenosulfonato, y combinaciones de las mismas. Los compuestos de las fórmulas 15-20 no forman parte de la presente invención. Más adelante, en las Tablas 1-5 se proporcionan ejemplos de referencia. Más adelante, en la Tabla 6A se proporcionan compuesto ejemplares.

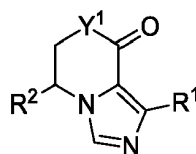
Tabla 1



R^1	$R^{1'}$	R^2	Y^1
$C(O)NH_2$	NH_2	$N[(CH_2)_{0-5}CH_3]_2$	S
$C(O)N[(CH_2)_{0-5}CH_3]_2$	NH_2	$N[(CH_2)_{0-5}CH_3]_2$	S
$C(O)OH$	NH_2	$N[(CH_2)_{0-5}CH_3]_2$	S
$C(O)OP(O)(OH)_2$	NH_2	$N[(CH_2)_{0-5}CH_3]_2$	S
$C(O)OC(O)C(CH_3)_3$	NH_2	$N[(CH_2)_{0-5}CH_3]_2$	S
$C(O)OC(O)NMe_2$	NH_2	$N[(CH_2)_{0-5}CH_3]_2$	S
$C(O)O(CH_2)_{0-5}CH_3$	NH_2	$N[(CH_2)_{0-5}CH_3]_2$	S
$C(O)NH_2$	NH_2	$N[(CH_2)_{0-5}CH_3]_2$	$N(CH_2)_{0-5}CH_3$
$C(O)N[(CH_2)_{0-5}CH_3]_2$	NH_2	$N[(CH_2)_{0-5}CH_3]_2$	$N(CH_2)_{0-5}CH_3$
$C(O)OH$	NH_2	$N[(CH_2)_{0-5}CH_3]_2$	$N(CH_2)_{0-5}CH_3$
$C(O)OP(O)(OH)_2$	NH_2	$N[(CH_2)_{0-5}CH_3]_2$	$N(CH_2)_{0-5}CH_3$
$C(O)OC(O)C(CH_3)_3$	NH_2	$N[(CH_2)_{0-5}CH_3]_2$	$N(CH_2)_{0-5}CH_3$
$C(O)OC(O)NMe_2$	NH_2	$N[(CH_2)_{0-5}CH_3]_2$	$N(CH_2)_{0-5}CH_3$
$C(O)O(CH_2)_{0-5}CH_3$	NH_2	$N[(CH_2)_{0-5}CH_3]_2$	$N(CH_2)_{0-5}CH_3$
$C(O)NH_2$	NH_2	$N[(CH_2)_{0-5}CH_3]_2$	O
$C(O)N[(CH_2)_{0-5}CH_3]_2$	NH_2	$N[(CH_2)_{0-5}CH_3]_2$	O
$C(O)OH$	NH_2	$N[(CH_2)_{0-5}CH_3]_2$	O
$C(O)OP(O)(OH)_2$	NH_2	$N[(CH_2)_{0-5}CH_3]_2$	O
$C(O)OC(O)C(CH_3)_3$	NH_2	$N[(CH_2)_{0-5}CH_3]_2$	O
$C(O)OC(O)NMe_2$	NH_2	$N[(CH_2)_{0-5}CH_3]_2$	O

R ¹	R ^{1'}	R ²	Y ¹
C(O)O(CH ₂) ₀₋₅ CH ₃	NH ₂	N[(CH ₂) ₀₋₅ CH ₃] ₂	O
C(O)NH ₂	NH ₂	N[(CH ₂) ₀₋₅ CH ₃] ₂	NH
C(O)N[(CH ₂) ₀₋₅ CH ₃] ₂	NH ₂	N[(CH ₂) ₀₋₅ CH ₃] ₂	NH
C(O)OH	NH ₂	N[(CH ₂) ₀₋₅ CH ₃] ₂	NH
C(O)OP(O)(OH) ₂	NH ₂	N[(CH ₂) ₀₋₅ CH ₃] ₂	NH
C(O)OC(O)C(CH ₃) ₃	NH ₂	N[(CH ₂) ₀₋₅ CH ₃] ₂	NH
C(O)OC(O)NMe ₂	NH ₂	N[(CH ₂) ₀₋₅ CH ₃] ₂	NH
C(O)O(CH ₂) ₀₋₅ CH ₃	NH ₂	N[(CH ₂) ₀₋₅ CH ₃] ₂	NH
C(O)NH ₂	N[(CH ₂) ₀₋₅ CH ₃] ₂	N[(CH ₂) ₀₋₅ CH ₃] ₂	S
C(O)N[(CH ₂) ₀₋₅ CH ₃] ₂	N[(CH ₂) ₀₋₅ CH ₃] ₂	N[(CH ₂) ₀₋₅ CH ₃] ₂	S
C(O)OH	N[(CH ₂) ₀₋₅ CH ₃] ₂	N[(CH ₂) ₀₋₅ CH ₃] ₂	S
C(O)OP(O)(OH) ₂	N[(CH ₂) ₀₋₅ CH ₃] ₂	N[(CH ₂) ₀₋₅ CH ₃] ₂	S
C(O)OC(O)C(CH ₃) ₃	N[(CH ₂) ₀₋₅ CH ₃] ₂	N[(CH ₂) ₀₋₅ CH ₃] ₂	S
C(O)OC(O)NMe ₂	N[(CH ₂) ₀₋₅ CH ₃] ₂	N[(CH ₂) ₀₋₅ CH ₃] ₂	S
C(O)O(CH ₂) ₀₋₅ CH ₃	N[(CH ₂) ₀₋₅ CH ₃] ₂	N[(CH ₂) ₀₋₅ CH ₃] ₂	S
C(O)NH ₂	N[(CH ₂) ₀₋₅ CH ₃] ₂	N[(CH ₂) ₀₋₅ CH ₃] ₂	O
C(O)N[(CH ₂) ₀₋₅ CH ₃] ₂	N[(CH ₂) ₀₋₅ CH ₃] ₂	N[(CH ₂) ₀₋₅ CH ₃] ₂	O
C(O)OH	N[(CH ₂) ₀₋₅ CH ₃] ₂	N[(CH ₂) ₀₋₅ CH ₃] ₂	O
C(O)OP(O)(OH) ₂	N[(CH ₂) ₀₋₅ CH ₃] ₂	N[(CH ₂) ₀₋₅ CH ₃] ₂	O
C(O)OC(O)C(CH ₃) ₃	N[(CH ₂) ₀₋₅ CH ₃] ₂	N[(CH ₂) ₀₋₅ CH ₃] ₂	O
C(O)OC(O)NMe ₂	N[(CH ₂) ₀₋₅ CH ₃] ₂	N[(CH ₂) ₀₋₅ CH ₃] ₂	O
C(O)O(CH ₂) ₀₋₅ CH ₃	N[(CH ₂) ₀₋₅ CH ₃] ₂	N[(CH ₂) ₀₋₅ CH ₃] ₂	O
C(O)NH ₂	N[(CH ₂) ₀₋₅ CH ₃] ₂	N[(CH ₂) ₀₋₅ CH ₃] ₂	N(CH ₂) ₀₋₅ CH ₃
C(O)N[(CH ₂) ₀₋₅ CH ₃] ₂	N[(CH ₂) ₀₋₅ CH ₃] ₂	N[(CH ₂) ₀₋₅ CH ₃] ₂	N(CH ₂) ₀₋₅ CH ₃
C(O)OH	N[(CH ₂) ₀₋₅ CH ₃] ₂	N[(CH ₂) ₀₋₅ CH ₃] ₂	N(CH ₂) ₀₋₅ CH ₃
C(O)OP(O)(OH) ₂	N[(CH ₂) ₀₋₅ CH ₃] ₂	N[(CH ₂) ₀₋₅ CH ₃] ₂	N(CH ₂) ₀₋₅ CH ₃
C(O)OC(O)C(CH ₃) ₃	N[(CH ₂) ₀₋₅ CH ₃] ₂	N[(CH ₂) ₀₋₅ CH ₃] ₂	N(CH ₂) ₀₋₅ CH ₃
C(O)OC(O)NMe ₂	N[(CH ₂) ₀₋₅ CH ₃] ₂	N[(CH ₂) ₀₋₅ CH ₃] ₂	N(CH ₂) ₀₋₅ CH ₃
C(O)O(CH ₂) ₀₋₅ CH ₃	N[(CH ₂) ₀₋₅ CH ₃] ₂	N[(CH ₂) ₀₋₅ CH ₃] ₂	N(CH ₂) ₀₋₅ CH ₃
C(O)NH ₂	N[(CH ₂) ₀₋₅ CH ₃] ₂	N[(CH ₂) ₀₋₅ CH ₃] ₂	NH
C(O)N[(CH ₂) ₀₋₅ CH ₃] ₂	N[(CH ₂) ₀₋₅ CH ₃] ₂	N[(CH ₂) ₀₋₅ CH ₃] ₂	NH
C(O)OH	N[(CH ₂) ₀₋₅ CH ₃] ₂	N[(CH ₂) ₀₋₅ CH ₃] ₂	NH
C(O)OP(O)(OH) ₂	N[(CH ₂) ₀₋₅ CH ₃] ₂	N[(CH ₂) ₀₋₅ CH ₃] ₂	NH
C(O)OC(O)C(CH ₃) ₃	N[(CH ₂) ₀₋₅ CH ₃] ₂	N[(CH ₂) ₀₋₅ CH ₃] ₂	NH
C(O)OC(O)NMe ₂	N[(CH ₂) ₀₋₅ CH ₃] ₂	N[(CH ₂) ₀₋₅ CH ₃] ₂	NH
C(O)O(CH ₂) ₀₋₅ CH ₃	N[(CH ₂) ₀₋₅ CH ₃] ₂	N[(CH ₂) ₀₋₅ CH ₃] ₂	NH
C(O)NH ₂	N[(CH ₂) ₀₋₅ CH ₃] ₂	N[(CH ₂) ₀₋₅ CH ₃] ₂	NCH ₂ OP(O)(OH) ₂
C(O)N[(CH ₂) ₀₋₅ CH ₃] ₂	N[(CH ₂) ₀₋₅ CH ₃] ₂	N[(CH ₂) ₀₋₅ CH ₃] ₂	NCH ₂ OP(O)(OH) ₂
C(O)OH	N[(CH ₂) ₀₋₅ CH ₃] ₂	N[(CH ₂) ₀₋₅ CH ₃] ₂	NCH ₂ OP(O)(OH) ₂
C(O)O(CH ₂) ₀₋₅ CH ₃	N[(CH ₂) ₀₋₅ CH ₃] ₂	N[(CH ₂) ₀₋₅ CH ₃] ₂	NCH ₂ OP(O)(OH) ₂
C(O)OP(O)(OH) ₂	N[(CH ₂) ₀₋₅ CH ₃] ₂	N[(CH ₂) ₀₋₅ CH ₃] ₂	NCH ₂ OP(O)(OH) ₂
C(O)OC(O)C(CH ₃) ₃	N[(CH ₂) ₀₋₅ CH ₃] ₂	N[(CH ₂) ₀₋₅ CH ₃] ₂	NCH ₂ OP(O)(OH) ₂
C(O)OC(O)NMe ₂	N[(CH ₂) ₀₋₅ CH ₃] ₂	N[(CH ₂) ₀₋₅ CH ₃] ₂	NCH ₂ OP(O)(OH) ₂

Tabla 2



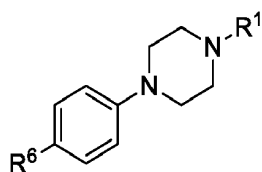
R¹	R²	Y¹
C(O)NH(Ph) <i>p</i> CH₂NHC(O)Ot-Bu	(CH₂) ₀₋₅ CH₃	NH
C(O)N[CH₂OP(O)(OH) ₂](Ph) <i>p</i> CH₂NHC(O)Ot-Bu	(CH₂) ₀₋₅ CH₃	NH
C(O)N[CH₂OP(O)(OH) ₂](Ph) <i>p</i> CH₂N[CH₂OP(O)(OH) ₂]C(O)Ot-Bu	(CH₂) ₀₋₅ CH₃	NH
C(O)NH(Ph) <i>p</i> CH₂N[CH₂OP(O)(OH) ₂]C(O)Ot-Bu	(CH₂) ₀₋₅ CH₃	NH
C(O)NH(Ph) <i>p</i> CH₂NHC(O)OH	(CH₂) ₀₋₅ CH₃	NH
C(O)N[CH₂OP(O)(OH) ₂](Ph) <i>p</i> CH₂NHC(O)OH	(CH₂) ₀₋₅ CH₃	NH
C(O)NH(Ph) <i>p</i> CH₂NHC(O)OMe	(CH₂) ₀₋₅ CH₃	NH
C(O)N[CH₂OP(O)(OH) ₂](Ph) <i>p</i> CH₂NHC(O)OMe	(CH₂) ₀₋₅ CH₃	NH
C(O)N[CH₂OP(O)(OH) ₂](Ph) <i>p</i> CH₂N[CH₂OP(O)(OH) ₂]C(O)OMe	(CH₂) ₀₋₅ CH₃	NH
C(O)N[(CH₂) ₀₋₅ CH₃](Ph) <i>p</i> CH₂NHC(O)Ot-Bu	(CH₂) ₀₋₅ CH₃	NH
C(O)N[(CH₂) ₀₋₅ CH₃](Ph) <i>p</i> CH₂N[CH₂OP(O)(OH) ₂]C(O)Ot-Bu	(CH₂) ₀₋₅ CH₃	NH
C(O)N[(CH₂) ₀₋₅ CH₃](Ph) <i>p</i> CH₂NHC(O)OH	(CH₂) ₀₋₅ CH₃	NH
C(O)N[(CH₂) ₀₋₅ CH₃](Ph) <i>p</i> CH₂N[CH₂OP(O)(OH) ₂]C(O)OH	(CH₂) ₀₋₅ CH₃	NH
C(O)N[(CH₂) ₀₋₅ CH₃](Ph) <i>p</i> CH₂NHC(O)OMe	(CH₂) ₀₋₅ CH₃	NH
C(O)N[(CH₂) ₀₋₅ CH₃](Ph) <i>p</i> CH₂N[CH₂OP(O)(OH) ₂]C(O)OMe	(CH₂) ₀₋₅ CH₃	NH
C(O)NH(Ph) <i>p</i> CH₂NH₂	(CH₂) ₀₋₅ CH₃	NH
C(O)N[CH₂OP(O)(OH) ₂](Ph) <i>p</i> CH₂NH₂	(CH₂) ₀₋₅ CH₃	NH
C(O)NH(Ph) <i>p</i> CH₂OH	(CH₂) ₀₋₅ CH₃	NH
C(O)N[CH₂OP(O)(OH) ₂](Ph) <i>p</i> CH₂OH	(CH₂) ₀₋₅ CH₃	NH
C(O)NH(Ph) <i>p</i> CH₂N[(CH₂) ₀₋₅ CH₃] ₂	(CH₂) ₀₋₅ CH₃	NH
C(O)N[CH₂OP(O)(OH) ₂](Ph) <i>p</i> CH₂N[(CH₂) ₀₋₅ CH₃] ₂	(CH₂) ₀₋₅ CH₃	NH
C(O)NH(Ph) <i>p</i> CH₂OMe	(CH₂) ₀₋₅ CH₃	NH
C(O)N[CH₂OP(O)(OH) ₂](Ph) <i>p</i> CH₂OMe	(CH₂) ₀₋₅ CH₃	NH
C(O)NH(Ph) <i>p</i> CH₂SH	(CH₂) ₀₋₅ CH₃	NH
C(O)N[CH₂OP(O)(OH) ₂](Ph) <i>p</i> CH₂SH	(CH₂) ₀₋₅ CH₃	NH
C(O)NH(Ph) <i>p</i> CH₂SMe	(CH₂) ₀₋₅ CH₃	NH
C(O)N[CH₂OP(O)(OH) ₂](Ph) <i>p</i> CH₂SMe	(CH₂) ₀₋₅ CH₃	NH
C(O)N[(CH₂) ₀₋₅ CH₃](Ph) <i>p</i> CH₂NH₂	(CH₂) ₀₋₅ CH₃	NH
C(O)N[CH₂OP(O)(OH) ₂](Ph) <i>p</i> CH₂NH₂	(CH₂) ₀₋₅ CH₃	NH
C(O)N[(CH₂) ₀₋₅ CH₃](Ph) <i>p</i> CH₂OH	(CH₂) ₀₋₅ CH₃	NH
C(O)N[CH₂OP(O)(OH) ₂](Ph) <i>p</i> CH₂OH	(CH₂) ₀₋₅ CH₃	NH
C(O)N[(CH₂) ₀₋₅ CH₃](Ph) <i>p</i> CH₂N[(CH₂) ₀₋₅ CH₃] ₂	(CH₂) ₀₋₅ CH₃	NH
C(O)N[CH₂OP(O)(OH) ₂](Ph) <i>p</i> CH₂N[(CH₂) ₀₋₅ CH₃] ₂	(CH₂) ₀₋₅ CH₃	NH
C(O)N[(CH₂) ₀₋₅ CH₃](Ph) <i>p</i> CH₂OMe	(CH₂) ₀₋₅ CH₃	NH
C(O)N[CH₂OP(O)(OH) ₂](Ph) <i>p</i> CH₂OMe	(CH₂) ₀₋₅ CH₃	NH
C(O)N[(CH₂) ₀₋₅ CH₃](Ph) <i>p</i> CH₂SH	(CH₂) ₀₋₅ CH₃	NH
C(O)N[CH₂OP(O)(OH) ₂](Ph) <i>p</i> CH₂SH	(CH₂) ₀₋₅ CH₃	NH
C(O)N[(CH₂) ₀₋₅ CH₃](Ph) <i>p</i> CH₂SMe	(CH₂) ₀₋₅ CH₃	NH
C(O)N[CH₂OP(O)(OH) ₂](Ph) <i>p</i> CH₂SMe	(CH₂) ₀₋₅ CH₃	NH
C(O)NH(Ph) <i>p</i> CH₂NHC(O)Ot-Bu	(CH₂) ₀₋₅ CH₃	O
C(O)N[CH₂OP(O)(OH) ₂](Ph) <i>p</i> CH₂NHC(O)Ot-Bu	(CH₂) ₀₋₅ CH₃	O

R ¹	R ²	Y ¹
C(O)N[CH ₂ OP(O)(OH) ₂](Ph)pCH ₂ N[CH ₂ OP(O)(OH) ₂]C(O)Ot-Bu	(CH ₂) ₀₋₅ CH ₃	O
C(O)NH(Ph)pCH ₂ N[CH ₂ OP(O)(OH) ₂]C(O)Ot-Bu	(CH ₂) ₀₋₅ CH ₃	O
C(O)NH(Ph)pCH ₂ NHC(O)OH	(CH ₂) ₀₋₅ CH ₃	O
C(O)N[CH ₂ OP(O)(OH) ₂](Ph)pCH ₂ NHC(O)OH	(CH ₂) ₀₋₅ CH ₃	O
C(O)NH(Ph)pCH ₂ NHC(O)OMe	(CH ₂) ₀₋₅ CH ₃	O
C(O)N[CH ₂ OP(O)(OH) ₂](Ph)pCH ₂ NHC(O)OMe	(CH ₂) ₀₋₅ CH ₃	O
C(O)N[CH ₂ OP(O)(OH) ₂](Ph)pCH ₂ N[CH ₂ OP(O)(OH) ₂]C(O)OMe	(CH ₂) ₀₋₅ CH ₃	O
C(O)N[(CH ₂) ₀₋₅ CH ₃](Ph)pCH ₂ NHC(O)Ot-Bu	(CH ₂) ₀₋₅ CH ₃	O
C(O)N[(CH ₂) ₀₋₅ CH ₃](Ph)pCH ₂ N[CH ₂ OP(O)(OH) ₂]C(O)Ot-Bu	(CH ₂) ₀₋₅ CH ₃	O
C(O)N[(CH ₂) ₀₋₅ CH ₃](Ph)pCH ₂ NHC(O)OH	(CH ₂) ₀₋₅ CH ₃	O
C(O)N[(CH ₂) ₀₋₅ CH ₃](Ph)pCH ₂ N[CH ₂ OP(O)(OH) ₂]C(O)OH	(CH ₂) ₀₋₅ CH ₃	O
C(O)N[(CH ₂) ₀₋₅ CH ₃](Ph)pCH ₂ NHC(O)OMe	(CH ₂) ₀₋₅ CH ₃	O
C(O)N[(CH ₂) ₀₋₅ CH ₃](Ph)pCH ₂ N[CH ₂ OP(O)(OH) ₂]C(O)OMe	(CH ₂) ₀₋₅ CH ₃	O
C(O)NH(Ph)pCH ₂ NH ₂	(CH ₂) ₀₋₅ CH ₃	O
C(O)N[CH ₂ OP(O)(OH) ₂](Ph)pCH ₂ NH ₂	(CH ₂) ₀₋₅ CH ₃	O
C(O)NH(Ph)pCH ₂ OH	(CH ₂) ₀₋₅ CH ₃	O
C(O)N[CH ₂ OP(O)(OH) ₂](Ph)pCH ₂ OH	(CH ₂) ₀₋₅ CH ₃	O
C(O)NH(Ph)pCH ₂ N[(CH ₂) ₀₋₅ CH ₃] ₂	(CH ₂) ₀₋₅ CH ₃	O
C(O)N[CH ₂ OP(O)(OH) ₂](Ph)pCH ₂ N[(CH ₂) ₀₋₅ CH ₃] ₂	(CH ₂) ₀₋₅ CH ₃	O
C(O)NH(Ph)pCH ₂ OMe	(CH ₂) ₀₋₅ CH ₃	O
C(O)N[CH ₂ OP(O)(OH) ₂](Ph)pCH ₂ OMe	(CH ₂) ₀₋₅ CH ₃	O
C(O)NH(Ph)pCH ₂ SH	(CH ₂) ₀₋₅ CH ₃	O
C(O)N[CH ₂ OP(O)(OH) ₂](Ph)pCH ₂ SH	(CH ₂) ₀₋₅ CH ₃	O
C(O)NH(Ph)pCH ₂ SMe	(CH ₂) ₀₋₅ CH ₃	O
C(O)N[CH ₂ OP(O)(OH) ₂](Ph)pCH ₂ SMe	(CH ₂) ₀₋₅ CH ₃	O
C(O)N[(CH ₂) ₀₋₅ CH ₃](Ph)pCH ₂ NH ₂	(CH ₂) ₀₋₅ CH ₃	O
C(O)N[CH ₂ OP(O)(OH) ₂](Ph)pCH ₂ NH ₂	(CH ₂) ₀₋₅ CH ₃	O
C(O)N[(CH ₂) ₀₋₅ CH ₃](Ph)pCH ₂ OH	(CH ₂) ₀₋₅ CH ₃	O
C(O)N[CH ₂ OP(O)(OH) ₂](Ph)pCH ₂ OH	(CH ₂) ₀₋₅ CH ₃	O
C(O)N[(CH ₂) ₀₋₅ CH ₃](Ph)pCH ₂ N[(CH ₂) ₀₋₅ CH ₃] ₂	(CH ₂) ₀₋₅ CH ₃	O
C(O)N[CH ₂ OP(O)(OH) ₂](Ph)pCH ₂ N[(CH ₂) ₀₋₅ CH ₃] ₂	(CH ₂) ₀₋₅ CH ₃	O
C(O)N[(CH ₂) ₀₋₅ CH ₃](Ph)pCH ₂ OMe	(CH ₂) ₀₋₅ CH ₃	O
C(O)N[(CH ₂) ₀₋₅ CH ₃](Ph)pCH ₂ SH	(CH ₂) ₀₋₅ CH ₃	O
C(O)N[CH ₂ OP(O)(OH) ₂](Ph)pCH ₂ SH	(CH ₂) ₀₋₅ CH ₃	O
C(O)N[(CH ₂) ₀₋₅ CH ₃](Ph)pCH ₂ SMe	(CH ₂) ₀₋₅ CH ₃	O
C(O)N[CH ₂ OP(O)(OH) ₂](Ph)pCH ₂ SMe	(CH ₂) ₀₋₅ CH ₃	O
C(O)NH(Ph)pCH ₂ NHC(O)Ot-Bu	(CH ₂) ₀₋₅ CH ₃	NCH ₂ OP(O)(OH) ₂
C(O)N[CH ₂ OP(O)(OH) ₂](Ph)pCH ₂ NHC(O)Ot-Bu	(CH ₂) ₀₋₅ CH ₃	NCH ₂ OP(O)(OH) ₂
C(O)N[CH ₂ OP(O)(OH) ₂](Ph)pCH ₂ N[CH ₂ OP(O)(OH) ₂]C(O)Ot-Bu	(CH ₂) ₀₋₅ CH ₃	NCH ₂ OP(O)(OH) ₂
C(O)NH(Ph)pCH ₂ N[CH ₂ OP(O)(OH) ₂]C(O)Ot-Bu	(CH ₂) ₀₋₅ CH ₃	NCH ₂ OP(O)(OH) ₂
C(O)NH(Ph)pCH ₂ NHC(O)OH	(CH ₂) ₀₋₅ CH ₃	NCH ₂ OP(O)(OH) ₂
C(O)N[CH ₂ OP(O)(OH) ₂](Ph)pCH ₂ NHC(O)OH	(CH ₂) ₀₋₅ CH ₃	NCH ₂ OP(O)(OH) ₂
C(O)NH(Ph)pCH ₂ NHC(O)OMe	(CH ₂) ₀₋₅ CH ₃	NCH ₂ OP(O)(OH) ₂
C(O)N[CH ₂ OP(O)(OH) ₂](Ph)pCH ₂ NHC(O)OMe	(CH ₂) ₀₋₅ CH ₃	NCH ₂ OP(O)(OH) ₂
C(O)N[CH ₂ OP(O)(OH) ₂](Ph)pCH ₂ N[CH ₂ OP(O)(OH) ₂]C(O)OMe	(CH ₂) ₀₋₅ CH ₃	NCH ₂ OP(O)(OH) ₂
C(O)N[(CH ₂) ₀₋₅ CH ₃](Ph)pCH ₂ NHC(O)Ot-Bu	(CH ₂) ₀₋₅ CH ₃	NCH ₂ OP(O)(OH) ₂
C(O)N[(CH ₂) ₀₋₅ CH ₃](Ph)pCH ₂ N[CH ₂ OP(O)(OH) ₂]C(O)Ot-Bu	(CH ₂) ₀₋₅ CH ₃	NCH ₂ OP(O)(OH) ₂
C(O)N[(CH ₂) ₀₋₅ CH ₃](Ph)pCH ₂ NHC(O)OH	(CH ₂) ₀₋₅ CH ₃	NCH ₂ OP(O)(OH) ₂

R ¹	R ²	Y ¹
C(O)N[(CH ₂) ₀₋₅ CH ₃](Ph) <i>p</i> CH ₂ N[CH ₂ OP(O)(OH) ₂]C(O)OH	(CH ₂) ₀₋₅ CH ₃	NCH ₂ OP(O)(OH) ₂
C(O)N[(CH ₂) ₀₋₅ CH ₃](Ph) <i>p</i> CH ₂ NHC(O)OMe	(CH ₂) ₀₋₅ CH ₃	NCH ₂ OP(O)(OH) ₂
C(O)N[(CH ₂) ₀₋₅ CH ₃](Ph) <i>p</i> CH ₂ N[CH ₂ OP(O)(OH) ₂]C(O)OMe	(CH ₂) ₀₋₅ CH ₃	NCH ₂ OP(O)(OH) ₂
C(O)NH(Ph) <i>p</i> CH ₂ NH ₂	(CH ₂) ₀₋₅ CH ₃	NCH ₂ OP(O)(OH) ₂
C(O)N[CH ₂ OP(O)(OH) ₂](Ph) <i>p</i> CH ₂ NH ₂	(CH ₂) ₀₋₅ CH ₃	NCH ₂ OP(O)(OH) ₂
C(O)NH(Ph) <i>p</i> CH ₂ OH	(CH ₂) ₀₋₅ CH ₃	NCH ₂ OP(O)(OH) ₂
C(O)N[CH ₂ OP(O)(OH) ₂](Ph) <i>p</i> CH ₂ OH	(CH ₂) ₀₋₅ CH ₃	NCH ₂ OP(O)(OH) ₂
C(O)NH(Ph) <i>p</i> CH ₂ N[(CH ₂) ₀₋₅ CH ₃] ₂	(CH ₂) ₀₋₅ CH ₃	NCH ₂ OP(O)(OH) ₂
C(O)N[CH ₂ OP(O)(OH) ₂](Ph) <i>p</i> CH ₂ N[(CH ₂) ₀₋₅ CH ₃] ₂	(CH ₂) ₀₋₅ CH ₃	NCH ₂ OP(O)(OH) ₂
C(O)NH(Ph) <i>p</i> CH ₂ OMe	(CH ₂) ₀₋₅ CH ₃	NCH ₂ OP(O)(OH) ₂
C(O)N[CH ₂ OP(O)(OH) ₂](Ph) <i>p</i> CH ₂ OMe	(CH ₂) ₀₋₅ CH ₃	NCH ₂ OP(O)(OH) ₂
C(O)NH(Ph) <i>p</i> CH ₂ SH	(CH ₂) ₀₋₅ CH ₃	NCH ₂ OP(O)(OH) ₂
C(O)N[CH ₂ OP(O)(OH) ₂](Ph) <i>p</i> CH ₂ SH	(CH ₂) ₀₋₅ CH ₃	NCH ₂ OP(O)(OH) ₂
C(O)NH(Ph) <i>p</i> CH ₂ SMe	(CH ₂) ₀₋₅ CH ₃	NCH ₂ OP(O)(OH) ₂
C(O)N[CH ₂ OP(O)(OH) ₂](Ph) <i>p</i> CH ₂ SMe	(CH ₂) ₀₋₅ CH ₃	NCH ₂ OP(O)(OH) ₂
C(O)N[(CH ₂) ₀₋₅ CH ₃](Ph) <i>p</i> CH ₂ NH ₂	(CH ₂) ₀₋₅ CH ₃	NCH ₂ OP(O)(OH) ₂
C(O)N[CH ₂ OP(O)(OH) ₂](Ph) <i>p</i> CH ₂ NH ₂	(CH ₂) ₀₋₅ CH ₃	NCH ₂ OP(O)(OH) ₂
C(O)N[(CH ₂) ₀₋₅ CH ₃](Ph) <i>p</i> CH ₂ OH	(CH ₂) ₀₋₅ CH ₃	NCH ₂ OP(O)(OH) ₂
C(O)N[CH ₂ OP(O)(OH) ₂](Ph) <i>p</i> CH ₂ OH	(CH ₂) ₀₋₅ CH ₃	NCH ₂ OP(O)(OH) ₂
C(O)N[(CH ₂) ₀₋₅ CH ₃](Ph) <i>p</i> CH ₂ N[(CH ₂) ₀₋₅ CH ₃] ₂	(CH ₂) ₀₋₅ CH ₃	NCH ₂ OP(O)(OH) ₂
C(O)N[CH ₂ OP(O)(OH) ₂](Ph) <i>p</i> CH ₂ N[(CH ₂) ₀₋₅ CH ₃] ₂	(CH ₂) ₀₋₅ CH ₃	NCH ₂ OP(O)(OH) ₂
C(O)N[(CH ₂) ₀₋₅ CH ₃](Ph) <i>p</i> CH ₂ OMe	(CH ₂) ₀₋₅ CH ₃	NCH ₂ OP(O)(OH) ₂
C(O)N[(CH ₂) ₀₋₅ CH ₃](Ph) <i>p</i> CH ₂ SH	(CH ₂) ₀₋₅ CH ₃	NCH ₂ OP(O)(OH) ₂
C(O)N[CH ₂ OP(O)(OH) ₂](Ph) <i>p</i> CH ₂ SH	(CH ₂) ₀₋₅ CH ₃	NCH ₂ OP(O)(OH) ₂
C(O)N[(CH ₂) ₀₋₅ CH ₃](Ph) <i>p</i> CH ₂ SMe	(CH ₂) ₀₋₅ CH ₃	NCH ₂ OP(O)(OH) ₂
C(O)N[CH ₂ OP(O)(OH) ₂](Ph) <i>p</i> CH ₂ SMe	(CH ₂) ₀₋₅ CH ₃	NCH ₂ OP(O)(OH) ₂
C(O)NH(Ph) <i>p</i> CH ₂ NHC(O)Ot-Bu	(CH ₂) ₀₋₅ CH ₃	N(CH ₂) ₀₋₅ CH ₃
C(O)N[CH ₂ OP(O)(OH) ₂](Ph) <i>p</i> CH ₂ NHC(O)Ot-Bu	(CH ₂) ₀₋₅ CH ₃	N(CH ₂) ₀₋₅ CH ₃
C(O)N[CH ₂ OP(O)(OH) ₂](Ph) <i>p</i> CH ₂ N[CH ₂ OP(O)(OH) ₂]C(O)Ot-Bu	(CH ₂) ₀₋₅ CH ₃	N(CH ₂) ₀₋₅ CH ₃
C(O)NH(Ph) <i>p</i> CH ₂ N[CH ₂ OP(O)(OH) ₂]C(O)Ot-Bu	(CH ₂) ₀₋₅ CH ₃	N(CH ₂) ₀₋₅ CH ₃
C(O)NH(Ph) <i>p</i> CH ₂ NHC(O)OH	(CH ₂) ₀₋₅ CH ₃	N(CH ₂) ₀₋₅ CH ₃
C(O)N[CH ₂ OP(O)(OH) ₂](Ph) <i>p</i> CH ₂ NHC(O)OH	(CH ₂) ₀₋₅ CH ₃	N(CH ₂) ₀₋₅ CH ₃
C(O)NH(Ph) <i>p</i> CH ₂ NHC(O)OMe	(CH ₂) ₀₋₅ CH ₃	N(CH ₂) ₀₋₅ CH ₃
C(O)N[CH ₂ OP(O)(OH) ₂](Ph) <i>p</i> CH ₂ NHC(O)OMe	(CH ₂) ₀₋₅ CH ₃	N(CH ₂) ₀₋₅ CH ₃
C(O)N[CH ₂ OP(O)(OH) ₂](Ph) <i>p</i> CH ₂ N[CH ₂ OP(O)(OH) ₂]C(O)OMe	(CH ₂) ₀₋₅ CH ₃	N(CH ₂) ₀₋₅ CH ₃
C(O)N[(CH ₂) ₀₋₅ CH ₃](Ph) <i>p</i> CH ₂ NHC(O)Ot-Bu	(CH ₂) ₀₋₅ CH ₃	N(CH ₂) ₀₋₅ CH ₃
C(O)N[(CH ₂) ₀₋₅ CH ₃](Ph) <i>p</i> CH ₂ N[CH ₂ OP(O)(OH) ₂]C(O)Ot-Bu	(CH ₂) ₀₋₅ CH ₃	N(CH ₂) ₀₋₅ CH ₃
C(O)N[(CH ₂) ₀₋₅ CH ₃](Ph) <i>p</i> CH ₂ NHC(O)OH	(CH ₂) ₀₋₅ CH ₃	N(CH ₂) ₀₋₅ CH ₃
C(O)N[(CH ₂) ₀₋₅ CH ₃](Ph) <i>p</i> CH ₂ N[CH ₂ OP(O)(OH) ₂]C(O)OH	(CH ₂) ₀₋₅ CH ₃	N(CH ₂) ₀₋₅ CH ₃
C(O)N[(CH ₂) ₀₋₅ CH ₃](Ph) <i>p</i> CH ₂ NHC(O)OMe	(CH ₂) ₀₋₅ CH ₃	N(CH ₂) ₀₋₅ CH ₃
C(O)N[(CH ₂) ₀₋₅ CH ₃](Ph) <i>p</i> CH ₂ N[CH ₂ OP(O)(OH) ₂]C(O)OMe	(CH ₂) ₀₋₅ CH ₃	N(CH ₂) ₀₋₅ CH ₃
C(O)NH(Ph) <i>p</i> CH ₂ NH ₂	(CH ₂) ₀₋₅ CH ₃	N(CH ₂) ₀₋₅ CH ₃
C(O)N[CH ₂ OP(O)(OH) ₂](Ph) <i>p</i> CH ₂ NH ₂	(CH ₂) ₀₋₅ CH ₃	N(CH ₂) ₀₋₅ CH ₃
C(O)NH(Ph) <i>p</i> CH ₂ OH	(CH ₂) ₀₋₅ CH ₃	N(CH ₂) ₀₋₅ CH ₃
C(O)N[CH ₂ OP(O)(OH) ₂](Ph) <i>p</i> CH ₂ OH	(CH ₂) ₀₋₅ CH ₃	N(CH ₂) ₀₋₅ CH ₃
C(O)NH(Ph) <i>p</i> CH ₂ N[(CH ₂) ₀₋₅ CH ₃] ₂	(CH ₂) ₀₋₅ CH ₃	N(CH ₂) ₀₋₅ CH ₃
C(O)N[CH ₂ OP(O)(OH) ₂](Ph) <i>p</i> CH ₂ N[(CH ₂) ₀₋₅ CH ₃] ₂	(CH ₂) ₀₋₅ CH ₃	N(CH ₂) ₀₋₅ CH ₃
C(O)NH(Ph) <i>p</i> CH ₂ OMe	(CH ₂) ₀₋₅ CH ₃	N(CH ₂) ₀₋₅ CH ₃

R ¹	R ²	Y ¹
C(O)N[CH ₂ OP(O)(OH) ₂](Ph) <i>p</i> CH ₂ OMe	(CH ₂) ₀₋₅ CH ₃	N(CH ₂) ₀₋₅ CH ₃
C(O)NH(Ph) <i>p</i> CH ₂ SH	(CH ₂) ₀₋₅ CH ₃	N(CH ₂) ₀₋₅ CH ₃
C(O)N[CH ₂ OP(O)(OH) ₂](Ph) <i>p</i> CH ₂ SH	(CH ₂) ₀₋₅ CH ₃	N(CH ₂) ₀₋₅ CH ₃
C(O)NH(Ph) <i>p</i> CH ₂ SMe	(CH ₂) ₀₋₅ CH ₃	N(CH ₂) ₀₋₅ CH ₃
C(O)N[CH ₂ OP(O)(OH) ₂](Ph) <i>p</i> CH ₂ SMe	(CH ₂) ₀₋₅ CH ₃	N(CH ₂) ₀₋₅ CH ₃
C(O)N[(CH ₂) ₀₋₅ CH ₃](Ph) <i>p</i> CH ₂ NH ₂	(CH ₂) ₀₋₅ CH ₃	N(CH ₂) ₀₋₅ CH ₃
C(O)N[CH ₂ OP(O)(OH) ₂](Ph) <i>p</i> CH ₂ NH ₂	(CH ₂) ₀₋₅ CH ₃	N(CH ₂) ₀₋₅ CH ₃
C(O)N[(CH ₂) ₀₋₅ CH ₃](Ph) <i>p</i> CH ₂ OH	(CH ₂) ₀₋₅ CH ₃	N(CH ₂) ₀₋₅ CH ₃
C(O)N[CH ₂ OP(O)(OH) ₂](Ph) <i>p</i> CH ₂ OH	(CH ₂) ₀₋₅ CH ₃	N(CH ₂) ₀₋₅ CH ₃
C(O)N[(CH ₂) ₀₋₅ CH ₃](Ph) <i>p</i> CH ₂ N[(CH ₂) ₀₋₅ CH ₃] ₂	(CH ₂) ₀₋₅ CH ₃	N(CH ₂) ₀₋₅ CH ₃
C(O)N[CH ₂ OP(O)(OH) ₂](Ph) <i>p</i> CH ₂ N[(CH ₂) ₀₋₅ CH ₃] ₂	(CH ₂) ₀₋₅ CH ₃	N(CH ₂) ₀₋₅ CH ₃
C(O)N[(CH ₂) ₀₋₅ CH ₃](Ph) <i>p</i> CH ₂ OMe	(CH ₂) ₀₋₅ CH ₃	N(CH ₂) ₀₋₅ CH ₃
C(O)N[CH ₂ OP(O)(OH) ₂](Ph) <i>p</i> CH ₂ OMe	(CH ₂) ₀₋₅ CH ₃	N(CH ₂) ₀₋₅ CH ₃
C(O)N[(CH ₂) ₀₋₅ CH ₃](Ph) <i>p</i> CH ₂ SH	(CH ₂) ₀₋₅ CH ₃	N(CH ₂) ₀₋₅ CH ₃
C(O)N[CH ₂ OP(O)(OH) ₂](Ph) <i>p</i> CH ₂ SH	(CH ₂) ₀₋₅ CH ₃	N(CH ₂) ₀₋₅ CH ₃
C(O)N[(CH ₂) ₀₋₅ CH ₃](Ph) <i>p</i> CH ₂ SMe	(CH ₂) ₀₋₅ CH ₃	N(CH ₂) ₀₋₅ CH ₃
C(O)N[CH ₂ OP(O)(OH) ₂](Ph) <i>p</i> CH ₂ SMe	(CH ₂) ₀₋₅ CH ₃	N(CH ₂) ₀₋₅ CH ₃

Tabla 3



R ¹	R ⁶	R ¹	R ⁶
C(O)-Ph- <i>p</i> -Br	NHC(O)-3-bromo-5-piridilo	C(O)-Ph- <i>p</i> -Br	NHC(O)-3-fluoro-5-piridilo
C(O)-Ph- <i>p</i> -Cl	NHC(O)-3-bromo-5-piridilo	C(O)-Ph- <i>p</i> -Cl	NHC(O)-3-fluoro-5-piridilo
C(O)-Ph- <i>p</i> -F	NHC(O)-3-bromo-5-piridilo	C(O)-Ph- <i>p</i> -F	NHC(O)-3-fluoro-5-piridilo
C(O)-Ph- <i>p</i> -I	NHC(O)-3-bromo-5-piridilo	C(O)-Ph- <i>p</i> -I	NHC(O)-3-fluoro-5-piridilo
C(O)-Ph- <i>p</i> -CF ₃	NHC(O)-3-bromo-5-piridilo	C(O)-Ph- <i>p</i> -CF ₃	NHC(O)-3-fluoro-5-piridilo
C(O)-Ph- <i>p</i> -Br	N[CH ₂ OP(O)(OH) ₂]C(O)-3-bromo-5-piridilo	C(O)-Ph- <i>p</i> -Br	N[CH ₂ OP(O)(OH) ₂]C(O)-3-fluoro-5-piridilo
C(O)-Ph- <i>p</i> -Cl	N[CH ₂ OP(O)(OH) ₂]C(O)-3-bromo-5-piridilo	C(O)-Ph- <i>p</i> -Cl	N[CH ₂ OP(O)(OH) ₂]C(O)-3-fluoro-5-piridilo
C(O)-Ph- <i>p</i> -F	N[CH ₂ OP(O)(OH) ₂]C(O)-3-bromo-5-piridilo	C(O)-Ph- <i>p</i> -F	N[CH ₂ OP(O)(OH) ₂]C(O)-3-fluoro-5-piridilo
C(O)-Ph- <i>p</i> -I	N[CH ₂ OP(O)(OH) ₂]C(O)-3-bromo-5-piridilo	C(O)-Ph- <i>p</i> -I	N[CH ₂ OP(O)(OH) ₂]C(O)-3-fluoro-5-piridilo
C(O)-Ph- <i>p</i> -CF ₃	N[CH ₂ OP(O)(OH) ₂]C(O)-3-bromo-5-piridilo	C(O)-Ph- <i>p</i> -CF ₃	N[CH ₂ OP(O)(OH) ₂]C(O)-3-fluoro-5-piridilo
C(O)-Ph- <i>o</i> -Br	NHC(O)-3-bromo-5-piridilo	C(O)-Ph- <i>o</i> -Br	NHC(O)-3-fluoro-5-piridilo
C(O)-Ph- <i>o</i> -Cl	NHC(O)-3-bromo-5-piridilo	C(O)-Ph- <i>o</i> -Cl	NHC(O)-3-fluoro-5-piridilo
C(O)-Ph- <i>o</i> -F	NHC(O)-3-bromo-5-piridilo	C(O)-Ph- <i>o</i> -F	NHC(O)-3-fluoro-5-piridilo
C(O)-Ph- <i>o</i> -I	NHC(O)-3-bromo-5-piridilo	C(O)-Ph- <i>o</i> -I	NHC(O)-3-fluoro-5-piridilo
C(O)-Ph- <i>o</i> -CF ₃	NHC(O)-3-bromo-5-piridilo	C(O)-Ph- <i>o</i> -CF ₃	NHC(O)-3-fluoro-5-piridilo
C(O)-Ph- <i>o</i> -Br	N[CH ₂ OP(O)(OH) ₂]C(O)-3-bromo-5-piridilo	C(O)-Ph- <i>o</i> -Br	N[CH ₂ OP(O)(OH) ₂]C(O)-3-fluoro-5-piridilo

[illegible]

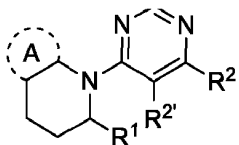
Tabla 4 			
R ¹	R ²	R ^{2'}	A
(CH ₂) ₀₋₅ CH ₃	NH ₂	NO ₂	Fenilo
(CH ₂) ₀₋₅ CH ₃	N[(CH ₂) ₀₋₅ CH ₃] ₂	NO ₂	Fenilo
(CH ₂) ₀₋₅ CH ₃	OH	NO ₂	Fenilo
(CH ₂) ₀₋₅ CH ₃	OP(rO)(OH) ₂	NO ₂	Fenilo
(CH ₂) ₀₋₅ CH ₃	OC(O)C(CH ₃) ₃	NO ₂	Fenilo
(CH ₂) ₀₋₅ CH ₃	OC(O)NMe ₂	NO ₂	Fenilo
(CH ₂) ₀₋₅ CH ₃	OMe	NO ₂	Fenilo
(CH ₂) ₀₋₅ CH ₃	SH	NO ₂	Fenilo
(CH ₂) ₀₋₅ CH ₃	SMe	NO ₂	Fenilo
(CH ₂) ₀₋₅ CH ₃	NH ₂	NO ₂	Ninguno
(CH ₂) ₀₋₅ CH ₃	N[(CH ₂) ₀₋₅ CH ₃] ₂	NO ₂	Ninguno
(CH ₂) ₀₋₅ CH ₃	OH	NO ₂	Ninguno
(CH ₂) ₀₋₅ CH ₃	OP(O)(OH) ₂	NO ₂	Ninguno
(CH ₂) ₀₋₅ CH ₃	OC(O)C(CH ₃) ₃	NO ₂	Ninguno
(CH ₂) ₀₋₅ CH ₃	OC(O)NMe ₂	NO ₂	Ninguno
(CH ₂) ₀₋₅ CH ₃	OMe	NO ₂	Ninguno
(CH ₂) ₀₋₅ CH ₃	SH	NO ₂	Ninguno
(CH ₂) ₀₋₅ CH ₃	SMe	NO ₂	Ninguno
H	NH ₂	NO ₂	Fenilo
H	N[(CH ₂) ₀₋₅ CH ₃] ₂	NO ₂	Fenilo
H	OH	NO ₂	Fenilo
H	OP(O)(OH) ₂	NO ₂	Fenilo
H	OC(O)C(CH ₃) ₃	NO ₂	Fenilo
H	OC(O)NMe ₂	NO ₂	Fenilo
H	OMe	NO ₂	Fenilo
H	SH	NO ₂	Fenilo
H	SMe	NO ₂	Fenilo
H	NH ₂	NO ₂	Ninguno
H	N[(CH ₂) ₀₋₅ CH ₃] ₂	NO ₂	Ninguno
H	OH	NO ₂	Ninguno
H	OP(O)(OH) ₂	NO ₂	Ninguno
H	OC(O)C(CH ₃) ₃	NO ₂	Ninguno
H	OC(O)NMe ₂	NO ₂	Ninguno
H	OMe	NO ₂	Ninguno
H	SH	NO ₂	Ninguno
H	SMe	NO ₂	Ninguno

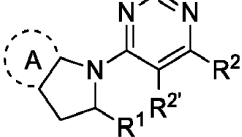
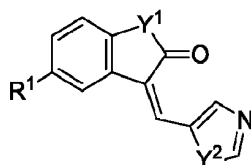
Tabla 5			
			
R ¹	R ²	R ²	A
(CH ₂) ₀₋₅ CH ₃	NH ₂	NO ₂	Fenilo
(CH ₂) ₀₋₅ CH ₃	N[(CH ₂) ₀₋₅ CH ₃] ₂	NO ₂	Fenilo
(CH ₂) ₀₋₅ CH ₃	OH	NO ₂	Fenilo
(CH ₂) ₀₋₅ CH ₃	OP(O)(OH) ₂	NO ₂	Fenilo
(CH ₂) ₀₋₅ CH ₃	OC(O)C(CH ₃) ₃	NO ₂	Fenilo
(CH ₂) ₀₋₅ CH ₃	OC(O)NMe ₂	NO ₂	Fenilo
(CH ₂) ₀₋₅ CH ₃	OMe	NO ₂	Fenilo
(CH ₂) ₀₋₅ CH ₃	SH	NO ₂	Fenilo
(CH ₂) ₀₋₅ CH ₃	SMe	NO ₂	Fenilo
(CH ₂) ₀₋₅ CH ₃	NH ₂	NO ₂	Ninguno
(CH ₂) ₀₋₅ CH ₃	N[(CH ₂) ₀₋₅ CH ₃] ₂	NO ₂	Ninguno
(CH ₂) ₀₋₅ CH ₃	OH	NO ₂	Ninguno
(CH ₂) ₀₋₅ CH ₃	OP(O)(OH) ₂	NO ₂	Ninguno
(CH ₂) ₀₋₅ CH ₃	OC(O)C(CH ₃) ₃	NO ₂	Ninguno
(CH ₂) ₀₋₅ CH ₃	OC(O)NMe ₂	NO ₂	Ninguno
(CH ₂) ₀₋₅ CH ₃	OMe	NO ₂	Ninguno
(CH ₂) ₀₋₅ CH ₃	SH	NO ₂	Ninguno
(CH ₂) ₀₋₅ CH ₃	SMe	NO ₂	Ninguno
H	NH ₂	NO ₂	Fenilo
H	N[(CH ₂) ₀₋₅ CH ₃] ₂	NO ₂	Fenilo
H	OH	NO ₂	Fenilo
H	OP(O)(OH) ₂	NO ₂	Fenilo
H	OC(O)C(CH ₃) ₃	NO ₂	Fenilo
H	OC(O)NMe ₂	NO ₂	Fenilo
H	OMe	NO ₂	Fenilo
H	SH	NO ₂	Fenilo
H	SMe	NO ₂	Fenilo
H	NH ₂	NO ₂	Ninguno
H	N[(CH ₂) ₀₋₅ CH ₃] ₂	NO ₂	Ninguno
H	OH	NO ₂	Ninguno
H	OP(O)(OH) ₂	NO ₂	Ninguno
H	OC(O)C(CH ₃) ₃	NO ₂	Ninguno
H	OC(O)NMe ₂	NO ₂	Ninguno
H	OMe	NO ₂	Ninguno
H	SH	NO ₂	Ninguno
H	SMe	NO ₂	Ninguno

Tabla 6A



R¹	Y¹	Y²	R¹	Y¹	Y²
O(CH₂)₀-₅CH₃	NH	NH	O(CH₂)₀-₅CH₃	NH	O
OH	NH	NH	OH	NH	O
OP(O)(OH)₂	NH	NH	OP(O)(OH)₂	NH	O
OC(O)C(CH₃)₃	NH	NH	OC(O)C(CH₃)₃	NH	O
OC(O)NMe₂	NH	NH	OC(O)NMe₂	NH	O
S(CH₂)₀-₅CH₃	NH	NH	S(CH₂)₀-₅CH₃	NH	O
SH	NH	NH	SH	NH	O
NH₂	NH	NH	NH₂	NH	O
N[(CH₂)₀-₅CH₃]₂	NH	NH	N[(CH₂)₀-₅CH₃]₂	NH	O
OCF₃	NH	NH	OCF₃	NH	O
CF₃	NH	NH	CF₃	NH	O
O(CH₂)₀-₅CH₃	O	O	O(CH₂)₀-₅CH₃	O	NH
OH	O	O	OH	O	NH
OP(O)(OH)₂	O	O	OP(O)(OH)₂	O	NH
OC(O)C(CH₃)₃	O	O	OC(O)C(CH₃)₃	O	NH
OC(O)NMe₂	O	O	OC(O)NMe₂	O	NH
S(CH₂)₀-₅CH₃	O	O	S(CH₂)₀-₅CH₃	O	NH
SH	O	O	SH	O	NH
NH₂	O	O	NH₂	O	NH
N[(CH₂)₀-₅CH₃]₂	O	O	N[(CH₂)₀-₅CH₃]₂	O	NH
OCF₃	O	O	OCF₃	O	NH
CF₃	O	O	CF₃	O	NH
O(CH₂)₀-₅CH₃	NCH₂OP(O)(OH)₂	NH	O(CH₂)₀-₅CH₃	NCH₂OP(O)(OH)₂	O
OH	NCH₂OP(O)(OH)₂	NH	OH	NCH₂OP(O)(OH)₂	O
OP(O)(OH)₂	NCH₂OP(O)(OH)₂	NH	OP(O)(OH)₂	NCH₂OP(O)(OH)₂	O
OC(O)C(CH₃)₃	NCH₂OP(O)(OH)₂	NH	OC(O)C(CH₃)₃	NCH₂OP(O)(OH)₂	O
OC(O)NMe₂	NCH₂OP(O)(OH)₂	NH	OC(O)NMe₂	NCH₂OP(O)(OH)₂	O
S(CH₂)₀-₅CH₃	NCH₂OP(O)(OH)₂	NH	S(CH₂)₀-₅CH₃	NCH₂OP(O)(OH)₂	O
SH	NCH₂OP(O)(OH)₂	NH	SH	NCH₂OP(O)(OH)₂	O
NH₂	NCH₂OP(O)(OH)₂	NH	NH₂	NCH₂OP(O)(OH)₂	O
N[(CH₂)₀-₅CH₃]₂	NCH₂OP(O)(OH)₂	NH	N[(CH₂)₀-₅CH₃]₂	NCH₂OP(O)(OH)₂	O
OCF₃	NCH₂OP(O)(OH)₂	NH	OCF₃	NCH₂OP(O)(OH)₂	O
CF₃	NCH₂OP(O)(OH)₂	NH	CF₃	NCH₂OP(O)(OH)₂	O
O(CH₂)₀-₅CH₃	NCH₂OP(O)(OH)₂	NCH₂OP(O)(OH)₂	O(CH₂)₀-₅CH₃	O	NCH₂OP(O)(OH)₂
OH	NCH₂OP(O)(OH)₂	NCH₂OP(O)(OH)₂	OH	O	NCH₂OP(O)(OH)₂
OP(O)(OH)₂	NCH₂OP(O)(OH)₂	NCH₂OP(O)(OH)₂	OP(O)(OH)₂	O	NCH₂OP(O)(OH)₂
OC(O)C(CH₃)₃	NCH₂OP(O)(OH)₂	NCH₂OP(O)(OH)₂	OC(O)C(CH₃)₃	O	NCH₂OP(O)(OH)₂
OC(O)NMe₂	NCH₂OP(O)(OH)₂	NCH₂OP(O)(OH)₂	OC(O)NMe₂	O	NCH₂OP(O)(OH)₂
S(CH₂)₀-₅CH₃	NCH₂OP(O)(OH)₂	NCH₂OP(O)(OH)₂	S(CH₂)₀-₅CH₃	O	NCH₂OP(O)(OH)₂
SH	NCH₂OP(O)(OH)₂	NCH₂OP(O)(OH)₂	SH	O	NCH₂OP(O)(OH)₂
NH₂	NCH₂OP(O)(OH)₂	NCH₂OP(O)(OH)₂	NH₂	O	NCH₂OP(O)(OH)₂
N[(CH₂)₀-₅CH₃]₂	NCH₂OP(O)(OH)₂	NCH₂OP(O)(OH)₂	N[(CH₂)₀-₅CH₃]₂	O	NCH₂OP(O)(OH)₂

R ¹	Y ¹	Y ²	R ¹	Y ¹	Y ²
OCF ₃	NCH ₂ OP(O)(OH) ₂	NCH ₂ OP(O)(OH) ₂	OCF ₃	O	NCH ₂ OP(O)(OH) ₂
CF ₃	NCH ₂ OP(O)(OH) ₂	NCH ₂ OP(O)(OH) ₂	CF ₃	O	NCH ₂ OP(O)(OH) ₂
O(CH ₂) ₀₋₅ CH ₃	S	O	O(CH ₂) ₀₋₅ CH ₃	S	NH
OH	S	O	OH	S	NH
OP(O)(OH) ₂	S	O	OP(O)(OH) ₂	S	NH
OC(O)C(CH ₃) ₃	S	O	OC(O)C(CH ₃) ₃	S	NH
OC(O)NMe ₂	S	O	OC(O)NMe ₂	S	NH
S(CH ₂) ₀₋₅ CH ₃	S	O	S(CH ₂) ₀₋₅ CH ₃	S	NH
SH	S	O	SH	S	NH
NH ₂	S	O	NH ₂	S	NH
N[(CH ₂) ₀₋₅ CH ₃] ₂	S	O	N[(CH ₂) ₀₋₅ CH ₃] ₂	S	NH
OCF ₃	S	O	OCF ₃	S	NH
CF ₃	S	O	CF ₃	S	NH
O(CH ₂) ₀₋₅ CH ₃	S	NCH ₂ OP(O)(OH) ₂	O(CH ₂) ₀₋₅ CH ₃	S	S
OH	S	NCH ₂ OP(O)(OH) ₂	OH	S	S
OP(O)(OH) ₂	S	NCH ₂ OP(O)(OH) ₂	OP(O)(OH) ₂	S	S
OC(O)C(CH ₃) ₃	S	NCH ₂ OP(O)(OH) ₂	OC(O)C(CH ₃) ₃	S	S
OC(O)NMe ₂	S	NCH ₂ OP(O)(OH) ₂	OC(O)NMe ₂	S	S
S(CH ₂) ₀₋₅ CH ₃	S	NCH ₂ OP(O)(OH) ₂	S(CH ₂) ₀₋₅ CH ₃	S	S
SH	S	NCH ₂ OP(O)(OH) ₂	SH	S	S
NH ₂	S	NCH ₂ OP(O)(OH) ₂	NH ₂	S	S
N[(CH ₂) ₀₋₅ CH ₃] ₂	S	NCH ₂ OP(O)(OH) ₂	N[(CH ₂) ₀₋₅ CH ₃] ₂	S	S
OCF ₃	S	NCH ₂ OP(O)(OH) ₂	OCF ₃	S	S
CF ₃	S	NCH ₂ OP(O)(OH) ₂	CF ₃	S	S

III. Métodos de uso

5 i. Métodos de tratamiento de distrofia muscular

La $\alpha 7\beta 1$ integrina ha demostrado ser un modificador principal de la progresión de la enfermedad en pacientes con distrofia muscular. La expresión aumentada de la $\alpha 7$ integrina en músculo puede aliviar la enfermedad muscular en modelos de ratón de distrofia muscular. Mediante el uso de un ensayo a base de células (descrito en el Ejemplo 1 a continuación), los inventores han identificado las siguientes moléculas que incrementan la expresión de $\alpha 7\beta 1$ integrina en músculo: laminina-111; ácido valproico; ciclopírox etanolamina; deferoxamina; 2,2-dipiridil; 5 α -colestano-3 β -ol-6-ona; Compuesto ID n.º 1001; Compuesto ID n.º 1002; Compuesto ID n.º 1003; y análogos de colestán (véase Tabla 9). Basándose en estas observaciones, se desvelan métodos de tratamiento de distrofia muscular aumentando la expresión o actividad de $\alpha 7\beta 1$ integrina.

En particular, se desvelan métodos en el presente documento para tratar distrofia muscular, tal como DMD, FCMD, LGMD, FHMD, BMD, MDC1A o MDC1D. En un ejemplo, el método incluye la administración de una cantidad eficaz de un agente modulador de $\alpha 7\beta 1$ integrina a un sujeto con distrofia muscular o que se sospecha que tiene o de desarrollar distrofia muscular, en el cual el agente aumenta la actividad biológica o expresión de $\alpha 7\beta 1$ integrina y, de este modo, tratando la distrofia muscular en el sujeto. En algún ejemplo, el método de tratamiento inhibe o reduce uno o más signos o síntomas asociados con distrofia muscular en el sujeto.

En algunos ejemplos, el agente modulador de $\alpha 7\beta 1$ integrina incluye una o más de las siguientes moléculas: ciclopírox etanolamina, deferoxamina, 2,2-dipiridil; 5 α -colestano-3 β -ol-6-ona, Compuesto ID n.º 1001, Compuesto ID n.º 1002, Compuesto ID n.º 1003, un análogo del compuesto ID n.º 1001, un análogo del compuesto ID n.º 1002, un análogo del compuesto ID n.º 1003, un análogo de colestán (véase Tabla 9), laminina-111, fragmentos de laminina-111, ácido valproico o un análogo de ácido valproico. Las Tablas 8 y 9 y las FIG. 3A-3C, 4A-4B, 5, 6A-6B y 7-9 proporcionan estructuras químicas y datos de caracterización para tales compuestos. Los análogos de ácido valproico ilustrativos se desvelan en la Publicación de patente de los EE.UU. 2006/0223888 y Solicitud de patente internacional n.º 2010/080581. La Tabla 11 proporciona análogos del Compuesto ID n.º 1001 desvelado. Fragmentos de laminina-111 ilustrativos se desvelan en la Publicación de patente de los EE.UU. US-2009-0092587-A1. En algunos ejemplos, un análogo del compuesto ID n.º 1002 o n.º 1003 se sintetiza según la trayectoria de síntesis general que se muestra en la FIG. 10. En algunos ejemplos, se sintetiza un análogo según la trayectoria se

síntesis que se muestra en los Ejemplos a continuación. En ejemplos adicionales, el agente modulador de $\alpha 7\beta 1$ integrina es un análogo/derivado de cualquiera de los agentes moduladores de $\alpha 7\beta 1$ integrina desvelados que puede estar diseñado y sintetizado según los principios químicos conocidos por un experto en la técnica e identificados como un agente modulador de $\alpha 7\beta 1$ integrina por métodos conocidos por los expertos en la técnica, incluyendo el ensayo a base de células musculares descrito en el Ejemplo 1. Como ejemplos, en algunos ejemplos, el agente modulador de $\alpha 7\beta 1$ integrina incluye una o más moléculas proporcionadas en el presente documento, tal como en la Tabla 10, Tabla 11, Tabla 6 (véase Anexo I de la Solicitud de patente provisional de los EE.UU. n.º 61/796.476), Tabla 7 (véase Anexo II de la Solicitud de patente provisional de los EE.UU. n.º 61/796.476), Tabla 13 o combinaciones de las mismas. En realizaciones adicionales, el agente modulador de $\alpha 7\beta 1$ integrina puede seleccionarse entre cualquiera uno o más de los compuestos dentro de cualquiera una de las Fórmulas 1-16, tal como se proporciona en el presente documento.

Los agentes moduladores de $\alpha 7\beta 1$ integrina desvelados pueden alterar la expresión de secuencias de ácido nucleico (tales como ADN, ADNc o ARNm) y proteínas de $\alpha 7\beta 1$ integrina. Un aumento en la expresión o actividad no necesita ser del 100% para que el agente sea eficaz. Por ejemplo, un agente puede aumentar la expresión o actividad biológica por una cantidad deseada, por ejemplo, por al menos el 10%, por ejemplo, al menos el 20%, al menos el 50%, al menos el 60%, al menos el 70%, al menos el 80%, al menos el 90%, al menos el 95%, al menos 98% o incluso de al menos 100%, incluyendo aproximadamente el 15% a aproximadamente el 98%, de aproximadamente 30% a aproximadamente 95%, de aproximadamente 40% a aproximadamente 80%, de aproximadamente 50% a aproximadamente 70%, incluyendo al menos el 20%, aproximadamente el 30%, aproximadamente el 40%, aproximadamente el 50%, aproximadamente el 60%, aproximadamente el 70%, aproximadamente el 80%, aproximadamente el 90%, aproximadamente el 95%, aproximadamente un 98% o aproximadamente un 100 %, en comparación con la actividad o expresión en un control. Métodos de evaluación de la expresión y actividad de $\alpha 7\beta 1$ integrina son conocidos por las personas normalmente expertas en la técnica, incluyendo los descritos en los Ejemplos a continuación (por ejemplo, transferencia Western y ensayo ELISA con anticuerpos disponibles en el mercado).

En un ejemplo particular, el sujeto es un ser humano.

En aspectos adicionales, el método implica seleccionar un sujeto con distrofia muscular. En algún ejemplo, se selecciona un sujeto para el tratamiento después de diagnosticar el sujeto con distrofia muscular. Por ejemplo, el método puede incluir el diagnóstico del sujeto como que padece distrofia muscular, tal como DMD, MDC1A, MDC1D, LGMD, DMD, FCMD o FHMD.

Métodos de diagnóstico de un sujeto con distrofia muscular son conocidos por los expertos en la técnica e incluyen, pero sin limitación, biopsias musculares y medición de los niveles de creatina quinasa sérica. Además, pueden detectarse alteraciones en el biomarcador que se conoce por estar asociado con la distrofia muscular mediante la medición de tales niveles en suero o en una muestra de orina.

En una implementación adicional, el método implica el diagnóstico del sujeto como que padece una enfermedad, trastorno o afección caracterizada por una mutación en el gen que codifica la $\alpha 7$ integrina. En otra implementación, el método implica el diagnóstico del sujeto como que padece una enfermedad, trastorno o afección caracterizada por un nivel disminuido de expresión de $\alpha 7$ integrina.

Las alteraciones en la expresión pueden medirse en el nivel de ácido nucleico (tal como por análisis de reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa en tiempo real o de micromatriz) o en el nivel de proteína (tal como mediante análisis de transferencia Western o ELISA). Estos métodos se conocen por los expertos en la técnica.

En algunos ejemplos, después de la medición de los niveles de expresión de la expresión de $\alpha 7$ integrina o niveles de creatina quinasa sérica, los resultados de ensayo, hallazgos, diagnósticos, predicciones y/o recomendaciones de tratamiento se registran y comunican a los técnicos, médicos y/o pacientes, por ejemplo. En determinadas realizaciones, se usan ordenadores para comunicar tal información a las partes interesadas, tales como, pacientes y/o los médicos practicantes. La terapia seleccionada a administrar se basa, entonces, en estos resultados.

En una realización, estos resultados y/o información relacionada se comunica al sujeto por el médico tratante del sujeto. Como alternativa, los resultados pueden comunicarse directamente a un sujeto de ensayo mediante cualquier medio de comunicación, que incluye escrito, tal como proporcionando un informe escrito, formas electrónicas de comunicación, tales como e-mail o teléfono. La comunicación puede facilitarse mediante el uso de un ordenador, tal como en el caso de las comunicaciones e-mail. En determinadas realizaciones, la comunicación que contiene los resultados de un ensayo diagnóstico y/o conclusiones se extrae y/o las recomendaciones de tratamiento basadas en el ensayo, pueden generarse o enviarse automáticamente al sujeto usando una combinación de hardware y software informático que resultará familiar a los expertos en las telecomunicaciones. Un ejemplo de un sistema de comunicaciones orientados al sistema de salud se describe en la Patente de los EE.UU. n.º 6.283.761; sin embargo, la presente divulgación no está limitada a los métodos que utilizan este sistema de comunicaciones particular. En determinadas realizaciones de los métodos de la divulgación, todas o algunas de las etapas del método, que

incluyen la evaluación de las muestras, el diagnóstico de enfermedades y la comunicación de los resultados del ensayo o diagnósticos, puede llevarse a cabo en diversas jurisdicciones (por ejemplo, extranjeras).

En varias realizaciones, la identificación de un sujeto como que tiene distrofia muscular, tal como DMD, LGMD, FHMD, BMD, FCMD, MDC1D o MDC1A, resulta en el médico que trata al sujeto, tal como la prescripción de uno o más agentes de $\alpha 7\beta 1$ desvelados para inhibir o retrasar uno o más signos o síntomas asociados con distrofia muscular. En realizaciones adicionales, la dosis o régimen de dosificación se modifica basándose en la información obtenida usando los métodos que se desvelan en el presente documento.

ii. Métodos de mejora de regeneración, recuperación o mantenimiento muscular

También se desvelan métodos para mejorar la regeneración muscular, reparación o mantenimiento muscular en un sujeto. En algunos ejemplos, el método incluye la administración de una cantidad eficaz de un agente modulador de $\alpha 7\beta 1$ integrina a un sujeto que necesita regeneración, recuperación o mantenimiento muscular, en el que el agente modulador de $\alpha 7\beta 1$ integrina incluye ciclopírox etanolamina, deferoxamina, 2,2-dipiridil; 5 α -colestano-3 β -ol-6-ona, Compuesto ID n.º 1001, Compuesto ID n.º 1002, Compuesto ID n.º 1003, NO32-0003, NO66-0070, NO69-0071, NO69-0075, NO64-0028, NO66-0053, NO69-0073, 1080-0573 o cualquiera uno de los compuestos que se proporcionan en el presente documento, tal como en la Tabla 10, Tabla 11, Tabla 6 (véase Anexo I de la Solicitud de patente provisional de los EE.UU. n.º 61/796.476), Tabla 7 (véase Anexo II de la Solicitud de patente provisional de los EE.UU. n.º 61/796.476), Tabla 13 o una combinación de las mismas, en las que el agente modulador de $\alpha 7\beta 1$ integrina aumenta la expresión o actividad de $\alpha 7\beta 1$ integrina en comparación con la expresión o actividad de $\alpha 7\beta 1$ integrina antes del tratamiento, mejorando, de este modo, la regeneración, reparación o mantenimiento muscular en un sujeto.

En algunos ejemplos, el agente modulador de $\alpha 7\beta 1$ integrina incluye una o más de las siguientes moléculas: ciclopírox etanolamina, deferoxamina, 2,2-dipiridil; 5 α -colestano-3 β -ol-6-ona, Compuesto ID n.º 1001, Compuesto ID n.º 1002, Compuesto ID n.º 1003, un análogo del compuesto ID n.º 1001, un análogo del compuesto ID n.º 1002, un análogo del compuesto ID n.º 1003, un análogo de colestán (véase Tabla 9), laminina-111, fragmentos de laminina-111, ácido valproico o un análogo de ácido valproico. Las Tablas 8 y 9 y las FIG. 3A-3C, 4A-4B, 5, 6A-6B y 7-9 proporcionan estructuras químicas y datos de caracterización para tales compuestos. Los análogos de ácido valproico ilustrativos se desvelan en la Publicación de patente de los EE.UU. 2006/0223888 y Solicitud de patente internacional n.º 2010/080581. Fragmentos de laminina-111 ilustrativos se desvelan en la Publicación de patente de los EE.UU. US-2009-0092587-A1. En algunos ejemplos, un análogo del compuesto ID n.º 1002 o n.º 1003 se sintetiza según la trayectoria de síntesis general que se muestra en la FIG. 10. En algunos ejemplos, se sintetiza un análogo según la trayectoria de síntesis que se proporciona en los Ejemplos a continuación. En ejemplos adicionales, el agente modulador de $\alpha 7\beta 1$ integrina es un análogo/derivado de cualquiera de los agentes moduladores de $\alpha 7\beta 1$ integrina desvelados que puede estar diseñado y sintetizado según los principios químicos conocidos por un experto en la técnica e identificados como un agente modulador de $\alpha 7\beta 1$ integrina por métodos conocidos por los expertos en la técnica, incluyendo el ensayo a base de células musculares descrito en el Ejemplo 1. Como ejemplos, en algunos ejemplos, el agente modulador de $\alpha 7\beta 1$ integrina incluye una o más moléculas proporcionadas en el presente documento, tal como en la Tabla 10, Tabla 11, Tabla 6 (véase Anexo I de la Solicitud de patente provisional de los EE.UU. n.º 61/796.476), Tabla 7 (véase Anexo II de la Solicitud de patente provisional de los EE.UU. n.º 61/796.476), Tabla 13 o combinaciones de las mismas.

Los agentes moduladores de $\alpha 7\beta 1$ integrina desvelados pueden aumentar la expresión de secuencias de ácido nucleico (tales como ADN, ADNc o ARNm) y proteínas de $\alpha 7\beta 1$ integrina. Un aumento en la expresión o actividad no necesita ser del 100% para que el agente sea eficaz. Por ejemplo, un agente puede aumentar la expresión o actividad biológica por una cantidad deseada, por ejemplo, por al menos el 10%, por ejemplo, al menos el 20%, al menos el 50%, al menos el 60%, al menos el 70%, al menos el 80%, al menos el 90%, al menos el 95%, al menos el 98% o incluso de al menos 100%, incluyendo aproximadamente el 15% a aproximadamente el 98%, de aproximadamente 30% a aproximadamente 95%, de aproximadamente 40% a aproximadamente 80%, de aproximadamente 50% a aproximadamente 70%, incluyendo al menos el 20%, aproximadamente el 30%, aproximadamente el 40%, aproximadamente el 50%, aproximadamente el 60%, aproximadamente el 70%, aproximadamente el 80%, aproximadamente el 90%, aproximadamente el 95%, aproximadamente un 98% o aproximadamente un 100 %, en comparación con la actividad o expresión en un control. Métodos de evaluación de la expresión y actividad de $\alpha 7\beta 1$ integrina son conocidos por las personas normalmente expertas en la técnica, incluyendo los descritos en los Ejemplos a continuación (por ejemplo, transferencia Western y ensayo ELISA con anticuerpos disponibles en el mercado).

La regeneración muscular puede beneficiar, por ejemplo, un paciente geriátrico u otras poblaciones de pacientes con capacidad de reparación muscular reducida o simplemente acelerar el proceso de reparación muscular para, de otro modo, pacientes fisiológicamente no afectados. En implementaciones particulares, la administración de un agente modulador de $\alpha 7\beta 1$ integrina puede ayudar en la reparación muscular o en la reducción de daño muscular, en atletas u otros que tengan un daño o lesión muscular inducido por actividad. En aún otras implementaciones, la reparación muscular en pacientes que padecen daño muscular, tal como por accidente o lesión, puede aumentarse mediante la administración de un agente modulador de $\alpha 7\beta 1$ integrina.

En algunos ejemplos, el agente modulador de $\alpha 7\beta 1$ se administra antes de que el sujeto experimente daño o enfermedad muscular. En algunos ejemplos, el agente modulador de $\alpha 7\beta 1$ integrina se administra al sujeto antes de que se ejercite el sujeto.

En algunos ejemplos, el método incluye además seleccionar un sujeto que necesita mejorar la regeneración, recuperación o mantenimiento muscular. Por ejemplo, en algunos casos, seleccionar un sujeto que necesita mejorar la regeneración, recuperación o mantenimiento muscular comprende el diagnóstico del sujeto con una afección caracterizada por regeneración muscular defectuosa antes de administrar una cantidad eficaz del agente modulador de $\alpha 7\beta 1$ integrina al sujeto. Los métodos para el diagnóstico y selección de un sujeto que necesita regeneración, reparación o mantenimiento muscular son conocidos para el experto en la técnica e incluyen los proporcionados y descritos en el presente documento (que incluyen los de Métodos de tratamiento de distrofia muscular). Como se ha indicado anteriormente, los sujetos se pueden seleccionar basándose en su estilo de vida (por ejemplo, comprometidos en un ejercicio de moderado a intenso o actividades físicas), edad (*por ejemplo*, población de edad avanzada con más riesgo de experimentar degeneración o lesión muscular) o predisposición a degeneración o lesión muscular (por ejemplo, genética o lesión muscular previa).

iii. Métodos para evitar o reducir potencialmente la lesión o daño muscular

También se desvelan métodos para evitar o reducir potencialmente la lesión o daño muscular en un sujeto. En algunas realizaciones, el método incluye la administración de una cantidad eficaz de un agente modulador de $\alpha 7\beta 1$ integrina al sujeto en el que el agente modulador de $\alpha 7\beta 1$ integrina comprende ciclopirox etanolamina, deferroxamina, 2,2-dipiridil; 5 α -colestán-3 β -ol-6-ona, Compuesto ID n.º 1001, Compuesto ID n.º 1002, Compuesto ID n.º 1003, NO32-0003, NO66-0070, NO69-0071, NO69-0075, NO64-0028, NO66-0053, NO69-0073, 1080-0573, un compuesto proporcionado en el presente documento, tal como en la Tabla 10, Tabla 11, Tabla 6 (véase Anexo I de la Solicitud de patente provisional de los EE.UU. n.º 61/796.476) y/o Tabla 7 (véase Anexo II de la Solicitud de patente provisional de los EE.UU. n.º 61/796.476), Tabla 13 o una combinación de las mismas, en las que el agente modulador de $\alpha 7\beta 1$ integrina aumenta la expresión o actividad de $\alpha 7\beta 1$ integrina en comparación con la expresión o actividad de $\alpha 7\beta 1$ integrina antes del tratamiento, evitando o reduciendo potencialmente la lesión o daño muscular en un sujeto.

En algunos ejemplos, el agente modulador de $\alpha 7\beta 1$ integrina incluye una o más de las siguientes moléculas: ciclopirox etanolamina, deferroxamina, 2,2-dipiridil; 5 α -colestán-3 β -ol-6-ona, Compuesto ID n.º 1001, Compuesto ID n.º 1002, Compuesto ID n.º 1003, un análogo del compuesto ID n.º 1001, un análogo del compuesto ID n.º 1002, un análogo del compuesto ID n.º 1003, un análogo de colestán (véase Tabla 9), laminina-111, fragmentos de laminina-111, ácido valproico o un análogo de ácido valproico. Las Tablas 8 y 9 y las FIG. 3A-3C, 4A-4B, 5, 6A-6B y 7-9 proporcionan estructuras químicas y datos de caracterización para tales compuestos. Los análogos de ácido valproico ilustrativos se desvelan en la Publicación de patente de los EE.UU. 2006/0223888 y Solicitud de patente internacional n.º 2010/080581. Fragmentos de laminina-111 ilustrativos se desvelan en la Publicación de patente de los EE.UU. US-2009-0092587-A1. En algunos ejemplos, un análogo del compuesto ID n.º 1002 o n.º 1003 se sintetiza según la trayectoria de síntesis general que se muestra en la FIG. 10. En ejemplos adicionales, el agente modulador de $\alpha 7\beta 1$ integrina es un análogo/derivado de cualquiera de los agentes moduladores de $\alpha 7\beta 1$ integrina desvelados que puede estar diseñado y sintetizado según los principios químicos conocidos por un experto en la técnica e identificados como un agente modulador de $\alpha 7\beta 1$ integrina por métodos conocidos por los expertos en la técnica, incluyendo el ensayo a base de células musculares descrito en el Ejemplo 1. Como ejemplos, en algunos ejemplos, el agente modulador de $\alpha 7\beta 1$ integrina incluye una o más moléculas proporcionadas en el presente documento, tal como en la Tabla 10, Tabla 11, Tabla 6 (véase Anexo I de la Solicitud de patente provisional de los EE.UU. n.º 61/796.476), Tabla 7 (véase Anexo II de la Solicitud de patente provisional de los EE.UU. n.º 61/796.476), Tabla 13 o combinaciones de las mismas.

Los agentes moduladores de $\alpha 7\beta 1$ integrina desvelados pueden aumentar la expresión de secuencias de ácido nucleico (tales como ADN, ADNc o ARNm) y proteínas de $\alpha 7\beta 1$ integrina. Un aumento en la expresión o actividad no necesita ser del 100% para que el agente sea eficaz. Por ejemplo, un agente puede aumentar la expresión o actividad biológica por una cantidad deseada, por ejemplo, por al menos el 10%, por ejemplo, al menos el 20%, al menos el 50%, al menos el 60%, al menos el 70%, al menos el 80%, al menos el 90%, al menos el 95%, al menos el 98% o incluso de al menos 100%, incluyendo aproximadamente el 15% a aproximadamente el 98%, de aproximadamente 30% a aproximadamente 95%, de aproximadamente 40% a aproximadamente 80%, de aproximadamente 50% a aproximadamente 70%, incluyendo al menos el 20%, aproximadamente el 30%, aproximadamente el 40%, aproximadamente el 50%, aproximadamente el 60%, aproximadamente el 70%, aproximadamente el 80%, aproximadamente el 90%, aproximadamente el 95%, aproximadamente un 98% o aproximadamente un 100 %, en comparación con la actividad o expresión en un control. Métodos de evaluación de la expresión y actividad de $\alpha 7\beta 1$ integrina son conocidos por las personas normalmente expertas en la técnica, incluyendo los descritos en los Ejemplos a continuación (por ejemplo, transferencia Western y ensayo ELISA con anticuerpos disponibles en el mercado).

En algunos ejemplos, el método incluye adicionalmente seleccionar un sujeto en riesgo de desarrollar una lesión o daño muscular. En algunos ejemplos, el agente modulador de $\alpha 7\beta 1$ integrina se administra a un sujeto antes de que se ejercite el sujeto.

En algunos ejemplos, el método incluye adicionalmente seleccionar un sujeto en riesgo de desarrollar una lesión o daño muscular. Se conocen métodos para seleccionar tal sujeto para los expertos en la técnica e incluyen los proporcionados y descritos en el presente documento. Como se ha indicado anteriormente, los sujetos se pueden seleccionar basándose en su estilo de vida (por ejemplo, comprometidos en un ejercicio de moderado a intenso o actividades físicas), edad (población de edad avanzada con más riesgo de experimentar degeneración o lesión muscular) o predisposición a la degeneración o lesión muscular (por ejemplo, genética o lesión muscular previa).

iv. Métodos de mejora de la expresión de $\alpha 7\beta 1$ integrina

También se desvelan en el presente documento métodos para aumentar la expresión de $\alpha 7\beta 1$ integrina. En algunos ejemplos, estos métodos incluyen poner en contacto una célula con una cantidad eficaz de un agente modulador de $\alpha 7\beta 1$ integrina, en el que el agente modulador de $\alpha 7\beta 1$ integrina comprende ciclopirox etanolamina, deferroxamina, 2,2-dipiridil; 5 α -colestano-3 β -ol-6-ona, Compuesto ID n.º 1001, Compuesto ID n.º 1002, Compuesto ID n.º 1003, NO32-0003, NO66-0070, NO69-0071, NO69-0075, NO64-0028, NO66-0053, NO69-0073, 1080-0573 o cualquiera uno de los compuestos que se proporcionan en el presente documento, tal como en la Tabla 10, Tabla 11, Tabla 6 (véase Anexo I de la Solicitud de patente provisional de los EE.UU. n.º 61/796.476), Tabla 7 (véase Anexo II de la Solicitud de patente provisional de los EE.UU. n.º 61/796.476), la Tabla 13 o una combinación de las mismas y aumenta la expresión de $\alpha 7\beta 1$ integrina en la célula tratada respecto a la expresión de $\alpha 7\beta 1$ integrina en una célula no tratada, mejorando, de este modo, la expresión de $\alpha 7\beta 1$ integrina. En algunos ejemplos, la célula es una célula muscular, tal como una célula muscular esquelética. En algunos ejemplos, la célula muscular está presente en un mamífero y en la que el contacto de la célula con un agente comprende la administración del agente al mamífero.

En algunos ejemplos, el agente modulador de $\alpha 7\beta 1$ integrina incluye una o más de las siguientes moléculas: ciclopirox etanolamina, deferroxamina, 2,2-dipiridil; 5 α -colestano-3 β -ol-6-ona, Compuesto ID n.º 1001, Compuesto ID n.º 1002, Compuesto ID n.º 1003, un análogo del compuesto ID n.º 1001, un análogo del compuesto ID n.º 1002, un análogo del compuesto ID n.º 1003, un análogo de colestán (véase Tabla 9), laminina-111, fragmentos de laminina-111, ácido valproico o un análogo de ácido valproico. Las Tablas 8-10 y las FIG. 3A-3C, 4A-4B, 5, 6A-6B y 7-9 proporcionan estructuras químicas y datos de caracterización para tales compuestos. Los análogos de ácido valproico ilustrativos se desvelan en la Publicación de patente de los EE.UU. 2006/0223888 y Solicitud de patente internacional n.º 2010/080581. Fragmentos de laminina-111 ilustrativos se desvelan en la Publicación de patente de los EE.UU. US-2009-0092587-A1. En algunos ejemplos, un análogo del compuesto ID n.º 1002 o n.º 1003 se sintetiza según la trayectoria de síntesis general que se muestra en la FIG. 10. En ejemplos adicionales, el agente modulador de $\alpha 7\beta 1$ integrina es un análogo/derivado de cualquiera de los agentes moduladores de $\alpha 7\beta 1$ integrina desvelados que puede estar diseñado y sintetizado según los principios químicos conocidos por un experto en la técnica e identificados como un agente modulador de $\alpha 7\beta 1$ integrina por métodos conocidos por los expertos en la técnica, incluyendo el ensayo a base de células musculares descrito en el Ejemplo 1. En algunos ejemplos, el agente modulador de $\alpha 7\beta 1$ integrina incluye una o más moléculas proporcionadas en el presente documento, tal como en la Tabla 10, Tabla 11, Tabla 6 (véase Anexo I de la Solicitud de patente provisional de los EE.UU. n.º 61/796.476), Tabla 7 (véase Anexo II de la Solicitud de patente provisional de los EE.UU. n.º 61/796.476), Tabla 13 o combinaciones de las mismas.

En algunos ejemplos, los agentes moduladores de $\alpha 7\beta 1$ integrina desvelados pueden aumentar la expresión de secuencias de ácido nucleico (tales como ADN, ADNc o ARNm) y proteínas de $\alpha 7\beta 1$ integrina. Un aumento en la expresión o actividad no necesita ser del 100% para que el agente sea eficaz. Por ejemplo, un agente puede aumentar la expresión o actividad biológica por una cantidad deseada, por ejemplo, por al menos el 10%, por ejemplo, al menos el 20%, al menos el 50%, al menos el 60%, al menos el 70%, al menos el 80%, al menos el 90%, al menos el 95%, al menos 98% o incluso de al menos 100%, incluyendo aproximadamente el 15% a aproximadamente el 98%, de aproximadamente 30% a aproximadamente 95%, de aproximadamente 40% a aproximadamente 80%, de aproximadamente 50% a aproximadamente 70%, incluyendo al menos el 20%, aproximadamente el 30%, aproximadamente el 40%, aproximadamente el 50%, aproximadamente el 60%, aproximadamente el 70%, aproximadamente el 80%, aproximadamente el 90%, aproximadamente el 95%, aproximadamente un 98% o aproximadamente un 100 %, en comparación con la actividad o expresión en un control. Métodos de evaluación de la expresión y actividad de $\alpha 7\beta 1$ integrina son conocidos por las personas normalmente expertas en la técnica, que incluyen los descritos en los Ejemplos en lo sucesivo (por ejemplo, transferencia Western y ensayo ELISA con anticuerpos disponibles en el mercado).

Administración de una cantidad eficaz de un agente modulador de $\alpha 7\beta 1$ integrina

Para cualquiera de los métodos desvelados, una cantidad eficaz de un agente modulador de $\alpha 7\beta 1$ integrina es uno que cuando se administra por una vía y concentración particular induce la respuesta deseada (por ejemplo, tratamiento de distrofia muscular, mejora de regeneración, reparación o mantenimiento muscular, evita o reduce la lesión o daño muscular o mejora de la expresión de $\alpha 7\beta 1$ integrina).

i. Vías de administración, formulaciones y concentraciones

Métodos de administración de los agentes moduladores de $\alpha\beta 1$ integrina desvelados son rutinarios y pueden determinarse por un practicante clínico calificado. Los agentes moduladores de $\alpha\beta 1$ integrina desvelados u otra sustancia terapéutica se administran en general por vía tópica, nasal, intravenosa, oral, intracraneal, intramuscular, parenteral o como implantes, pero incluso el uso rectal o vaginal es posible en principio. Los agentes moduladores de $\alpha\beta 1$ integrina desvelados también pueden administrarse al sujeto usando una combinación de estas técnicas.

Formas de preparación farmacéuticas sólidas o líquidas adecuadas son, por ejemplo, aerosoles, (micro)cápsulas, cremas, gotas, colitio o solución inyectable en forma de ampolla, emulsiones, gránulos, polvos, supositorios, suspensiones, jarabes, comprimidos, comprimidos revestidos y también preparaciones con liberación prolongada de compuestos activos, en cuya preparación excipientes y aditivos y/o auxiliares tales como aglutinantes, agentes de recubrimiento, disgregantes, aromatizantes, lubricantes, solubilizantes, edulcorantes o agentes hinchantes se usan habitualmente tal como se ha descrito anteriormente. Los agentes farmacéuticos son adecuados para su uso en una variedad de sistemas de suministro de fármacos. Para una breve revisión de diversos métodos de suministro de fármacos, véase Langer, "New Methods of Drug Delivery," Science 249:1527-1533 (1990).

Los agentes moduladores de $\alpha\beta 1$ integrina desvelados u otros agentes terapéuticos de la presente divulgación pueden formularse en agentes farmacéuticamente activos de forma terapéutica que pueden administrarse a un sujeto por vía parenteral u oral. Las vías de administración parenteral incluyen, pero sin limitación a epidérmica, intraarterial, intramuscular (IM e IM de liberación prolongada), intraperitoneal (IP), intravenosa (IV), inyección intraesternal o técnicas de infusión, intranasal (inhalación), inyección intratecal, inyección en el estómago, inyecciones subcutáneas (subcutáneas (SQ y SQ de liberación prolongada), transdérmica, tópica y oftálmica.

Los agentes moduladores de $\alpha\beta 1$ integrina desvelados u otros agentes terapéuticos pueden mezclarse o combinarse con excipientes farmacéuticamente aceptables para preparar agentes farmacéuticos. Excipientes farmacéuticamente aceptables incluyen, pero sin limitación, alúmina, estearato de aluminio, tampones (tales como fosfatos), glicina, intercambiadores de iones (tales como para ayudar a controlar la liberación de sustancias cargadas), lecitina, mezclas de glicéridos parciales de ácidos grasos vegetales saturados, sorbato de potasio, proteínas de suero (tales como seroalbúmina humana), ácido sórbico, agua, sales o electrolitos tales como sustancias a base de celulosa, sílice coloidal, hidrogenofosfato de disodio, trisilicato de magnesio, poliacrilatos, polialquilenglicoles, tales como polietilenglicol, polímeros de bloques de polietileno-polioxipropileno, polivinilpirrolidona, hidrogenofosfato de potasio, sulfato de protamina, sales de haluro de grupo 1 tales como cloruro de sodio, carboximetilcelulosa de sodio, ceras, lanolina y sales de zinc, por ejemplo. También pueden ser adecuadas suspensiones liposómicas como transportadores farmacéuticamente aceptables.

Cuando se mezclan o añaden uno o más de los agentes moduladores de $\alpha\beta 1$ integrina y/u otros agentes terapéuticos, la mezcla resultante puede ser un sólido, solución, suspensión, emulsión o similar. Estos pueden prepararse de acuerdo con métodos conocidos por los expertos en la técnica. La forma de la mezcla resultante depende de una serie de factores, incluyendo el modo de administración previsto y la solubilidad del agente en el vehículo seleccionado. Vehículos farmacéuticos adecuados para la administración de los agentes moduladores de $\alpha\beta 1$ integrina desvelados u otros agentes terapéuticos incluyen cualquier tal vehículo conocido como que es adecuado para el modo particular de administración. Además, los agentes moduladores de $\alpha\beta 1$ integrina desvelados u otra sustancia terapéutica también puede mezclarse con otros materiales inactivos o activos que no alteran la acción deseada o con materiales que complementan la acción deseada o tienen otra acción.

Pueden usarse métodos para la solubilización en los que los agentes muestran una solubilidad insuficiente en un vehículo. Tales métodos son conocidos e incluyen, pero sin limitación, disolución en un bicarbonato de sodio acuoso, usando codisolventes tales como dimetilsulfóxido (DMSO) y usando tensioactivos tales como TWEEN® (ICI Americas, Inc., Wilmington, DE).

Los agentes moduladores de $\alpha\beta 1$ integrina desvelados u otros agentes terapéuticos pueden prepararse con vehículos que los protegen frente a la rápida eliminación del organismo, tales como recubrimientos o formulaciones de liberación en el tiempo. Tales vehículos incluyen formulaciones de liberación controlada, tales como, pero sin limitación, sistemas de suministro microencapsulados. Un agente modulador de $\alpha\beta 1$ integrina desvelado u otro agente terapéutico se incluye en el vehículo farmacéuticamente aceptable en una cantidad suficiente para ejercer un efecto terapéuticamente útil, típicamente en una cantidad para evitar efectos secundarios no deseados, en el sujeto tratado. La concentración terapéuticamente eficaz puede determinarse de forma empírica sometiendo a ensayo los compuestos en sistemas de modelo *in vitro* e *in vivo* conocidos para la afección tratada. Por ejemplo, pueden usarse modelos de ratón de distrofia muscular para determinar las cantidades o concentraciones eficaces que pueden entonces trasladarse a otros sujetos, tales como seres humanos, como se conoce en la técnica.

Las soluciones o suspensiones inyectables pueden formularse, usando diluyentes o disolventes no tóxicos, aceptables parenteralmente, tales como 1,3-butanediol, solución de cloruro sódico isotónico, manitol, solución de Ringer, solución salina o agua; o agentes adecuados dispersantes o humectantes y de suspensión, tales como aceites estériles, suaves, no volátiles, incluidos monoglicéridos o diglicéridos sintéticos y ácidos grasos, incluido

ácido oleico; un aceite vegetal natural tal como aceite de coco, aceite de semilla de algodón, aceite de cacahuete, aceite de sésamo y similares; glicerina; polietilenglicol; propilenglicol; u otro disolvente sintético; agentes antimicrobianos tales como alcohol bencílico y metilparabenos; antioxidantes, tales como ácido ascórbico y bisulfito sódico; tampones, tales como acetatos, citratos y fosfatos; agentes quelantes, tales como ácido etilendiaminotetraacético (EDTA); agentes para el ajuste de la tonicidad, tales como cloruro de sodio y dextrosa; y combinaciones de los mismos. Las preparaciones parenterales pueden encerrarse en ampollas, jeringuillas desechables o viales multidosis hechos de vidrio, plástico u otro material adecuado. Tampones, conservantes, antioxidantes y similares pueden incorporarse según se requiera. Cuando se administran por vía intravenosa, los vehículos adecuados incluyen suero salino fisiológico, tampón fosfato salino (PBS) y soluciones que contienen agentes espesantes y solubilizantes tales como glucosa, polietilenglicol, polipropilenglicol y mezclas de los mismos. Suspensiones liposómicas, incluidas liposomas dirigidos al tejido, También pueden ser adecuadas como transportadores farmacéuticamente aceptables.

Para aplicaciones tópicas, uno o más agentes moduladores de $\alpha\beta 1$ integrina desvelados u otro agente terapéutico puede realizarse en una crema, loción, pomada, solución o suspensión en un vehículo acuoso o no acuoso. La administración tópica puede lograrse con parches o vendas transdérmicas que incluyen la sustancia terapéutica. También pueden incluirse aditivos, por ejemplo, tampones, tales como metabisulfito sódico o edetato disódico; conservantes tales como agentes bacterianos y fungicidas, que incluye acetato mercurico de fenilo o nitrato, cloruro de benzalconio o clorhexidina; y agentes espesantes, tales como hipromelosa.

Si el agente modulador de $\alpha\beta 1$ integrina desvelado u otro agente terapéutico se administra oralmente como una suspensión, los agentes farmacéuticos pueden prepararse según técnicas bien conocidas en la técnica de la formulación farmacéutica y pueden contener un agente de suspensión, tal como ácido algínico o alginato de sodio, agente de carga, tales como celulosa microcristalina, un potenciador de viscosidad, tal como metilcelulosa y agentes edulcorantes/aromatizantes. Las preparaciones líquidas orales pueden contener aditivos convencionales, tales como agentes de suspensión, por ejemplo, gelatina, jarabe de glucosa, grasas comestibles hidrogenadas, metilcelulosa, sorbitol y jarabe; agentes emulsionantes, por ejemplo, goma arábica, lecitina y monooleato de sorbitán; vehículos no acuosos (que incluyen aceites comestibles), por ejemplo, aceite de almendras, aceite de coco fraccionado, ésteres oleosos, tales como glicerina, propilenglicol o alcohol etílico; conservantes tales como hidroxibenzoatos de metilo o propilo o ácido sórbico; y, si se desea, agentes saborizantes o colorantes convencionales. Cuando se formulan como comprimidos de liberación inmediata, estos agentes pueden contener fosfato dicálcico, lactosa, estearato de magnesio, celulosa microcristalina y almidón y/u otros aglutinantes, diluyentes, disgregantes, excipientes, extensores y lubricantes.

Si se desea la administración oral, puede proporcionarse uno o más agentes moduladores de $\alpha\beta 1$ integrina desvelados y otras sustancias terapéuticas en una composición que la proteja del entorno ácido en el estómago. Por ejemplo, los agentes moduladores de $\alpha\beta 1$ integrina desvelados u otros agentes terapéuticos pueden formularse con un recubrimiento entérico que mantiene su integridad en el estómago y libera el compuesto activo en el intestino. Los agentes moduladores de $\alpha\beta 1$ integrina desvelados u otro agente terapéutico también puede formularse en combinación con un antiácido u otro tal ingrediente.

Las composiciones orales generalmente incluyen un diluyente inerte o un vehículo comestible y pueden comprimirse en comprimidos o encerrarse en cápsulas de gelatina. Con el objetivo de administración terapéutica oral, uno o más de los agentes moduladores de $\alpha\beta 1$ integrina desvelados u otras sustancias terapéuticas pueden incorporarse con excipientes y usarse en la forma de cápsulas, comprimidos o trociscos. Los materiales adyuvantes farmacéuticamente compatibles o agentes aglutinantes pueden incluirse como parte de la composición.

Las cápsulas, píldoras, comprimidos, trociscos y similares pueden contener cualquiera de los siguientes ingredientes o compuestos de una naturaleza similar: un aglutinante tal como, pero sin limitación, goma arábica, almidón de maíz, gelatina, goma de tragacanto, polivinilpirrolidona o sorbitol; una carga tal como fosfato cálcico, glicina, lactosa, celulosa microcristalina o almidón; un agente disgregante, tal como, pero sin limitación, ácido algínico y almidón de maíz; un lubricantes tal como, pero sin limitación, estearato de magnesio, polietilenglicol, sílice o talco; una sustancia de deslizamiento, tales como, pero sin limitación, dióxido de silicio coloidal; un agente edulcorante, tal como sacarosa o sacarina; desintegradores tales como almidón de patata; agentes dispersantes o humectantes tales como lauril sulfato de sodio; y un agente aromatizante, tal como menta, salicilato de metilo o aroma de fruta.

Cuando la forma unitaria de dosificación es una cápsula, esta puede contener, además del material del tipo anterior, un vehículo líquido, tal como aceite graso. Además, las formas unitarias de dosificación contienen diversos otros materiales que modifican la forma de la unidad de dosificación, por ejemplo, recubrimientos de azúcar y otros agentes entéricos. Uno o más de los agentes moduladores de $\alpha\beta 1$ integrina desvelados u otro agente terapéutico también puede administrarse como un componente de un elixir, suspensión, jarabe, oblea, té, chicle o similares. Un jarabe puede contener, además de los compuestos activos, sacarosa o glicerina como agente edulcorante y determinados conservantes, tintes y colorantes y aromas.

Cuando se administra por vía oral, los compuestos pueden administrarse en formas de dosificación normales para la administración oral. Estas formas de dosificación incluyen las formas de dosificación unitarias sólidas normales de

comprimidos y cápsulas así como formas de dosificación líquidas como soluciones, suspensiones y elixires. Cuando se usan las formas de dosificación sólidas, pueden ser del tipo de liberación sostenida de modo que los componentes necesitan administrarse de forma menos frecuente.

En algunos ejemplos, uno o más de los agentes moduladores de $\alpha\beta 1$ integrina desvelados y/o agente terapéutico se inyecta en el estómago de un sujeto y se incorpora sistémicamente en el sujeto, tal como en varios grupos de músculos. Ejemplos de métodos y composiciones para administrar sustancias terapéuticas que incluyen proteínas incluyen los descritos en Banga, *Therapeutic Peptides and Proteins: Formulation, Processing, and Delivery Systems* 2ª ed. (2005); Mahato, *Biomaterials for Delivery and Targeting of Proteins and Nucleic Acids* (2004); McNally, *Protein Formulation and Delivery*, 2ª ed. (2007); y Kumar y col., "Novel Delivery Technologies for Protein and Peptide Therapeutics," *Current Pharm. Biotech.*, 7:261-276 (2006).

En algunas implementaciones, la cantidad eficaz de uno o más de los agentes moduladores de $\alpha\beta 1$ integrina desvelados se administra como una única dosis por período de tiempo, tal como cada tres o cuatro meses, un mes, semana o día o puede dividirse en al menos dos dosificaciones unitarias de administración durante un período. El tratamiento puede continuarse siempre y cuando sea necesario para conseguir los resultados deseados. Por ejemplo, el tratamiento puede continuar durante aproximadamente 3 o 4 semanas hasta 12-24 meses o más, incluyendo el tratamiento continuo. El compuesto puede administrarse en varias dosis de forma intermitente, tal como cada pocos días (por ejemplo, al menos cada dos, tres, cuatro, cinco o diez días) o cada pocas semanas (por ejemplo, al menos cada aproximadamente dos, tres, cuatro, cinco o diez semanas).

Los regímenes de dosificación particulares pueden personalizarse para un sujeto en particular, afección a tratar o resultar deseado. Por ejemplo, cuando los métodos de la presente divulgación se usan para tratar distrofia muscular o afecciones similares, puede aplicarse un régimen de tratamiento inicial para detener la afección. Tal régimen de tratamiento inicial puede incluir la administración a una dosis superior de uno o más de los agentes moduladores de $\alpha\beta 1$ integrina desvelados o la administración de tal material de forma más frecuente, tal como diariamente. Después de haber obtenido un resultado terapéutico, tal como un nivel deseado de regeneración muscular, puede aplicarse un segundo régimen de tratamiento, tal como la administración a una dosis inferior de uno o más de los agentes moduladores de $\alpha\beta 1$ integrina desvelados o la administración de tal material de forma menos frecuente, tal como mensualmente, bi-mensualmente, trimestralmente o semestralmente. En tales casos, el segundo régimen puede servir como "refuerzo" para restaurar o mantener un nivel deseado de regeneración muscular. Pueden usarse regímenes de tratamiento similares para otros sujetos con capacidades de regeneración muscular reducida o defectuosa, tales como sujetos geriátricos.

Cuando se usan métodos particulares de la presente divulgación para evitar o mitigar el daño muscular, tal como daño causado por esfuerzo o lesión, el sujeto se trata típicamente durante un período de tiempo suficientes antes del ejercicio o lesión para proporcionar un efecto terapéutico. Por ejemplo, el sujeto puede tratarse al menos 24 horas antes de la actividad esperada o potencial lesión, tal como al menos aproximadamente 48 horas, aproximadamente 72 horas, aproximadamente 1 semana, aproximadamente 2 semanas, aproximadamente tres semanas o aproximadamente 4 semanas o antes.

Cuando se usan realizaciones del método de la presente divulgación para evitar o tratar una lesión muscular, uno o más de los agentes moduladores de $\alpha\beta 1$ integrina desvelados u otra sustancia terapéutica puede aplicarse directamente o cerca de, el área a tratar. Por ejemplo, la sustancia puede inyectarse en o cerca del área. En ejemplos adicionales, la sustancia puede aplicarse por vía tópica al área a tratar. El tratamiento se inicia típicamente antes de la lesión hasta varias semanas después de la lesión. En más implementaciones específicas, el tratamiento se inicia entre aproximadamente 12 horas y aproximadamente 72 horas después de la lesión, tal como aproximadamente 24 horas y aproximadamente 48 horas después de la lesión. En algunos casos, una única administración de la sustancia es eficaz para proporcionar el efecto terapéutico deseado. En ejemplos adicionales, se proporcionan administraciones adicionales para conseguir el efecto terapéutico deseado.

Las cantidades eficaces para diversos tratamientos terapéuticos de la presente divulgación puede, por supuesto, depender de la gravedad de la enfermedad y el peso y estado general del sujeto, así como la absorción, inactivación y tasas de excreción del componente o compuesto terapéuticamente activo, el programa de dosificación y la cantidad administrada, así como otros factores conocidos por los expertos en la técnica. También resultará evidente a un experto en la técnica que la dosificación exacta y frecuencia de administración dependerá del agente modulador de $\alpha\beta 1$ integrina particular u otra sustancia terapéutica que se está administrando, la afección particular que se va a tratar, la gravedad de la afección que se está tratando, la edad, peso, la condición física general del sujeto particular y otra medicación que el sujeto pueda estar tomando. Normalmente, las dosificaciones usadas *in vitro* pueden proporcionar una orientación útil en las cantidades útiles para la administración *in vivo* de la composición farmacéutica y puede usarse modelos de animales para determinar las dosificaciones eficaces para el tratamiento de trastornos particulares. Por ejemplo, pueden usarse modelos de ratón de distrofia muscular para determinar las dosificaciones eficaces que pueden entonces trasladarse a una cantidad de dosificación para otros sujetos, tales como seres humanos, como se conoce en la técnica. Se describen diversas consideraciones en la determinación de dosificación, por ejemplo, en Gilman y col., eds., *Goodman And Gilman's: The Pharmacological Bases of*

Therapeutics, 8ª ed., Pergamon Press (1990); y Remington's Pharmaceutical Sciences, 17ª ed., Mack Publishing Co., Easton, Pa. (1990).

En ejemplos específicos, el uno o más agentes moduladores de $\alpha 7\beta 1$ integrina desvelados se administran a un sujeto en una cantidad suficiente para proporcionar una dosis del agente de entre aproximadamente 10 fmol/g y aproximadamente 500 nmol/g, tal como entre aproximadamente 2 nmol/g y aproximadamente 20 nmol/g o entre aproximadamente 2 nmol/g y aproximadamente 10 nmol/g. En ejemplos adicionales, el agente modulador de $\alpha 7\beta 1$ integrina se administra a un sujeto en una cantidad suficiente para proporcionar una dosis de entre aproximadamente 0,01 $\mu\text{g/kg}$ y aproximadamente 1000 mg/kg o entre aproximadamente 0,1 mg/kg y aproximadamente 1000 mg/kg, en ejemplos particulares esta cantidad se proporciona por día o por semana. En otro ejemplo, el agente modulador de $\alpha 7\beta 1$ integrina desvelado se administra a un sujeto en una cantidad suficiente para proporcionar una dosis de agente de entre aproximadamente 0,2 mg/kg y aproximadamente 2 mg/kg. En ejemplos adicionales, el agente modulador de $\alpha 7\beta 1$ integrina se administra a un sujeto en una cantidad suficiente para proporcionar una concentración de agente modulador de $\alpha 7\beta 1$ integrina en el material administrado de entre aproximadamente 5 nm y aproximadamente 500 nm, tal como aproximadamente 50 nm y aproximadamente 200 nm, o aproximadamente 100 nm. En otros ejemplos, el agente modulador de $\alpha 7\beta 1$ integrina se administra a un sujeto entre aproximadamente 500 $\mu\text{g/ml}$ y aproximadamente 1 $\mu\text{g/ml}$, tal como aproximadamente 300 $\mu\text{g/ml}$ y aproximadamente 3 $\mu\text{g/ml}$, aproximadamente 200 $\mu\text{g/ml}$ y aproximadamente 20 $\mu\text{g/ml}$, que incluye 500 $\mu\text{g/ml}$, 400 $\mu\text{g/ml}$, 300 $\mu\text{g/ml}$, 250 $\mu\text{g/ml}$, 200 $\mu\text{g/ml}$, 150 $\mu\text{g/ml}$, 100 $\mu\text{g/ml}$, 50 $\mu\text{g/ml}$, 25 $\mu\text{g/ml}$, 12,5 $\mu\text{g/ml}$, 6,25 $\mu\text{g/ml}$, 3,125 $\mu\text{g/ml}$, 2,5 $\mu\text{g/ml}$ y 1,25 $\mu\text{g/ml}$.

ii. Respuesta deseada

Se administran uno o más agentes moduladores de $\alpha 7\beta 1$ integrina desvelados y/o agentes terapéuticos adicionales por una vía específica y/o concentración para generar una respuesta deseada. En algunos ejemplos, una respuesta deseada se refiere a una cantidad eficaz para reducir, aliviar, eliminar, prevenir o inhibir al menos un síntoma de una enfermedad, trastorno o afección tratada y puede determinarse empíricamente. En diversas realizaciones de la presente divulgación, una respuesta deseada es la regeneración muscular, reducción o prevención de degeneración muscular, apoyo de mantenimiento muscular, reducción o prevención de lesión o daño muscular, reducción o prevención de uno o más signos o síntomas asociados con distrofia muscular.

En particular, los indicadores de la salud muscular, tal como regeneración, mantenimiento o reparación de células musculares, puede evaluarse mediante varios medios, que incluyen marcadores de control de la regeneración muscular, tales como factores de transcripción tales como Pax7, Pax3, MyoD, MRF4 y miogenina. Por ejemplo, la expresión aumentada de tales marcadores puede indicar que se produce la regeneración muscular o se ha producido recientemente. Los marcadores de la regeneración muscular, tales como expresión de la cadena pesada de la miosina embrionaria (eMyHC), también puede usarse para evaluar la magnitud de la regeneración, mantenimiento o reparación muscular. Por ejemplo, la presencia de eMyHC puede indicar que se ha producido la regeneración muscular recientemente en un sujeto.

La regeneración, mantenimiento o reparación de células musculares también puede controlarse determinando el perímetro o área de sección transversal promedio, de células musculares o la densidad de las fibras musculares. Indicadores adicionales de la condición muscular incluyen peso muscular y contenido de proteína muscular. El índice mitótico (tal como mediante medición de incorporación de BrdU) y miogénesis pueden también usarse para evaluar la magnitud de la regeneración muscular.

En ejemplos concretos, la mejora en la condición muscular, tal como regeneración, en comparación con un control es de aproximadamente el 10%, tal como al menos aproximadamente el 30% o al menos aproximadamente el 50% o más, incluyendo al menos un 15%, al menos un 20%, al menos un 25%, al menos un 30%, al menos un 40%, al menos un 45%, al menos un 50%, al menos un 60%, al menos un 70%, al menos un 80%, al menos un 90%, incluyendo un 10% a un 90% de disminución, 20% a 80% de aumento, 30% a 70% de aumento o un 40% a un 60% de aumento (por ejemplo, un 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 100%, 200% o más de aumento).

iii. Tratamientos adicionales o agentes terapéuticos

En ejemplos concretos, antes de, durante o después de la administración de una cantidad eficaz de un agente que reduce o inhibe uno o más signos o síntomas asociados con distrofia muscular, el sujeto puede recibir una o más otras terapias. En un ejemplo, el sujeto recibe uno o más tratamientos antes de la administración de un agente modulador de $\alpha 7\beta 1$ desvelado. Ejemplos de tales terapias incluyen, pero sin limitación, terapia de proteína de laminina-111, que trabaja para estabilizar el sarcolema y reducir la degeneración muscular. En algunos ejemplos, una fuente de células musculares puede añadirse para ayudar en la regeneración y reparación muscular. En algunos aspectos de la presente divulgación, se administran células satélite a un sujeto junto con terapia de laminina. La publicación de patente de EE.UU. n.º 2006/0014287, proporciona métodos de enriquecimiento de una colección de células en células miogénicas y la administración de esas células a un sujeto. En aspectos adicionales, células madre, tales como células madre derivadas de adiposa, se administran al sujeto. Métodos adecuados de

preparación y administración de células madre derivadas de adiposa se desvelan en la publicación de patente de EE.UU. n.º 2007/0025972. Materiales celulares adicionales, tales como fibroblastos, también puede administrarse, en algunos ejemplos.

Agentes terapéuticos adicionales incluyen agentes que mejoran el efecto de los agentes moduladores de $\alpha\beta 1$ desvelados, tal como un componente de la matriz extracelular, tal como una integrina, distrofina, distroglicano, utrofina o un factor de crecimiento. En algunos ejemplos, el agente terapéutico adicional reduce o mejora la expresión de una sustancia que mejora la formación o mantenimiento de la matriz extracelular. En algunos ejemplos, la sustancia adicional puede incluir agregan, angiostatina, cadherinas, colágenos (que incluyen colágeno I, colágeno III o colágeno IV), decorina, elastina, enactina, endostatina, fibrina, fibronectina, osteopontina, tenascina, trombospondina, vitronectina y combinaciones de los mismos. También se pueden administrar biglicanos, glicosaminoglicanos (tales como heparina), glicoproteínas (tales como distroglicano), proteoglicanos (tales como sulfato de heparano) y combinaciones de los mismos.

En algunos ejemplos, estimulantes del crecimiento tales como citoquinas, polipéptidos y factores de crecimiento tales como factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), CNTF (factor neurotrófico ciliar), EGF (factor de crecimiento epidérmico), FGF (factor de crecimiento de fibroblastos), factor de crecimiento glial (GGF), factor de maduración de la glía (GMF) factor neurotrófico derivado de la glía (GDNF), factor de crecimiento de hepatocitos (HGF), insulina, factores de crecimiento de tipo insulina, factor de crecimiento de queratinocitos (KGF), factor de crecimiento nervioso (NGF), neurotropina-3 y -4, PDGF (factor de crecimiento derivado de plaquetas), factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y combinaciones de los mismos pueden administrarse con uno de los métodos desvelados.

IV. En ensayos clínicos

Para obtener la aprobación regulatoria para el uso de uno o más de los agentes moduladores de $\alpha\beta 1$ desvelados para tratar un trastorno muscular, se realizaron ensayos clínicos. Como es sabido en la técnica, los ensayos clínicos progresan a través de las fases de ensayo, que se identifican como Fase I, II, III y IV.

Inicialmente, el agente modulador $\alpha\beta 1$ desvelado se evalúa en un ensayo de Fase I. Los ensayos de Fase I típicos se usan para determinar el mejor modo de administración (por ejemplo, mediante píldora o mediante inyección), la frecuencia de administración y la toxicidad de los compuestos. Los estudios de Fase I incluyen frecuentemente ensayos de laboratorio, tales como análisis de sangre y biopsias, para evaluar los efectos del potencial terapéutico del organismo del paciente. Para un ensayo de Fase I, se trata un pequeño grupo de pacientes con un trastorno muscular con una dosis específica de un agente modulador de $\alpha\beta 1$ desvelado. Durante el ensayo, la dosis aumenta típicamente grupo por grupo para determinar la dosis máxima tolerada (MTD) y las toxicidades limitantes de dosis (DLT) asociadas con el compuesto. Este proceso determina una dosis adecuada a usar en un ensayo de Fase II posterior.

Puede llevarse a cabo un ensayo de Fase II para evaluar adicionalmente la eficacia y seguridad del agente modulador $\alpha\beta 1$ desvelado. En ensayos de Fase II, se administra un agente modulador de $\alpha\beta 1$ desvelado a grupos de pacientes con un trastorno muscular usando la dosificación que se encuentra eficaz en los ensayos de Fase I.

Los ensayos de Fase III se centran en determinar como un agente modulador de $\alpha\beta 1$ desvelado se compara con el tratamiento estándar o más ampliamente aceptado. En ensayos de Fase III, los pacientes se asignan de forma aleatoria a uno de dos o más "grupos de estudio". En un ensayo con dos grupos de estudio, por ejemplo, un grupo de estudio recibirá el tratamiento estándar (grupo de control) y el otro grupo de estudio recibirá un tratamiento de agente modulador de $\alpha\beta 1$ desvelado (grupo de investigación).

Los ensayos de Fase IV se usan para evaluar adicionalmente la seguridad y eficacia a largo plazo de un agente modulador de $\alpha\beta 1$ desvelado. Los ensayos de Fase IV son menos comunes que los ensayos de Fase I, II y III y tienen lugar después de que se haya aprobado un agente modulador de $\alpha\beta 1$ desvelado para su uso convencional.

Elegibilidad de pacientes para ensayos clínicos

Los criterios de elegibilidad de participantes pueden variar de generales (por ejemplo, edad, sexo, tipo de enfermedad) a específicos (por ejemplo, tipo y número de tratamientos previos, características de la enfermedad, recuento de células sanguíneas, función de los órganos). En una realización, los pacientes elegibles han sido diagnosticados con un trastorno muscular. Los criterios de elegibilidad también varían con la fase de ensayo. Los pacientes elegibles para ensayos clínicos también pueden escogerse basándose en la medición objetiva de un trastorno muscular e incapacidad de responder a otros tratamientos de trastorno muscular. Por ejemplo, en ensayos de Fase I y II, los criterios a menudo excluyen pacientes que pueden estar en riesgo del tratamiento de investigación por la función anormal de un órgano u otros factores. En ensayos de Fase II y III los criterios a menudo incluían respecto al tipo y etapa de enfermedad y el número y tipo de tratamientos previos.

Los ensayos de Fase I incluyen de 15 a 30 participantes para los cuales otras opciones de tratamiento no han sido eficaces. Los ensayos de Fase II incluyen típicamente hasta 100 participantes que ya han recibido una terapia de fármacos, pero a quienes el tratamiento no les ha sido efectivo.

La participación en los ensayos de Fase III a menudo se restringía basándose en el tratamiento previo recibido. Los ensayos de Fase III incluyen a menudo de ciento a miles de participantes. Esta gran cantidad de participantes es necesaria para determinar si existen diferencias reales entre la efectividad de un agente modulador de $\alpha 7\beta 1$ desvelado y el tratamiento convencional. La Fase III puede incluir pacientes que varían desde los recién diagnosticados con trastorno muscular hasta aquellos con la reaparición de signos y/o síntomas asociados con un trastorno muscular o trastorno muscular que no ha respondido a un tratamiento previo.

Un experto en la técnica apreciará que los ensayos clínicos deben diseñarse para que sean lo más inclusivos posibles sin hacer que la población de estudio sea demasiado diversa para determinar si el tratamiento sería tan eficaz en una población más estrechamente definida. Cuanto más diversa sea la población incluida en el ensayo, los resultados serán más aplicables a la población general, particularmente en ensayos de Fase III. La selección de participantes adecuados en cada fase de ensayo clínico se considera que se encuentra dentro de las destrezas de un experto en la técnica.

Evaluación de pacientes antes del tratamiento

Antes del inicio del estudio, pueden usarse varias medidas conocidas en la técnica para clasificar, en primer lugar, a los pacientes. Los pacientes pueden, en primer lugar, evaluarse, por ejemplo, determinando los niveles de creatina quinasa (CK) sérica u otros indicadores de un trastorno muscular, tal como niveles aumentados de inflamación muscular, apoptosis, pérdida muscular, hipertrofia de miotubos y/o estabilidad de miofibras disminuida y supervivencia celular.

Administración de agente modulador de $\alpha 7\beta 1$ desvelado en Ensayos clínicos

Se administra un agente modulador de $\alpha 7\beta 1$ desvelado típicamente a los participantes por vía oral. Puede evaluarse un intervalo de dosis del agente. Con información de un ensayo preclínico, un médico practicante profesional puede determinar fácilmente las dosificaciones adecuadas de agente para su uso en los ensayos clínicos. En una realización, un intervalo de dosis es de aproximadamente 100 $\mu\text{g/kg}$ y aproximadamente 5000 mg/kg del peso del sujeto, tal como 1 mg/kg y aproximadamente 2000 mg/kg del peso del sujeto, aproximadamente 100 mg/kg y aproximadamente 1500 mg/kg del peso del sujeto, aproximadamente 100 $\mu\text{g/kg}$ y aproximadamente 2000 mg/kg del peso del sujeto, aproximadamente 200 mg/kg y aproximadamente 1000 mg/kg del peso del sujeto, aproximadamente 200 mg/kg y aproximadamente 750 mg/kg del peso del sujeto, aproximadamente 250 mg/kg y aproximadamente 500 mg/kg del peso del sujeto, aproximadamente 100 μm y aproximadamente 500 mM. En algunas realizaciones, se proporciona a los sujetos un agente modulador de $\alpha 7\beta 1$ desvelado por vía oral de 10 a 60 mg/kg de peso corporal por día. Por ejemplo, se administran 10-15 mg/kg de agente modulador de $\alpha 7\beta 1$ desvelado durante dos semanas y si se tolera bien la dosis se aumenta por 5-10 mg/kg/semana para conseguir una respuesta clínica óptima. En algunos ejemplos, la dosis diaria no excede los 60 mg/kg de peso corporal y se proporciona durante un mínimo de 6 meses con la función hepática controlada cada dos semanas a mensualmente.

Control farmacocinético

Para completar los criterios de la Fase I, se controla la distribución del agente modulador de $\alpha 7\beta 1$ desvelado, por ejemplo, mediante análisis químico de muestras, tal como sangre, recogida en intervalos regulares. Por ejemplo, las muestras pueden recogerse a intervalos regulares hasta aproximadamente 72 horas después del inicio del tratamiento.

Si el análisis no se lleva a cabo inmediatamente, las muestras pueden colocarse sobre hielo seco y transportarse posteriormente a un congelador para almacenarse a $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ hasta que se lleve a cabo el análisis. Las muestras pueden prepararse para el análisis usando técnicas convencionales conocidas en la técnica y la cantidad del agente modulador de $\alpha 7\beta 1$ desvelado presente puede determinarse, por ejemplo, mediante cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC). Pueden generarse datos farmacocinéticos y analizarse en colaboración con un farmacólogo clínico experto y usarse para determinar, por ejemplo, la depuración, semivida y concentración de plasma máximo.

Control de resultados de paciente

El parámetro de un ensayo clínico es un resultado medible que indica la efectividad de un compuesto en evaluación. El parámetro se establece antes del comienzo del ensayo y variará dependiendo del tipo y fase del ensayo clínico. Ejemplos de parámetros incluyen, por ejemplo, declive en niveles de CK sérica, inflamación, apoptosis y pérdida muscular. Por ejemplo, al menos un 10% de reducción en niveles de CK sérica indica que el paciente es sensible al tratamiento.

Los siguientes ejemplos se proporcionan para ilustrar determinadas características y/o realizaciones particulares.

Ejemplos

5 Ejemplo 1

El gen indicador de LacZ en células musculares de $\alpha 7\beta 1^{+/-}$ indica la actividad transcripcional del promotor de la $\alpha 7$ integrina

10 Este ejemplo muestra que el gen indicador de LacZ en células musculares de $\alpha 7\beta 1gal^{+/-}$ indica fielmente la actividad transcripcional del promotor de la $\alpha 7$ integrina y puede usarse para tamizar moléculas promotoras de $\alpha 7\beta 1$.

15 Se produjo un ratón nulo de $\alpha 7$ integrina en el cual el exón 1 del gen que codifica la $\alpha 7$ integrina se reemplazó con el indicador de LacZ. En estos ratones, se retuvo todos los elementos reguladores transcripcionales del promotor $\alpha 7$ integrina, permitiendo que la β -galactosidasa indicara la expresión de $\alpha 7$ integrina. Se aisló una línea celular de mioblastos primarios (designados $\alpha 7\beta 1^{+/-}$) de crías $\alpha 7^{+/-}$ de 10 días de edad para la capacidad de la β -galactosidasa en indicar la expresión de $\alpha 7$ integrina. Se diferenciaron los mioblastos de $\alpha 7\beta gal^{+/-}$ y se sometieron a tinción de X-gal y análisis Western (FIG. 1A y 1B).

20 Estos resultados demuestran que la expresión de β -galactosidasa en células musculares de $\alpha 7\beta gal^{+/-}$ aumentó con la diferenciación miogénica consistente con el patrón de expresión de $\alpha 7$ integrina en mioblastos y miotubos. Estos resultados confirman que el gen indicador de LacZ en células musculares de $\alpha 7\beta gal^{+/-}$ indica fielmente la actividad transcripcional del promotor de la $\alpha 7$ integrina. La actividad del promotor de $\alpha 7$ integrina se midió mediante escisión de β -galactosidasa del compuesto no fluorescente de fluoresceína di- β -D-galactopiranosida (FDG) con respecto a fluoresceína. Este ensayo se usó para explorar las bibliotecas de compuestos para identificar moléculas que incrementan la expresión de $\alpha 7$ integrina en el músculo.

Ejemplo 2

30 Identificación de compuestos que promueven la expresión de $\alpha 7\beta 1$ integrina

Este ejemplo describe múltiples compuestos identificados como potenciadores de la expresión de $\alpha 7\beta 1$ integrina.

35 Usando el ensayo a base de células musculares descrito en el Ejemplo 1, se exploraron las siguientes bibliotecas de compuestos: Prestwick Chemical y Bibliotecas de Espectros de microfuentes de BioFocus DPI (Leiden Netherlands con instalaciones en Reino Unido, Basel, Heidelberg); la biblioteca de DIVERSet (Chembridge Corp., San Diego, CA) y compuestos de la biblioteca ChemDiv. También se evaluó el efecto de diversas isoformas de laminina y el ligando de $\alpha 7\beta 1$ integrina sobre la expresión de la integrina. Los resultados positivos se sometieron a análisis dosis-respuesta, análisis de Western y contranálisis de miostatina (un regulador negativo del crecimiento muscular). Para cuantificar la expresión de miostatina se utilizó un ensayo a base de transferencia Western (sin embargo, ahora hay disponible un ensayo ELISA). Se trataron miotubos de $\alpha 7\beta gal^{+/-}$ y C2C12 con la concentración de fármaco óptima (véase Tabla 8 a continuación) durante 24 horas, se retiró el medio acondicionado y se sometió a análisis de Western usando un anticuerpo de anti-miostatina (AB3239, Millipore). Como control positivo, se trataron células con 200 mM de Dexametasona, que ha mostrado aumentar la expresión de miostatina en miotubos de C2C12. Los resultados indican que en las concentraciones de EC_{100} usadas, ninguno de los compuestos principales aumentó la expresión de miostatina.

A partir de estos estudios se identificaron nueve moléculas que aumentaban la $\alpha 7$ integrina usando nuestro ensayo a base de células musculares tal como se resume en la Tabla 8.

50

Tabla 8: Moléculas identificadas como que mejoran la expresión de $\alpha 7$ integrina en músculo

Compuesto	Concentración óptima	EC_{50}	aprobado por la FDA	Familia de fármacos
Laminina-111	100 nM	50 nM	N.º	Proteína de la matriz extracelular
Ácido valproico	2 mM	0,5 mM	Sí	Inhibidor de HDAC
Ciclopirox etanolamina	4 µg/ml	0,6 µg/ml	Sí	quelante de hierro, Anti-fúngico, Antibiótico
Deferoxamina	20 µM	10 µM	Sí	Quelante de hierro
2,2-dipiridil	125 µM	62,5 µM	N.º	Quelante de hierro
5 α -colestano-3 β -ol-6-ona	20 µM	6 µM	N.º	Compuesto derivado de plantas
Compuesto ID n.º 1001	12,5 µM	3 µM	N.º	Desconocido

Compuesto	Concentración óptima	EC ₅₀	aprobado por la FDA	Familia de fármacos
Compuesto ID n.º 1002	12,5 µM	1,5 µM	N.º	Desconocido
Compuesto ID n.º 1003	25 µM	5 µM	N.º	Desconocido

Ejemplo 3 (ejemplo de referencia) Inyección intramuscular de laminina-111 previene la distrofia muscular en ratones mdx

5 Este ejemplo demuestra que la inyección intramuscular de laminina-111 previene la distrofia muscular en ratones mdx. Aunque este ejemplo describe estudios particulares a laminina-111 se contempla que se pueden realizar estudios similares basándose en los métodos descritos en el presente documento y se predicen las concentraciones óptimas de las moléculas potenciadores de $\alpha 7 \beta 1$ integrina particulares proporcionadas en la Tabla 8 para las otras moléculas potenciadoras de $\alpha 7 \beta 1$ integrina y efectos similares sobre la distrofia muscular.

10 La capacidad de la laminina en regular la expresión $\alpha 7$ integrina, se expusieron mioblastos de $\alpha 7 \beta \text{gal}^{+/-}$ a 0-200 nM de laminina-111 durante 24 horas. La actividad del promotor de $\alpha 7$ integrina se midió mediante escisión de β -galactosidasa del compuesto no fluorescente de fluoresceína di- β -D-galactopiranosida (FDG) con respecto a fluoresceína. La separación de células activadas por fluorescencia (FACS) demostró que los mioblastos $\alpha 7 \beta \text{gal}^{+/-}$ tratados durante 24 horas con 100 nM de laminina-111 produjeron el aumento máximo en la actividad del promotor de $\alpha 7$ integrina. Estos resultados indican que la laminina-111 promueve la expresión de $\alpha 7$ integrina en células musculares de ratones aisladas. La capacidad de la laminina-111 en aumentar la expresión de $\alpha 7$ integrina se confirmó mediante análisis de Western usando células musculares de DMD de ratones y humanos (FIG. 2A-2D). Estos datos indican que el mecanismo mediante el cual la laminina-111 aumenta la expresión de $\alpha 7$ integrina se conserva entre células musculares de ratones y humanos y sugiere que la laminina-111 es altamente probable que aumente la expresión de $\alpha 7 \beta 1$ integrina en el músculo esquelético de pacientes con DMD.

25 Para determinar si la laminina-111 evita la patología muscular en ratones mdx, se realizó la absorción de tinte azul de Evans (EBD) y la tinción de hemotoxilina y eosina (H&E) sobre criosecciones a partir de PBS y laminina-111 inyectada en músculo TA (FIG. 3A). El análisis reveló que los músculos de mdx inyectados con laminina-111 tenía una reducción de 12 veces en el porcentaje de fibras positivas de EBD en comparación con los controles contralaterales (FIG. 3B y 3C). Además, los músculos de mdx inyectados con laminina-111 mostraron una disminución de 4 veces en el porcentaje de fibras musculares con núcleos centralmente localizados (FIG. 3C). Estos resultados indican que la inyección intramuscular de proteína de laminina-111 aumentó dramáticamente la integridad de sarcolema y redujo la degeneración de miofibras.

35 La inyección de proteína laminina-111 en ratones mdx, modelo de DMD aumentó la expresión de $\alpha 7$ integrina, estabilizó el sarcolema, aumentó la creatina quinasa sérica a los niveles del tipo silvestre y protegió el músculo del daño inducido por ejercicio. Estos hallazgos demuestran que la laminina-111 es un terapéutico altamente potente para el ratón mdx, modelo de DMD y representa un paradigma para el suministro sistémico de proteínas de la matriz extracelular como terapia para enfermedades genéticas.

Ejemplo 4 (ejemplo de referencia) Ácido valproico como tratamiento para distrofia muscular

40 Este ejemplo describe estudios que indican la capacidad del ácido valproico para ser usado para tratar distrofia muscular.

45 El ácido valproico (VPA) es un ácido graso de cadena ramificada está aprobado por FDA para tratar epilepsia y desórdenes bipolares. El VPA activa Akt en neuronas y promueve su supervivencia y también es conocido por tener una actividad inhibitoria de la histona deacetilasa (HDAC). Usando nuestro ensayo a base de células musculares identificamos que el ácido valproico activa la expresión de $\alpha 7$ integrina en células musculares. El ácido valproico proporciona una curva dosis-respuesta y $\alpha 7$ integrina aumentada en miotubos de C2C12 (FIG. 4A y 4B). Los ratones de $Mdx/utr^{+/-}$ con ácido valproico mostraron enfermedad muscular reducida, movilidad mejorada, fibrosis reducida y activación de la trayectoria de señalización de Akt en el músculo. Estos resultados indican que el ácido valproico es un candidato para el tratamiento de DMD.

Ejemplo 5 (ejemplo de referencia) Ciclopírox, La deferoxamina y 2,2-dipiridil aumentan la expresión de $\alpha 7$ integrina

55 Este ejemplo muestra que el ciclopírox, 2,2-dipiridil y deferoxamina aumentan la expresión de $\alpha 7$ integrina a través de una trayectoria común.

Tal como se indica en el Ejemplo 2 el ciclopírox y la deferoxamina son como activadores de la actividad del promotor de la $\alpha 7$ integrina usando miotubos de $\alpha 7 \beta \text{gal}^{+/-}$. Tanto el ciclopírox y la deferoxamina son fármacos quelantes de hierro. El ciclopírox se identificó independientemente en dos bibliotecas de compuestos y está aprobado por la FDA

como un antibiótico y un fármaco anti-fúngico. La deferoxamina es un fármaco aprobado por la FDA para tratar la toxicidad al hierro. Se obtuvieron curvas dosis-respuesta típicas para tanto ciclopirox como deferoxamina con EC_{50} de 0,6 μ g/ml y 10 μ M respectivamente (FIG. 5). Una curva de respuesta a la dosis para 2,2-dipiridil (también como molécula quelante de hierro, pero no está aprobada por la FDA) se muestra en las FIG. 6A y 6B.

Estos resultados sugieren que el ciclopirox, la deferoxamina y 2,2-dipiridil actúan a través de una trayectoria común para activar la expresión de $\alpha 7$ integrina. El ciclopirox, la deferoxamina y 2,2-dipiridil han mostrado aumentar la estabilidad en el factor de transcripción del Factor Inducible por la Hipoxia-1 (HIF-1) previniendo su rotura. Para determinar si la expresión de $\alpha 7$ integrina era sensible al HIF-1, se realizó un análisis bioinformático sobre el promotor de la $\alpha 7$ integrina. Un fragmento de 2,8 kb del ratón con promotor de $\alpha 7$ integrina se analizó usando un MATINSPECTOR (Genomatix) para la presencia de sitios de unión de HIF-1. La secuencia de AND de consenso para la unión de HIF-1 en el elemento de respuesta a hipoxia es 5'-[A/G]CGTG-3' flanqueado con o sin un segundo sitio de consenso 5'-[A/C]ACAG-3'. El análisis del promotor de $\alpha 7$ integrina reveló la presencia de un sitio de unión de HIF-1 junto con secuencias flanqueadoras que promueven la unión de HIF-1. El análisis MATINSPECTOR proporcionó a estas secuencias una puntuación perfecta para la unión de HIF-1. Estos resultados sugieren que el ciclopirox, la deferoxamina y 2,2-dipiridil pueden actuar para aumentar la expresión del gen de $\alpha 7$ integrina inhibieron la rotura proteosómica del HIF-1 en células musculares que resultan de niveles celulares aumentados de proteína HIF-1. El resultado global aumentaría la proteína $\alpha 7$ integrina sobre la superficie de las células musculares aumentando la estabilidad de la membrana. Estudios adicionales para determinar si estos fármacos pueden aumentar experimentalmente los niveles de proteína HIF-1 necesitan realizarse para añadir apoyo a este mecanismo de acción de fármacos. Curiosamente, los niveles de HIF-1 aumentados se asocian con angiogénesis aumentada. Aumentar los niveles de HIF-1 en músculo distrófico pueden no solo aumentar la estabilidad de la membrana mediante la expresión de $\alpha 7$ integrina aumentada, sino también vascularización muscular, mejorando el flujo sanguíneo en la isquemia asociada con el músculo distrófico.

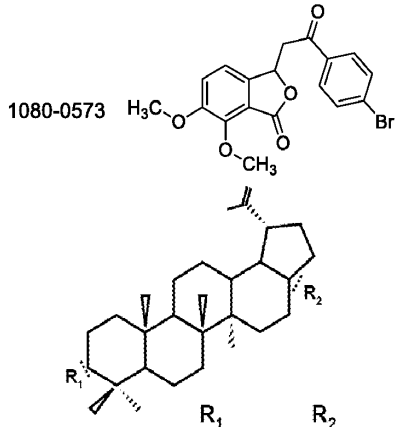
Los miotubos de DMD primario se expusieron a quelantes de hierro de 2,2-dipiridil (31,25 μ M) y deferoxamina (5 y 10 μ M) durante 132 horas para determinar si aumentaron la $\alpha 7$ integrina. Se extrajo proteína de las células y se sometió a transferencia Western usando anticuerpos frente a $\alpha 7$ integrina. Se usó α -tubulina como control de carga. Los resultados mostraron que tanto el 2,2-dipiridil como la deferoxamina aumentaron la $\alpha 7$ integrina en miotubos de DMD (FIG. 7). Estos resultados indican que el/los mecanismo(s) mediante los cuales los quelantes de hierro actúan para aumentar la expresión de integrina se conservan entre células musculares de ratones y humanos.

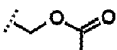
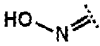
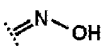
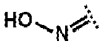
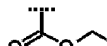
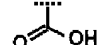
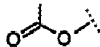
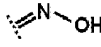
Ejemplo 6 (ejemplo de referencia) Colestán (5 α -colestán-3 β -ol-6-ona) y efecto de análogos de Colestán sobre la expresión de $\alpha 7$ integrina

Este ejemplo demuestra la capacidad del colestán y análogos específicos de colestán en aumentar la expresión de $\alpha 7$ integrina en mioblastos y miotubos.

Los estudios descritos en el Ejemplo 2 identificaron el colestán como un potenciador de la expresión de $\alpha 7$ integrina según se determinó mediante ensayo a base de células musculares. El colestán es un compuesto derivado de plantas de función desconocida y proporciona una curva dosis-respuesta típica usando miotubos $\alpha 7\beta gal^{+/-}$ y proteína $\alpha 7$ integrina aumentada en miotubos de DMD (FIG. 8). Además, análogos específicos de colestán retuvieron la capacidad de activar la expresión de $\alpha 7\beta 1$ integrina (véase Tabla 9 a continuación). Se obtuvieron ciento diecinueve análogos de colestán a partir de laboratorios de Chemical Diversity y se evaluaron para su capacidad de activar la expresión de la $\alpha 7$ integrina en mioblastos y miotubos de $\alpha 7\beta gal^{+/-}$. Cuatro de 119 análogos retuvieron la capacidad de activar la expresión de $\alpha 7$ integrina en mioblastos y miotubos, y uno 4 adicionales de 119 retuvieron la capacidad de activar la expresión de $\alpha 7$ integrina en mioblastos solo (Tabla 9).

Tabla 9: Análogos de colestán que retuvieron la capacidad de activar la expresión de la $\alpha 7$ integrina

Compuesto (obtenido comercialmente de la biblioteca ChemDiv)	Expresión de A7 aumentada			
	EC100	Miotubos+Mioblastos	Solo mioblastos	
5 α -colestán-3 β -ol-6-ona	20 μ M	+	NA	
N032-0003	12,5 μ M	+	+	
N066-0070	12,5 μ M	+	+	

N069-0071	3,13 uM	+	+			
N069-0075	12,5 uM	+	+	N032-0003		
1080-0573	50 uM	-	+	N066-0070		
N064-0028	50 uM	-	+	N069-0071		
N066-0053	50 uM	-	+	N069-0075		
N069-0073	10 uM	-	+	N064-0028		
				N066-0053		
				N069-0073		

Ejemplo 7 (ejemplo de referencia) Compuestos n.º 1001,1002 y 1003 aumentaron la expresión de $\alpha 7$ integrina en músculo

- 5 Usando el ensayo a base de células musculares para explorar la biblioteca de compuestos DIVERSet (tal como se describió en el Ejemplo 2), tres compuestos diseñados 1001,1002 y 1003 todos aumentaron la expresión de $\alpha 7$ integrina en músculo. Compuesto n.º 1001, 1002 y 1003 están disponibles en el mercado de ChemBridge Corporation (San Diego, CA). Compuesto n.º 1001 es 3-metil-2-[(2-oxo-2-feniletil)tio]-3H-spiro[benzo[h]quinazolina-5,1"-ciclopentan]-4(6H)-ona (MW=417). Compuesto n.º 1002 es clorhidrato de 1-{2-[3-(4-metil-1-piperazinil)propoxi]Fenil}-1-propanona (MW=327). Compuesto 1003 es clorhidrato de 1{2-[3-(1-piperidinil)propoxi]fenil}-1-propanona (MW=312).

15 Las curvas dosis-respuesta para activar la expresión de integrina mediante estos compuestos (así como las estructuras químicas de tales compuestos) de proporcionan en la FIG. 9. Estos estudios demuestran la capacidad de tales compuestos de aumentar la expresión de $\alpha 7$ integrina en músculo y apoyar su uso como agentes para regular afecciones moduladas por la $\alpha 7$ integrina, que incluyen distrofia muscular. Se contempla que los análogos de los compuestos 1001,1002 y 1003 podrían tener efectos similares. Por ejemplo, se contempla que análogos de compuestos 1001, 1002 and 1003 podrían sintetizarse tal como mediante la trayectoria de síntesis que se proporciona en la FIG: 10 y evaluados por en el ensayo a base de células musculares que se proporciona en el Ejemplo 1 para determinar sus efectos sobre la expresión de $\alpha 7$ integrina en músculo.

Ejemplo 8

Efectos de laminina-111 sobre expresión de $\alpha 7$ integrina y distrofia muscular

25 Los estudios descritos en este ejemplo demuestran la eficacia de la LAM-111 en aumentar los niveles de $\alpha 7$ integrina y aliviar los síntomas de enfermedad en ratones *mdx* y *dy^W*. Estos datos se incluyen para demostrar que la mejora de la $\alpha 7$ integrina es posible *in vivo* y como un terapéutico para distrofia muscular. Por tanto, cualquiera de los potenciadores de $\alpha 7\beta 1$ desvelados se cree que tienen efecto similares *in vivo* que la LAM-111 y, por lo tanto, son útiles como agentes terapéuticos para la distrofia muscular.

35 Los análisis de FCS demostraron que un tratamiento de 24 horas de mioblastos de $\alpha 7\beta 1$ -gal +/- con 100 nM de LAM-111 y un sustrato de β -gal fluorescente resultaron en un aumento de cerca de 10 veces en la expresión de $\alpha 7$ integrina en comparación con el tratamiento de PBS (FIGS. 12A-12D). El análisis de inmunotransferencia demostró que un tratamiento de 24 horas de mioblastos de C2C12 o DMD con 100 nM de LAM-111 resultó en un aumento de aproximadamente 2 veces en la expresión de $\alpha 7\beta$ integrina en comparación con tratamiento de PBS (FIGS. 13A-13D). En su conjunto, estos resultados demostraron que la aplicación de LAM-111 a células miogénicas resulta en una mejora de la expresión de la proteína de $\alpha 7$ integrina que actuó en el nivel de transcripción o estabilidad de ARNm. Se contempla que los armazones matriz identificados (tablas 8 y 9) aumentan la expresión de $\alpha 7$ integrina mediante un mecanismo similar.

45 Una dosis intramuscular de 100 nM (100 ul) de LAM-111 purificada en el tibial anterior (TA) de ratones *mdx* de 10 días resultó en una distribución de LAM-111 a todas las miofibras y resultó en una reducción sustancial en el número de miofibras positivas centralmente nucleadas y de tinte azul de Evans (EBD (FIG. 14A-14W). Estos estudios demuestran que el suministro intramuscular de LAM-111 protege las miofibras de *mdx* de su degeneración.

Los análisis de inmunofluorescencia de ambos grupos de tratamiento de *mdx* demostró mejoras de $\alpha 7A$ y $\alpha 7B$ integrina, y utrofina en comparación con animales de tipo silvestre, y ratones *mdx* tratados con LAM-111 demostraron un aumento adicional en $\alpha 7A$ y $\alpha 7B$ integrina, y utrofina más allá de los ratones *mdx* tratados con PBS (FIG. 14A-14W). La densitometría de inmunotransferencia a partir de extractos de proteínas de TA tratado con PBS y LAM-111 demostró que ambos grupos de tratamiento de *mdx* mostraron un aumento estadísticamente significativo en la expresión de $\alpha 7A$ y $\alpha 7B$ integrina y utrofina en comparación con animales de tipo silvestre y el tratamiento de ratones *mdx* con LAM-111 resultó en un aumento adicional del 100% en $\alpha 7A$, un aumento del 50% en $\alpha 7B$ y un aumento del 33% en utrofina más allá de los ratones *mdx* tratados con PBS (FIG. 15A-15D). La caracterización de ratón *mdx/utro* $\alpha 7X2B$ integrina transgénica (rata) demostraron que el aumento del 150 % en $\alpha 7X2B$ podría justificarse completamente por la mejora de la enfermedad y es consistente con los datos presentados que demuestran que la expresión mejorada de $\alpha 7$ integrina en ratones *mdx* tratados con LAM-111 se justifica por el efecto terapéutico observado.

Cuatro semanas después de una única dosis sistémica (i.p.) de 1,0 mg/kg de LAM-111 a ratones *mdx*, análisis de inmunofluorescencia demostró localización continuada de LAM-111 alrededor de todas las fibras cardíacas y miofibras del diafragma y gastrocnemio (FIG. 16A-16K). La LAM-111 estaba ausente de músculos de tipo silvestre y ratones *mdx* tratados con PBS (59). Estos estudios demuestran que el suministro sistémico de LAM-111 previene la alteración del sarcolema de miofibras de *mdx*.

El tratamiento sistémico de ratones *mdx* con LAM-111 demostró una casi normalización de actividad de la creatina quinasa sérica en comparación con los ratones *mdx* tratados con PBS y ratones *mdx* tratados con LAM-111 no mostraron ningún cambio significativo en la creatina sérica o nitrógeno de urea en sangre (BUN) (FIGS. 17A-17C). Estos datos sugieren que una única dosis sistémica de LAM-111 proporcionó una estabilización por todo el cuerpo de la integridad del sarcolema sin afectar la función hepática.

Ratones *mdx* de diez días pretratados con una única dosis sistémica de PBS de 1,0 mg/kg de LAM-111 y cuatro semanas después se sometieron a ejercicio con una cinta rodante excéntrica, inyección de tinte azul de Evans y se sacrificaron 24 horas después se protegieron completamente de rupturas del sarcolema (FIGS. 18A-18C). Estos datos sugieren que un suministro sistémico de LAM-111 protege las miofibras del daño por ejercicio excéntrico. Se contempla que el suministro sistémico de otros potenciadores de la expresión de $\alpha 7\beta 1$ integrina desvelados podrían tener efectos protectores similares sobre las miofibras durante el ejercicio.

El tratamiento de ratones *mdx/utro* $\alpha 7$ dKO con ácido valproico resultó en la activación de la trayectoria de señalización de AKT en músculo, movilidad mejorada, fibrosis reducida y enfermedad muscular completa reducida. Estos resultados indican que el VPA es un candidato para el tratamiento de DMD y datos de seguridad humana existente puede acelerar su desarrollo para el tratamiento de DMD.

La LAM-111 sistémicamente suministrada se localiza en el músculo esquelético de ratones *dy^w* (FIG. 19-paneles superiores), pero se requieren dosis de dos veces a la semana para mejorar la patología muscular (FIG. 19-paneles inferiores) y reducir el porcentaje de miofibras que contienen miofibras centralmente nucleadas (FIG. 20A), Tinte azul de Evans (FIG. 20B) y una reacción TUNEL (apoptosis) (FIG. 20C). Aunque los pesos corporales de ratones *dy^w* tratados con LAM-111 no fueron significativamente diferentes de los ratones *dy^w* tratados con PBS, los ratones *dy^w* tratados con PBS se volvieron moribundos a las 7 semanas de edad (5,5 semanas de edad post-inyección) y no tuvieron que sacrificarse mientras que los ratones *dy^w* tratados con LAM-111 sacrificados a las 7 semanas de edad según controles equiparados de edad tenía mucha mejor salud. Estos estudios demuestran que el suministro sistémico de LAM-111 previene la degeneración de miofibras de *dy^w*. Se contempla que el suministro sistémico de otros potenciadores de la expresión de $\alpha 7\beta 1$ integrina desvelados podrían tener efectos similares sobre la degeneración de miofibras.

La FIG. 30 es una imagen digital que ilustra los resultados de PCR de tiempo real cuantitativa usado para evaluar los niveles de transcrito de *Itga7*, *Itgb1* y *Lama2* en mioblastos de C2C12 y miotubos tratados durante 24 horas con control de DMSO, 10 μ M de MLS000683232-01 (IED-232), 10 μ M de MLS001165937-01 (IED-937), control de hidroxipropil-Beta-Ciclodextrina (HPBCD) o 12 μ M de SU9516 en HPBCD. La FIG. 31 es una imagen digital de transferencias Western y análisis cuantitativas de $\alpha 7$ integrina y niveles de proteína GAPDH en miotubos de C2C12 tratados durante 48 horas con control de DMSO, 10 μ M de MLS000683232-01 (IED-232), control de hidroxipropil-Beta-Ciclodextrina (HPBCD) o 12 μ M de SU9516 en HPBCD. Se cuantificaron las bandas usando software de Imagen J y, a continuación, se dibujó un gráfico como niveles de proteína de $\alpha 7$ integrina respecto a los niveles de proteína GAPDH. * denota una diferencia significativa en los niveles de proteína relativos con ** $p < 0,01$.

Ejemplo 9 (ejemplo de referencia) Compuestos adicionales para aumentar la expresión de $\alpha 7$ integrina en músculo

Este ejemplo proporciona las estructuras (Tabla 11 a continuación, reacciones de síntesis ilustrativas (FIG. 29A-29H) y estudios de caracterización (véase FIG. 21-28) para compuestos adicionales para aumentar la expresión de $\alpha 7$ integrina en músculo. En algunos ejemplos, los análogos se realizaron en cantidades de 5 mg, forma de sal (por ejemplo, sal de clorhidrato), como un polvo seco, a al menos una pureza del 90% según se midió mediante HPLC.

Otros compuestos ilustrativos se proporcionan a continuación en la Tabla 10. Resultados de tamizaje usando realizaciones particulares de los compuestos desvelados se proporcionan en la FIG. 32.

Tabla 10: Compuestos Ejemplares

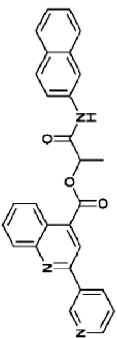
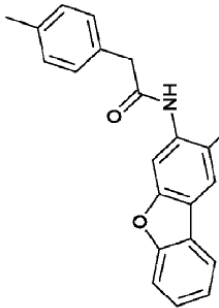
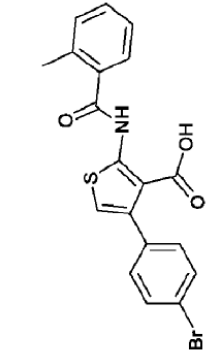
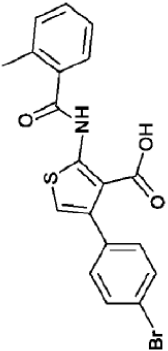
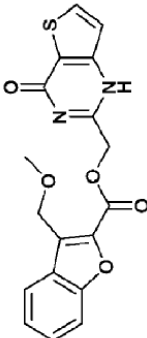
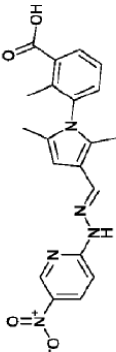
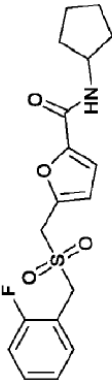
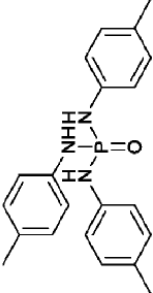
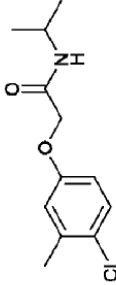
	Potencia: 1,122 Eficacia: 198,146 Compuesto 1
	Potencia: 3,5481 Eficacia: 228,085 Compuesto 2
	Potencia: 2,2387 Eficacia: 193,433 Compuesto 3
	Potencia: 2,8184 Eficacia: 129,298 Compuesto 4
	Potencia: 1,122 Eficacia: 92,4838 Compuesto 5
	Potencia: 1,122 Eficacia: 128,12 Compuesto 6
	Potencia: 4,4668 Eficacia: 94,9208 Compuesto 7
	Potencia: 2,8184 Eficacia: 111,685 Compuesto 8
	Potencia: 3,9811

Tabla 10: Compuestos Ejemplares

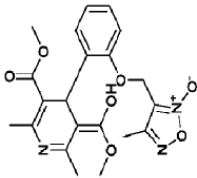
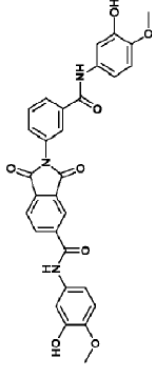
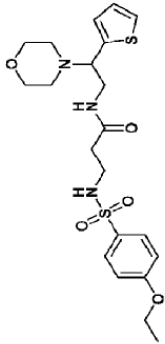
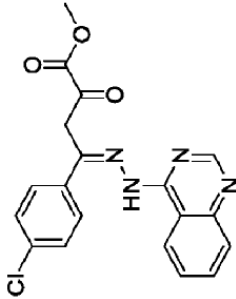
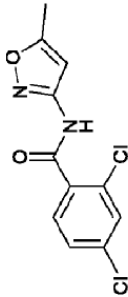
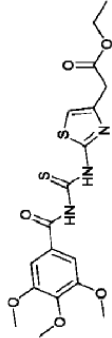
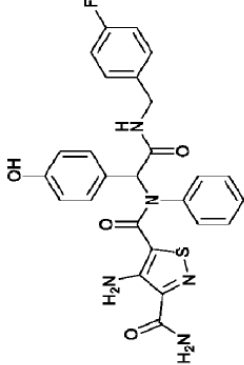
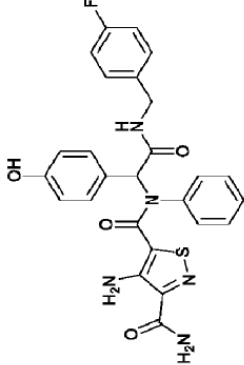
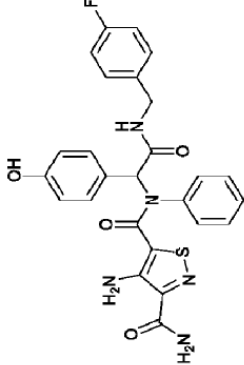
Eficacia: 122,703 Compuesto 9  Potencia: 2,8184 Eficacia: 92,9057 Compuesto 12	Eficacia: 102,022 Compuesto 10  Potencia: 4,4668 Eficacia: 121,996 Compuesto 13	Eficacia: 101,893 Compuesto 11  Potencia: 2,2387 Eficacia: 84,7736 Compuesto 14
Potencia: 3,1623 Eficacia: 91,3808 Compuesto 15  Potencia: 10 Eficacia: 1751,56 Compuesto 18	Potencia: 2,2387 Eficacia: 115,349 Compuesto 16  Potencia: 1,4125 Eficacia: 81,6138 Compuesto 19	Potencia: 2,5119 Eficacia: 96,1948 Compuesto 17  Potencia: 3,5481 Eficacia: 101,579 Compuesto 20
Potencia: 2,2387 Eficacia: 115,349 Compuesto 16  Potencia: 2,2387 Eficacia: 115,349 Compuesto 16	Potencia: 2,2387 Eficacia: 115,349 Compuesto 16  Potencia: 2,2387 Eficacia: 115,349 Compuesto 16	Potencia: 2,2387 Eficacia: 115,349 Compuesto 16  Potencia: 2,2387 Eficacia: 115,349 Compuesto 16

Tabla 10: Compuestos Ejemplares

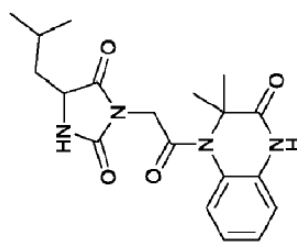
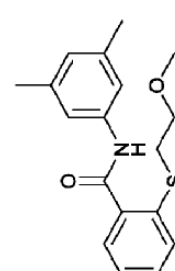
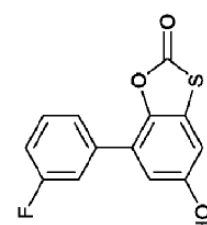
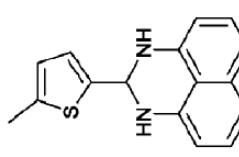
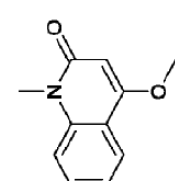
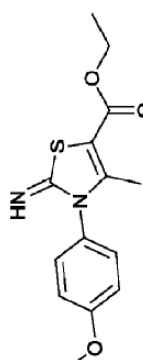
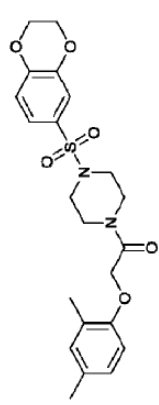
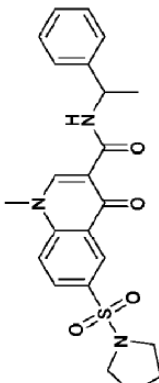
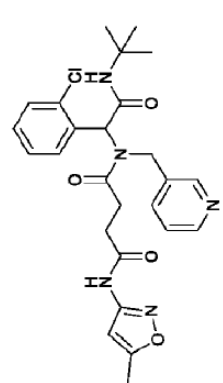
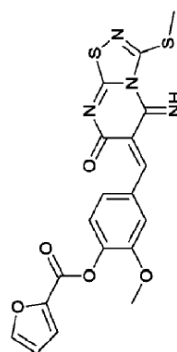
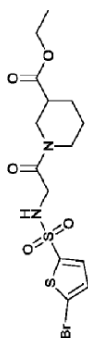
	Potencia: 5,6234 Eficacia: 92,2825 Compuesto 21
	Potencia: 4,4668 Eficacia: 83,4252 Compuesto 22
	Potencia: 3,9811 Eficacia: 85,1623 Compuesto 23
	Potencia: 3,1623 Eficacia: 76,9771 Compuesto 24
	Potencia: 2,2387 Eficacia: 82,8995 Compuesto 25
	Potencia: 1,9953 Eficacia: 95,7363 Compuesto 26
	Potencia: 1,9953 Eficacia: 81,8506 Compuesto 27
	Potencia: 2,8184 Eficacia: 92,0171 Compuesto 28
	Potencia: 3,9811 Eficacia: 81,1658 Compuesto 29

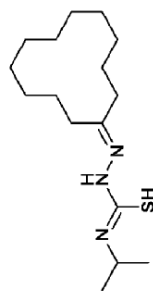
Tabla 10: Compuestos Ejemplares



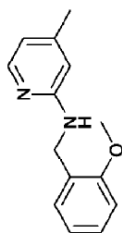
Potencia: 3,9811
Eficacia: 92,7977
Compuesto 30



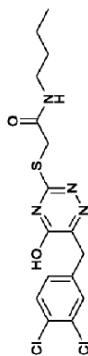
Potencia: 1,9953
Eficacia: 83,3258
Compuesto 33



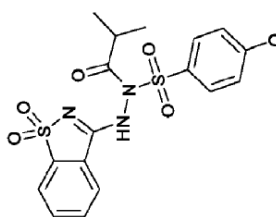
Potencia: 3,1623
Eficacia: 75,7047
Compuesto 36



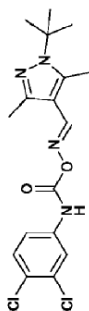
Potencia: 2,5119
Eficacia: 86,4354
Compuesto 31



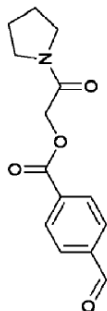
Potencia: 1,4125
Eficacia: 70,4537
Compuesto 34



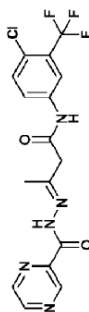
Potencia: 2,5119
Eficacia: 77,0458
Compuesto 37



Potencia: 2,8184
Eficacia: 88,796
Compuesto 32



Potencia: 2,5119
Eficacia: 72,7515
Compuesto 35



Potencia: 4,4668
Eficacia: 75,5605
Compuesto 38

Tabla 10: Compuestos Ejemplares

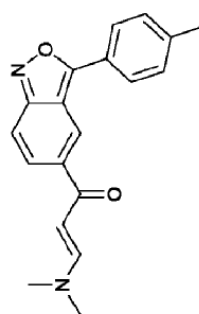
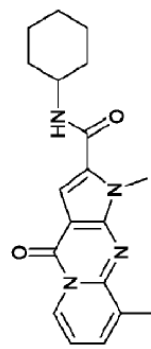
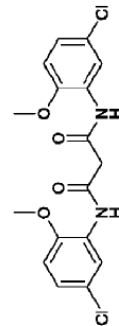
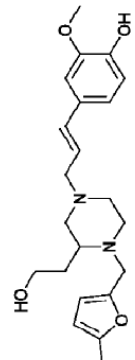
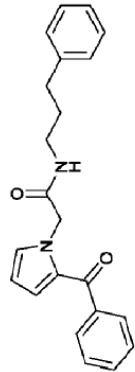
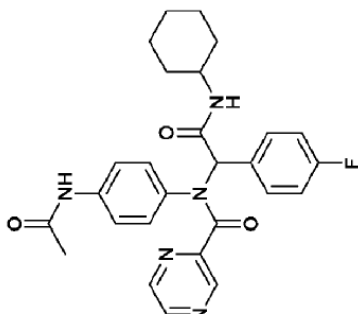
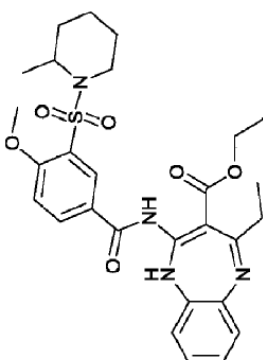
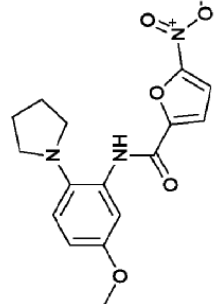
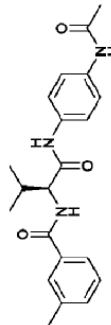
		
Potencia: 3,5481 Eficacia: 78,5404 Compuesto 39	Potencia: 14,1254 Eficacia: 436,691 Compuesto 40	Potencia: 14,1254 Eficacia: 447,862 Compuesto 41
		
Potencia: 14,1254 Eficacia: 475,262 Compuesto 42	Potencia: 3,9811 Eficacia: 148,01 Compuesto 43	Potencia: 11,2202 Eficacia: 328,277 Compuesto 44
		
Potencia: 14,1254	Potencia: 7,9433	Potencia: 5,6234

Tabla 10: Compuestos Ejemplares

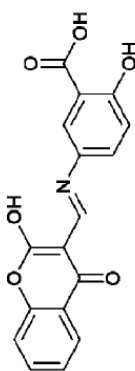
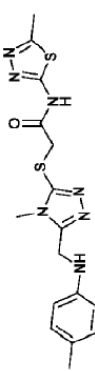
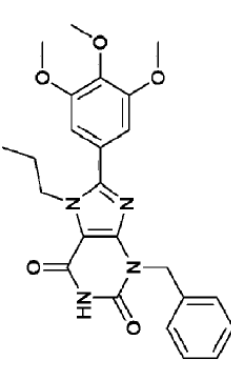
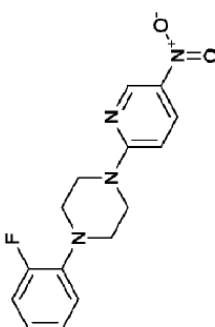
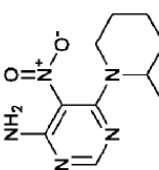
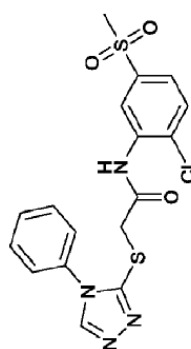
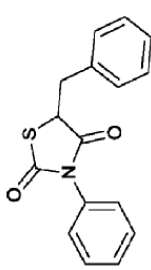
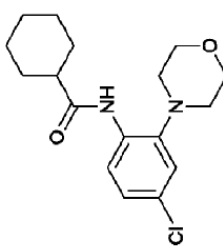
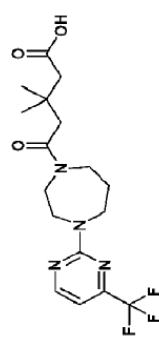
Eficacia: 426,535 Compuesto 45  Potencia: 7,0795 Eficacia: 214,145 Compuesto 48  Potencia: 10 Eficacia: 273,425 Compuesto 51 	Eficacia: 231,415 Compuesto 46  Potencia: 5,6234 Eficacia: 150,998 Compuesto 49  Potencia: 4,4668 Eficacia: 165,293 Compuesto 52  Potencia: 12,5893 Eficacia: 271,246	Eficacia: 141,317 Compuesto 47  Potencia: 7,9433 Eficacia: 181,323 Compuesto 50  Potencia: 7,0795 Eficacia: 163,55 Compuesto 53  Potencia: 3,9811 Eficacia: 88,764 Compuesto 56
---	--	--

Tabla 10: Compuestos Ejemplares

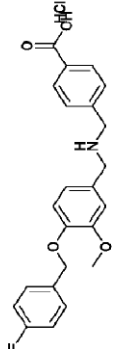
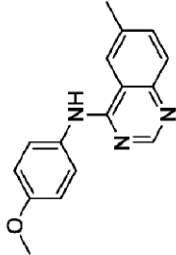
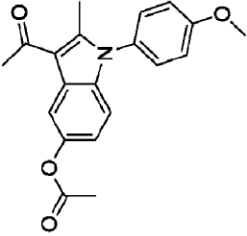
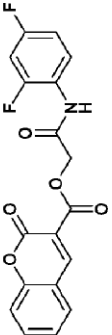
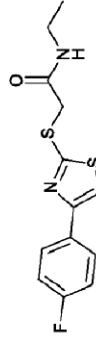
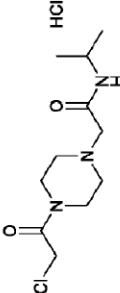
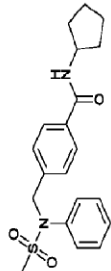
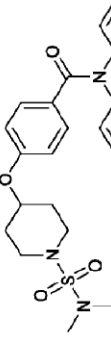
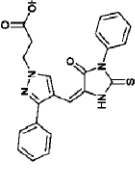
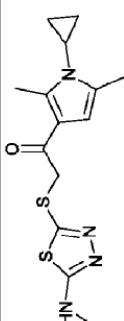
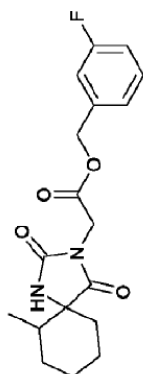
Eficacia: 222,708 Compuesto 54	Compuesto 55	
		
Potencia: 4,4668 Eficacia: 115,732 Compuesto 57	Potencia: 3,5481 Eficacia: 137,991 Compuesto 58	Potencia: 10 Eficacia: 188,981 Compuesto 59
		
Potencia: 4,4668 Eficacia: 128,904 Compuesto 60	Potencia: 5,0119 Eficacia: 140,322 Compuesto 61	Potencia: 7,0795 Eficacia: 186,257 Compuesto 62
		
Potencia: 10 Eficacia: 200,43 Compuesto 63	Potencia: 5,0119 Eficacia: 134,919 Compuesto 64	Potencia: 19,9526 Eficacia: 491,985 Compuesto 65

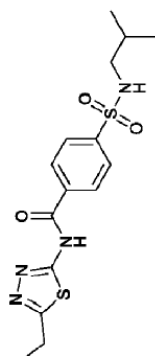
Tabla 10: Compuestos Ejemplares



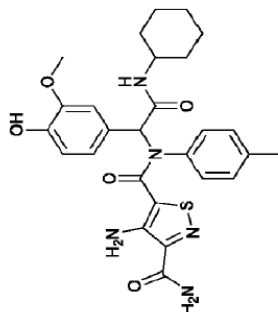
Potencia: 12,5893
Eficacia: 239,617
Compuesto 68



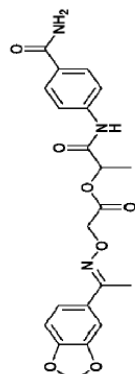
Potencia: 10
Eficacia: 157,616
Compuesto 67



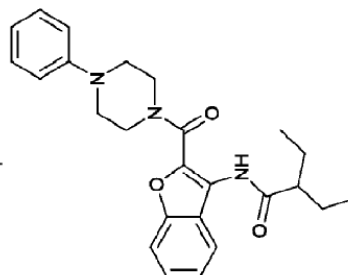
Potencia: 12,5893
Eficacia: 215,25
Compuesto 66



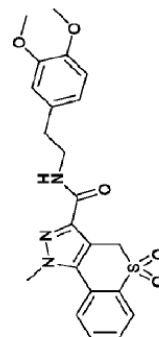
Potencia: 7,9433
Eficacia: 124,512
Compuesto 71



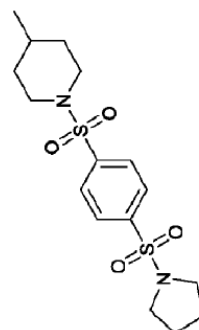
Potencia: 4,4668
Eficacia: 115,234
Compuesto 70



Potencia: 3,9811
Eficacia: 90,5081
Compuesto 69



Potencia: 4,4668
Eficacia: 109,274



Potencia: 8,9125
Eficacia: 138,663

Tabla 10: Compuestos Ejemplares

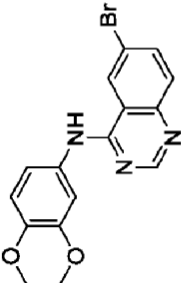
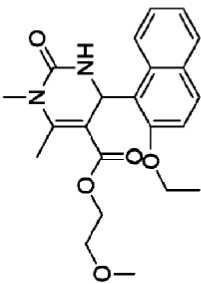
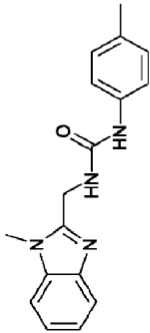
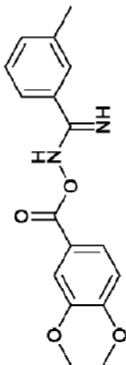
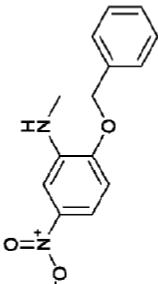
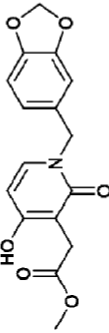
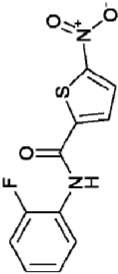
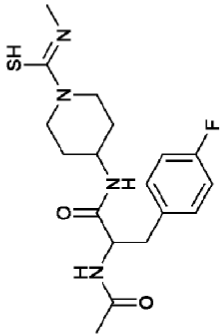
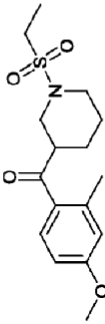
Compuesto 72	Compuesto 73	Compuesto 74
 Potencia: 3,9811 Eficacia: 71,4431 Compuesto 75	 Potencia: 6,3096 Eficacia: 114,425 Compuesto 76	 Potencia: 4,4668 Eficacia: 121,35 Compuesto 77
 Potencia: 10 Eficacia: 152,941 Compuesto 78	 Potencia: 4,4668 Eficacia: 85,208 Compuesto 79	 Potencia: 10 Eficacia: 175,516 Compuesto 80
 Potencia: 12,5893 Eficacia: 213,226 Compuesto 81	 Potencia: 3,1623 Eficacia: 96,4736 Compuesto 82	 Potencia: 11,2202 Eficacia: 175,054 Compuesto 83

Tabla 10: Compuestos Ejemplares

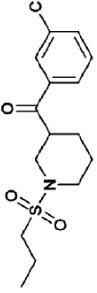
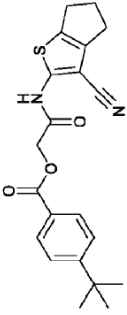
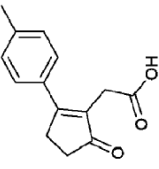
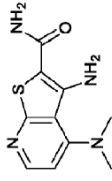
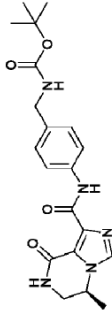
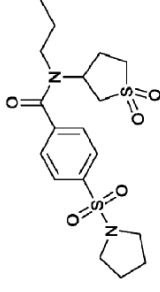
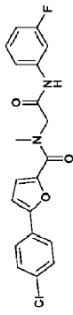
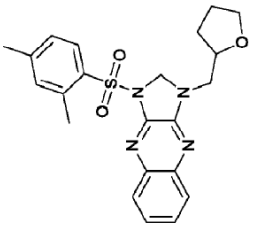
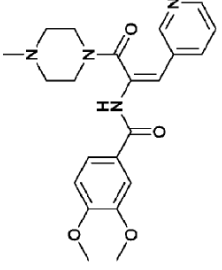
		
Potencia: 6,3096 Eficacia: 122,242 Compuesto 84	Potencia: 5,0119 Eficacia: 99,705 Compuesto 85	Potencia: 4,4668 Eficacia: 94,2018 Compuesto 86
		
Potencia: 5,0119 Eficacia: 66,4058 Compuesto 87	Potencia: 8,9125 Eficacia: 88,9864 Compuesto 88	Potencia: 5,0119 Eficacia: 86,1979 Compuesto 89
		
Potencia: 11,2202 Eficacia: 140,713 Compuesto 90	Potencia: 11,2202 Eficacia: 139,097 Compuesto 91	Potencia: 4,4668 Eficacia: 75,211 Compuesto 92

Tabla 10: Compuestos Ejemplares

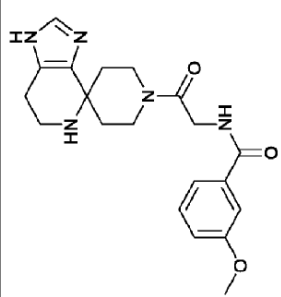
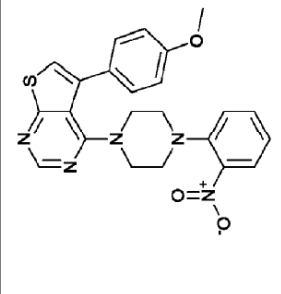
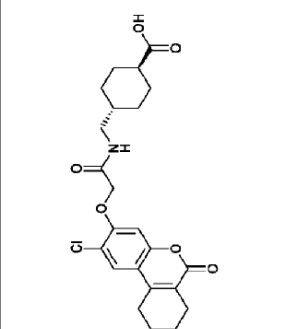
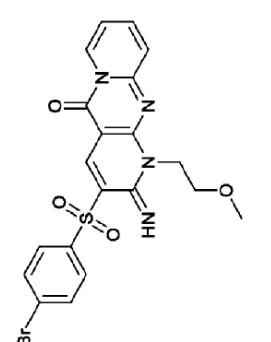
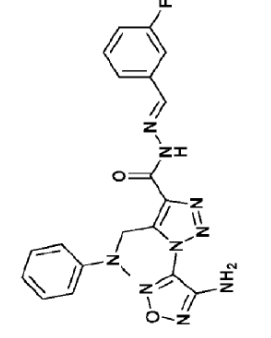
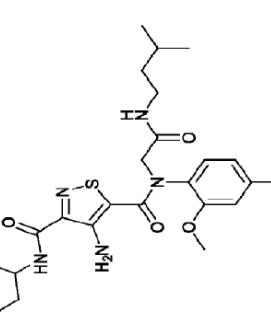
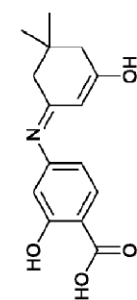
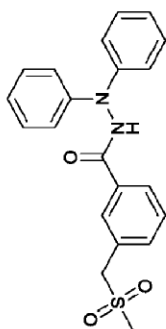
	Potencia: 11,2202 Eficacia: 117,921 Compuesto 93
	Potencia: 10 Eficacia: 128,349 Compuesto 94
	Potencia: 7,0795 Eficacia: 98,2729 Compuesto 95
	Potencia: 4,4668 Eficacia: 83,068 Compuesto 96
	Potencia: 5,6234 Eficacia: 78,6154 Compuesto 97
	Potencia: 10 Eficacia: 125,681 Compuesto 98

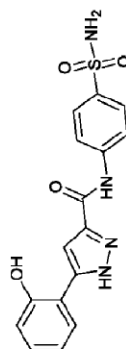
Tabla 10: Compuestos Ejemplares



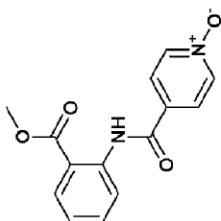
Potencia: 10
Eficacia: 121,073
Compuesto 99



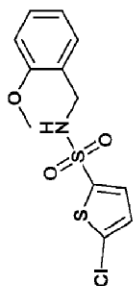
Potencia: 12,5893
Eficacia: 149,767
Compuesto 102



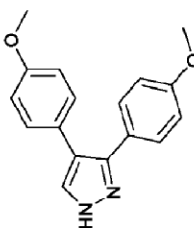
Potencia: 10
Eficacia: 96,3714
Compuesto 105



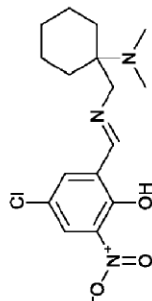
Potencia: 3,9811
Eficacia: 95,5318
Compuesto 100



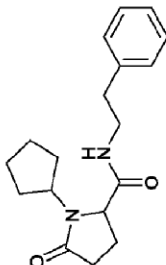
Potencia: 6,3096
Eficacia: 119,897
Compuesto 103



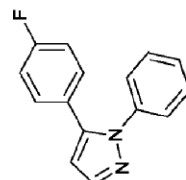
Potencia: 7,0795
Eficacia: 81,3792
Compuesto 106



Potencia: 8,9125
Eficacia: 131,53
Compuesto 101



Potencia: 10
Eficacia: 137,595
Compuesto 104



Potencia: 4,4668
Eficacia: 95,5906
Compuesto 107

Tabla 10: Compuestos Ejemplares

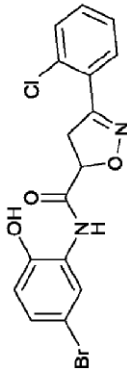
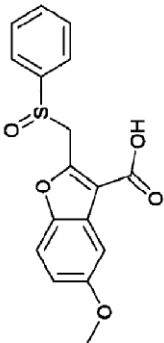
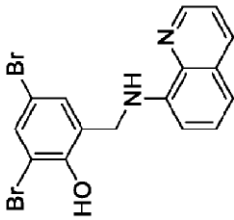
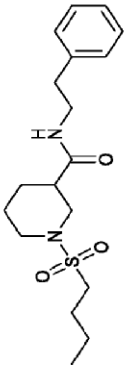
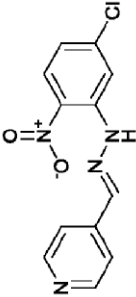
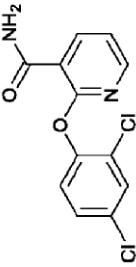
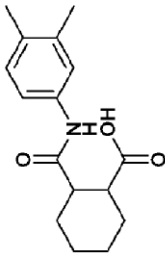
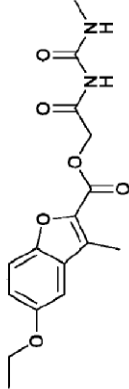
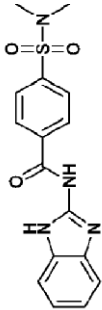
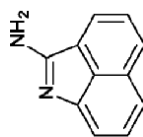
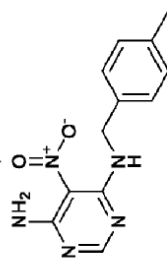
		
Potencia: 12,5893 Eficacia: 139,967 Compuesto 108	Potencia: 12,5893 Eficacia: 166,495 Compuesto 109	Potencia: 12,5893 Eficacia: 180,783 Compuesto 110
		
Potencia: 7,0795 Eficacia: 99,2205 Compuesto 111	Potencia: 5,6234 Eficacia: 73,9187 Compuesto 112	Potencia: 10 Eficacia: 111,758 Compuesto 113
		
Potencia: 11,2202 Eficacia: 138,65 Compuesto 114	Potencia: 7,0795 Eficacia: 85,5436 Compuesto 115	Potencia: 8,9125 Eficacia: 104,576 Compuesto 116

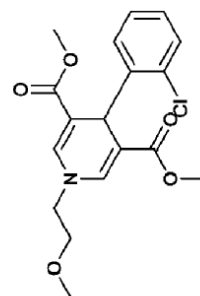
Tabla 10: Compuestos Ejemplares



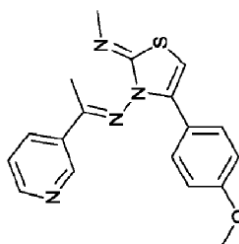
Potencia: 7,9433
Eficacia: 88,998
Compuesto 117



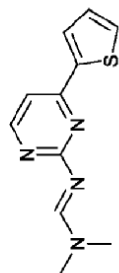
Potencia: 10
Eficacia: 114,827
Compuesto 120



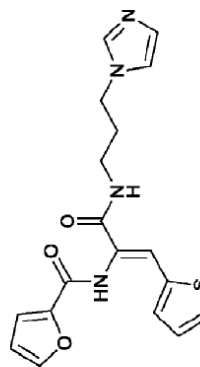
Potencia: 8,9125
Eficacia: 92,918
Compuesto 123



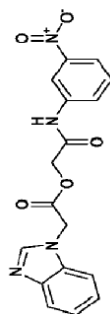
Potencia: 5,0119
Eficacia: 82,7908
Compuesto 118



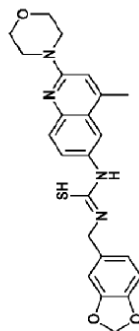
Potencia: 8,9125
Eficacia: 92,062
Compuesto 121



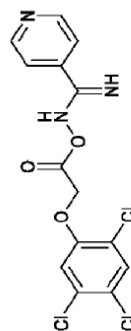
Potencia: 8,9125
Eficacia: 123,416
Compuesto 124



Potencia: 11,2202
Eficacia: 127,904
Compuesto 119



Potencia: 10
Eficacia: 127,132
Compuesto 122



Potencia: 11,2202
Eficacia: 136,36
Compuesto 125

Tabla 10: Compuestos Ejemplares

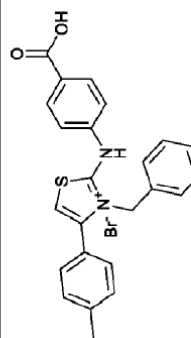
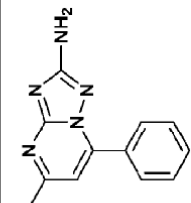
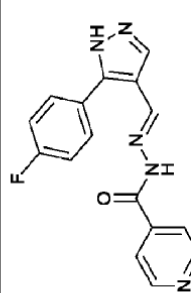
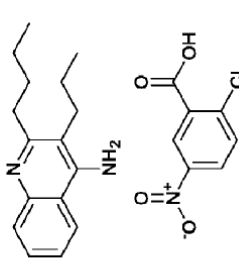
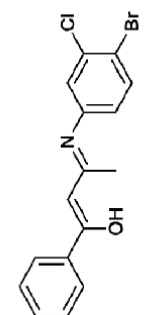
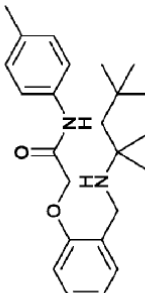
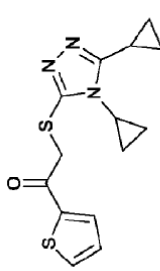
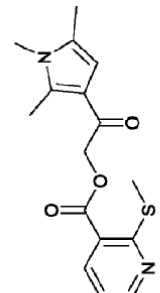
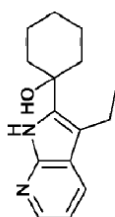
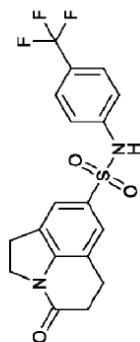
	Potencia: 8,9125 Eficacia: 124,439 Compuesto 126
	Potencia: 12,5893 Eficacia: 171,242 Compuesto 127
	Potencia: 14,1254 Eficacia: 138,869 Compuesto 128
	Potencia: 11,2202 Eficacia: 145,936 Compuesto 129
	Potencia: 11,2202 Eficacia: 119,808 Compuesto 130
	Potencia: 14,1254 Eficacia: 175,002 Compuesto 131
	Potencia: 10 Eficacia: 100,712 Compuesto 133
	Potencia: 10 Eficacia: 95,4818 Compuesto 134

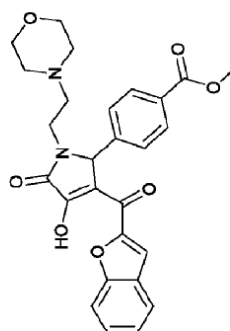
Tabla 10: Compuestos Ejemplares
Compuesto 132



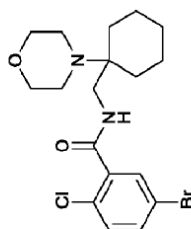
Potencia: 10
Eficacia: 91,1222
Compuesto 135



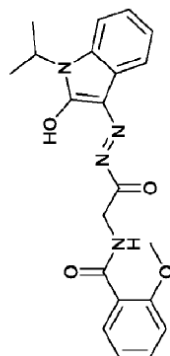
Potencia: 11,2202
Eficacia: 135,363
Compuesto 138



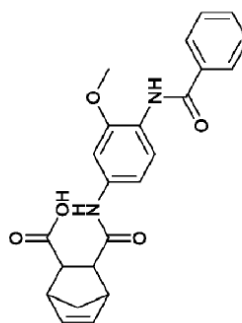
Potencia: 10
Eficacia: 100,669
Compuesto 141



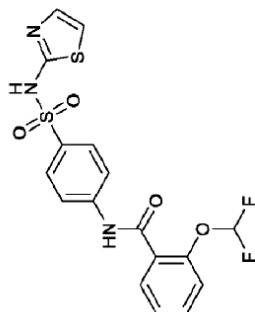
Potencia: 8,9125
Eficacia: 89,1179
Compuesto 136



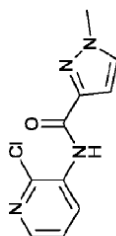
Potencia: 11,2202
Eficacia: 67,3145
Compuesto 139



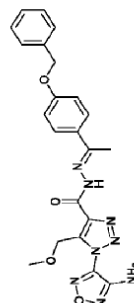
Potencia: 8,9125
Eficacia: 89,9548
Compuesto 142



Potencia: 10
Eficacia: 81,023
Compuesto 137



Potencia: 10
Eficacia: 81,9056
Compuesto 140



Potencia: 10
Eficacia: 76,5877
Compuesto 143

Tabla 10: Compuestos Ejemplares

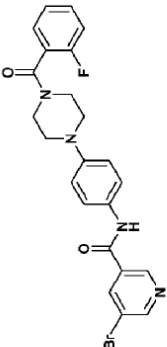
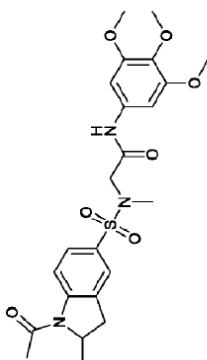
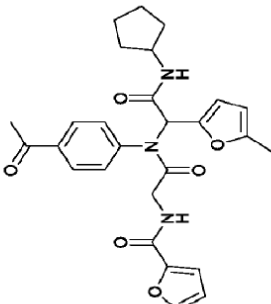
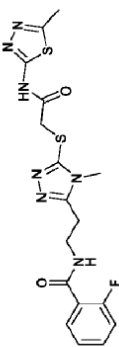
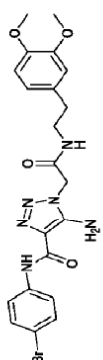
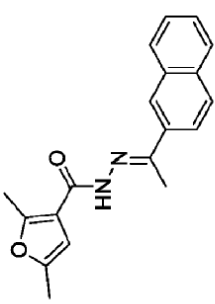
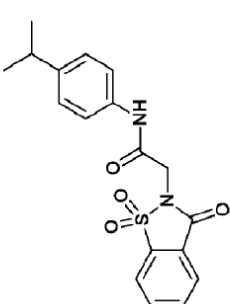
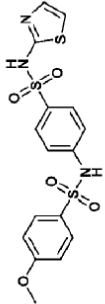
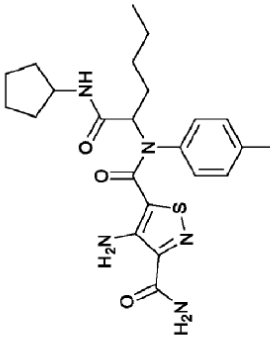
	Potencia: 12,5893 Eficacia: 94,0383 Compuesto 144
	Potencia: 10 Eficacia: 69,9943 Compuesto 145
	Potencia: 10 Eficacia: 96,4095 Compuesto 146
	Potencia: 11,2202 Eficacia: 90,1504 Compuesto 147
	Potencia: 11,2202 Eficacia: 138,741 Compuesto 148
	Potencia: 8,9125 Eficacia: 8,43701 Compuesto 149
	Potencia: 10
	Potencia: 12,5893
	Potencia: 10

Tabla 10: Compuestos Ejemplares

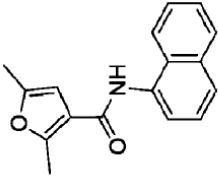
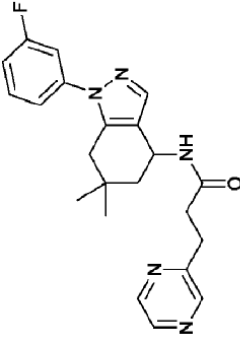
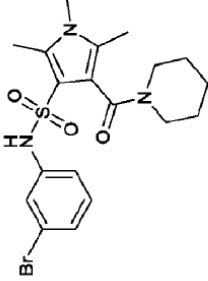
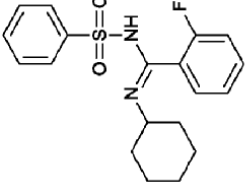
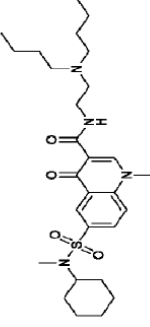
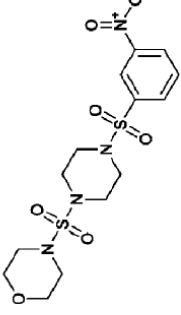
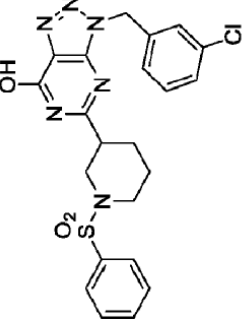
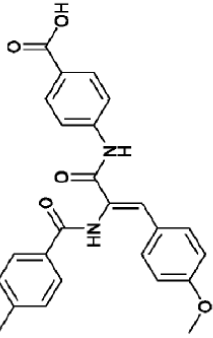
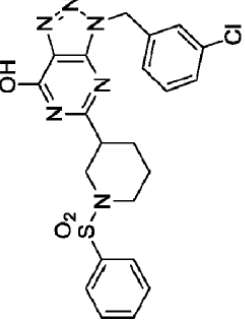
Eficacia: 67,6116 Compuesto 150 	Eficacia: 91,5246 Compuesto 151 	Eficacia: 97,2406 Compuesto 152 
Potencia: 7,9433 Eficacia: 95,7207 Compuesto 153 	Potencia: 3,1623 Eficacia: 93,8685 Compuesto 154 	Potencia: 10 Eficacia: 93,0585 Compuesto 155 
Potencia: 10 Eficacia: 67,8359 Compuesto 156 	Potencia: 10 Eficacia: 70,1776 Compuesto 157 	Potencia: 10 Eficacia: 71,256 Compuesto 158 

Tabla 10: Compuestos Ejemplares

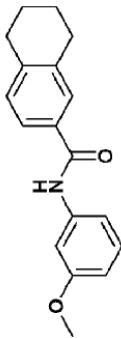
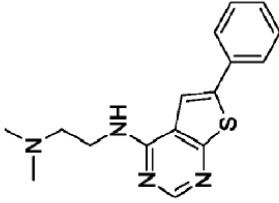
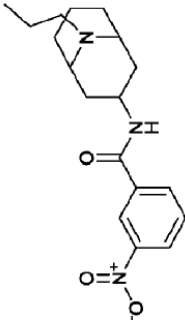
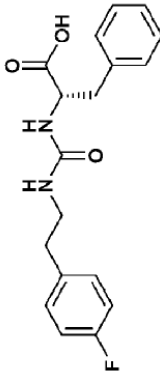
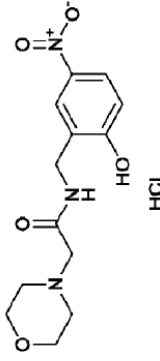
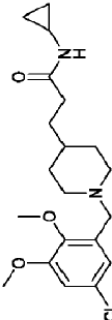
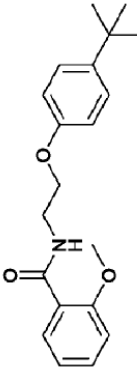
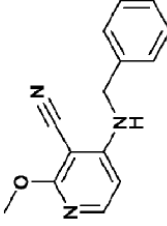
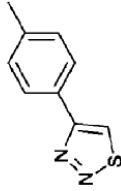
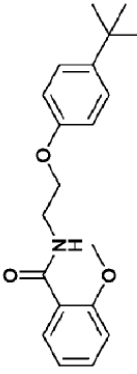
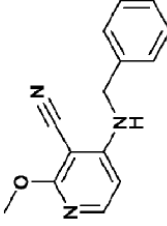
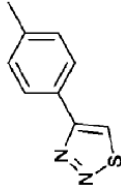
 Potencia: 11,2202 Eficacia: 109,576 Compuesto 159	 Potencia: 11,2202 Eficacia: 103,065 Compuesto 160	 Potencia: 3,9811 Eficacia: 97,9916 Compuesto 161
 Potencia: 5,6234 Eficacia: 87,0645 Compuesto 162	 Potencia: 10 Eficacia: 79,1483 Compuesto 163	 Potencia: 10 Eficacia: 90,988 Compuesto 164
 Potencia: 11,2202 Eficacia: 128,695 Compuesto 165	 Potencia: 12,5893 Eficacia: 93,7937 Compuesto 166	 Potencia: 7,0795 Eficacia: 86,8199 Compuesto 167
 Potencia: 8,9125 Eficacia: 83,6415 Compuesto 168	 Potencia: 10 Eficacia: 84,5587 Compuesto 169	 Potencia: 10 Eficacia: 84,3344 Compuesto 170

Tabla 10: Compuestos Ejemplares

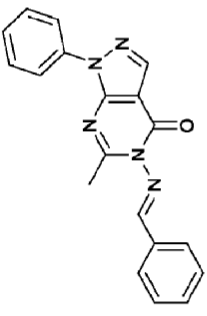
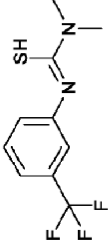
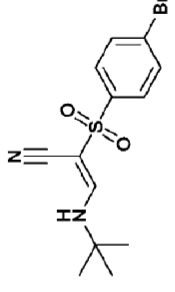
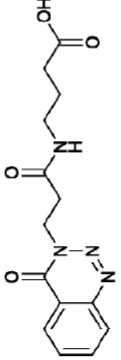
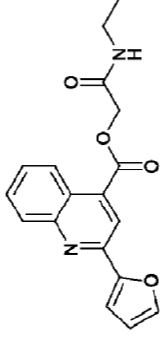
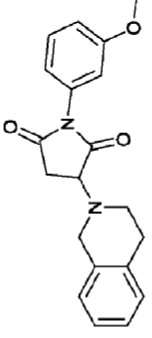
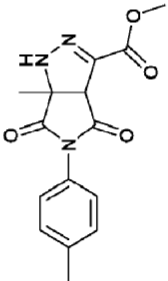
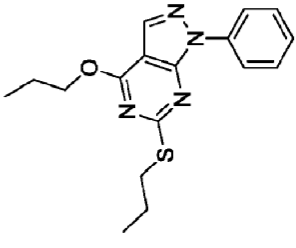
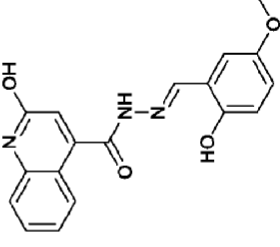
	Potencia: 10 Eficacia: 59,61 Compuesto 171
	Potencia: 10 Eficacia: 65,8043 Compuesto 172
	Potencia: 11,2202 Eficacia: 85,4536 Compuesto 173
	Potencia: 11,2202 Eficacia: 104,045 Compuesto 174
	Potencia: 5,6234 Eficacia: 116,69 Compuesto 175
	Potencia: 10 Eficacia: 115,567 Compuesto 176
	Potencia: 10 Eficacia: 70,6131 Compuesto 177
	Potencia: 11,2202 Eficacia: 107,982 Compuesto 178
	Potencia: 5,6234 Eficacia: 84,0774 Compuesto 179

Tabla 10: Compuestos Ejemplares

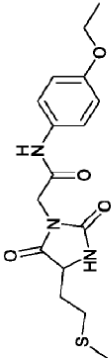
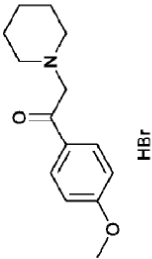
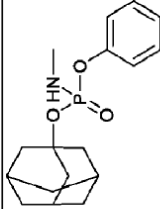
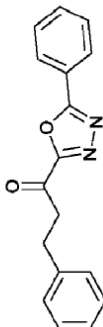
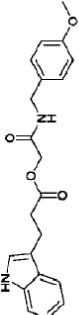
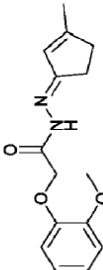
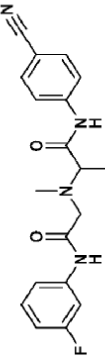
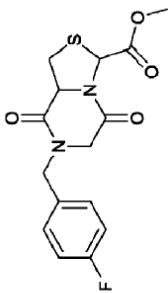
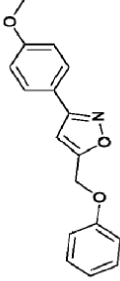
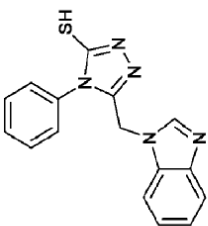
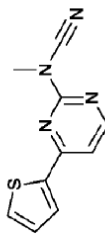
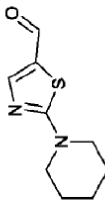
		
Potencia: 10 Eficacia: 77,6845 Compuesto 180	Potencia: 12,5893 Eficacia: 80,5239 Compuesto 181	Potencia: 10 Eficacia: 99,1066 Compuesto 182
		
Potencia: 10 Eficacia: 98,6809 Compuesto 183	Potencia: 10 Eficacia: 86,1315 Compuesto 184	Potencia: 10 Eficacia: 117,72 Compuesto 185
		
Potencia: 3,9811 Eficacia: 93,5129 Compuesto 186	Potencia: 8,9125 Eficacia: 120,104 Compuesto 187	Potencia: 10 Eficacia: 88,0312 Compuesto 188
		
Potencia: 8,9125	Potencia: 11,2202	Potencia: 11,2202

Tabla 10: Compuestos Ejemplares

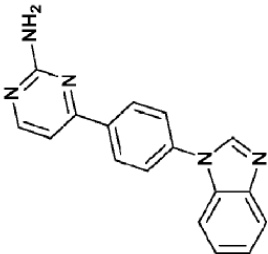
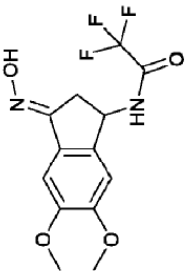
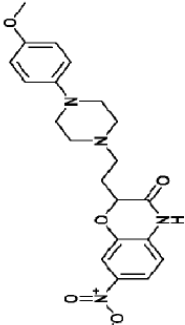
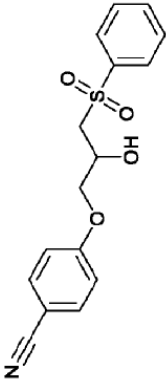
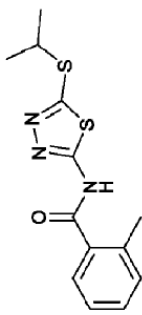
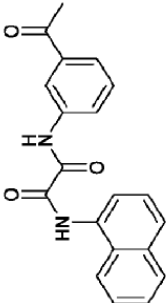
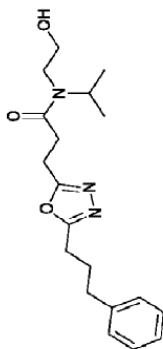
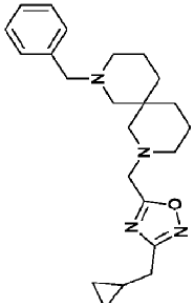
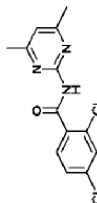
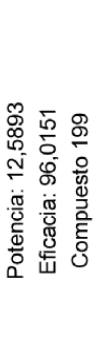
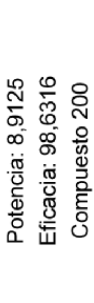
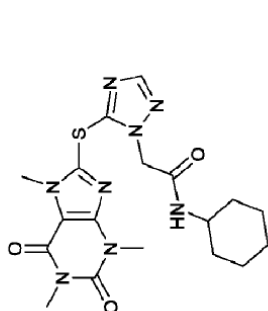
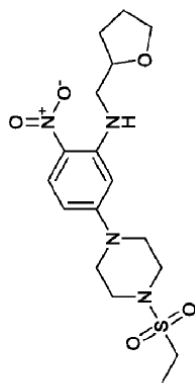
Eficacia: 76,0346 Compuesto 189 	Eficacia: 116,431 Compuesto 190 	Eficacia: 115,598 Compuesto 191 
Potencia: 11,2202 Eficacia: 74,0117 Compuesto 192 	Potencia: 11,2202 Eficacia: 89,7146 Compuesto 193 	Potencia: 8,9125 Eficacia: 76,8665 Compuesto 194 
Potencia: 10 Eficacia: 99,4569 Compuesto 195	Potencia: 10 Eficacia: 67,0912 Compuesto 196 	Potencia: 8,9125 Eficacia: 83,2038 Compuesto 197 
Potencia: 10 Eficacia: 78,0861 Compuesto 198 	Potencia: 12,5893 Eficacia: 96,0151 Compuesto 199 	Potencia: 8,9125 Eficacia: 98,6316 Compuesto 200 

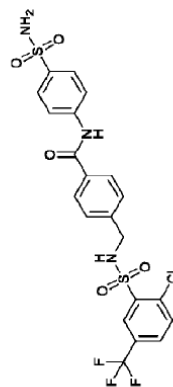
Tabla 10: Compuestos Ejemplares



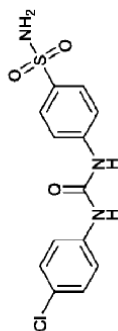
Potencia: 11,2202
Eficacia: 94,7942
Compuesto 201



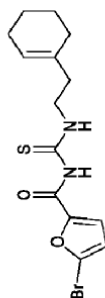
Potencia: 10
Eficacia: 70,2778
Compuesto 204



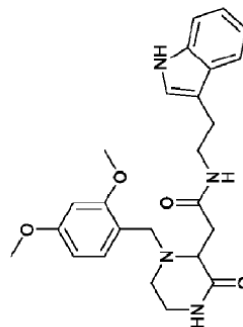
Potencia: 10
Eficacia: 75,3009



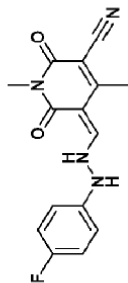
Potencia: 10
Eficacia: 83,9426
Compuesto 202



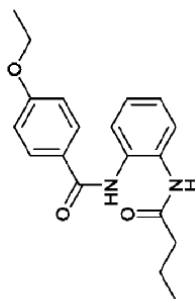
Potencia: 7,0795
Eficacia: 98,0553
Compuesto 205



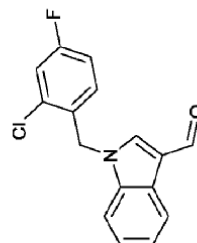
Potencia: 10
Eficacia: 83,7154



Potencia: 7,0795
Eficacia: 106,69
Compuesto 203



Potencia: 11,2202
Potencia: 11,2202
Eficacia: 77,9394
Compuesto 206



Potencia: 15,8489
Eficacia: 130,232

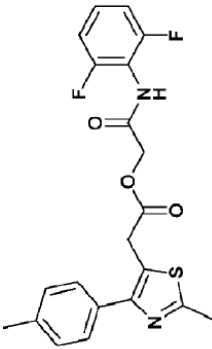
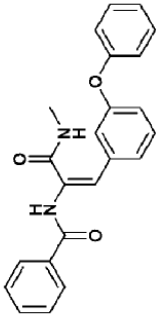
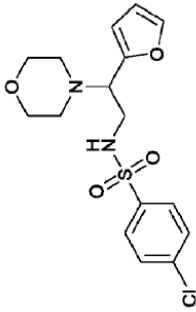
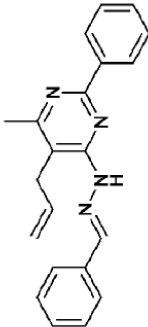
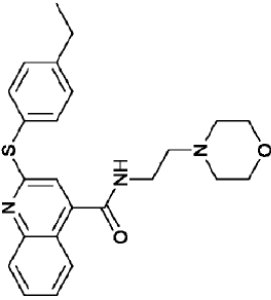
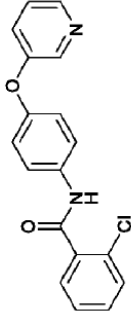
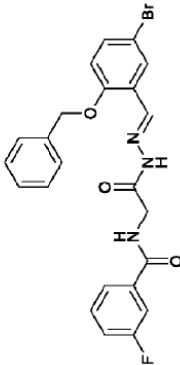
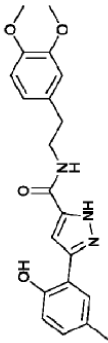
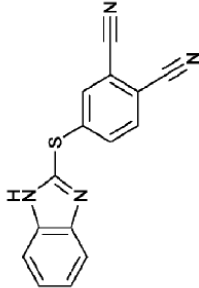
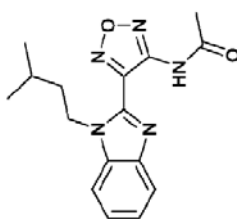
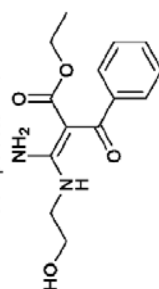
Tabla 10: Compuestos Ejemplares		
Compuesto 207	Compuesto 208	Compuesto 209
 Potencia: 12,5893 Eficacia: 101,354 Compuesto 210	 Potencia: 11,2202 Eficacia: 109,939 Compuesto 211	 Potencia: 14,1254 Eficacia: 119,538 Compuesto 212
 Potencia: 11,2202 Eficacia: 110,24 Compuesto 213	 Potencia: 11,2202 Eficacia: 94,2928 Compuesto 214	 Potencia: 10 Eficacia: 73,527 Compuesto 215
 Potencia: 10	 Potencia: 10 Eficacia: 56,3855 Compuesto 217	 Potencia: 10

Tabla 10: Compuestos Ejemplares

Eficacia: 90,7389
Compuesto 216

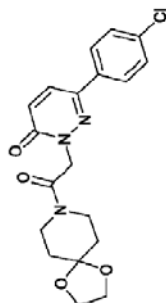


Potencia: 11,2202
Eficacia: 83,9475
Compuesto 219

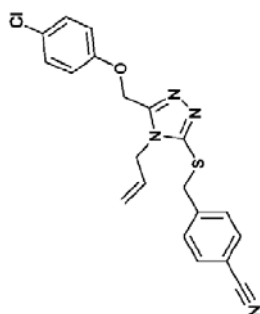


Potencia: 12,5893
Eficacia: 56,9925
Compuesto 222

Eficacia: 58,0835
Compuesto 218



Potencia: 11,2202
Eficacia: 59,5046
Compuesto 221



Potencia: 11,2202
Eficacia: 86,9112
Compuesto 220

Tabla 11. Análogos Ejemplares Adicionales

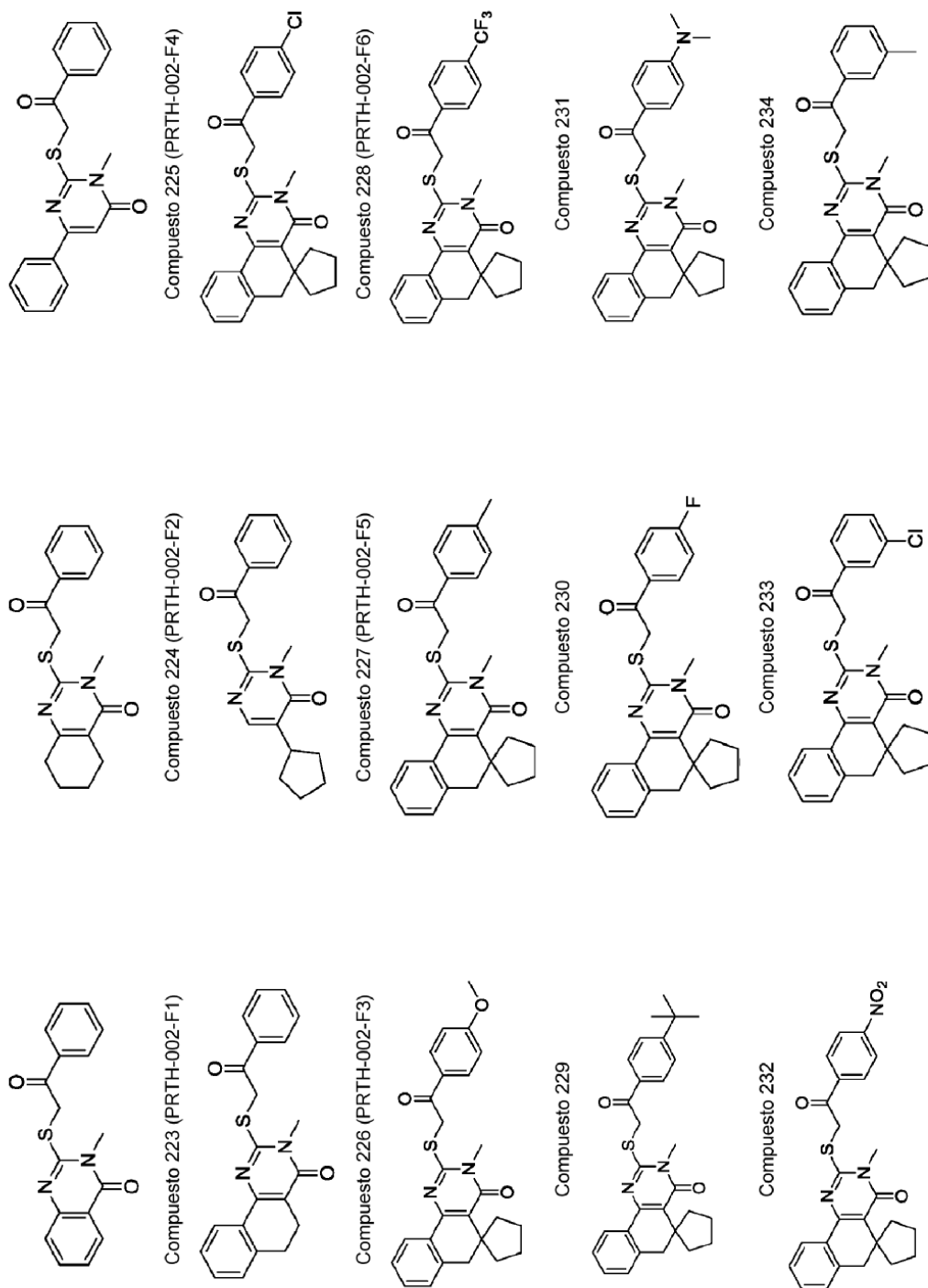


Tabla 11. Análogos Ejemplares Adicionales

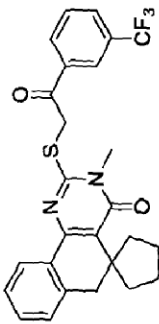
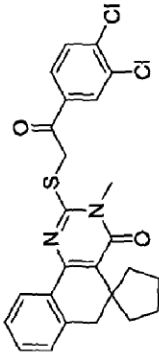
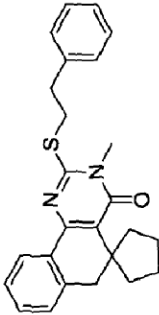
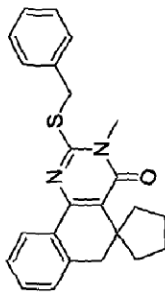
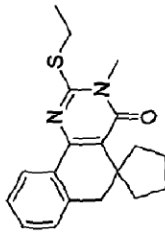
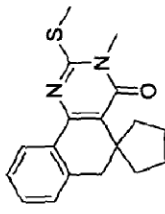
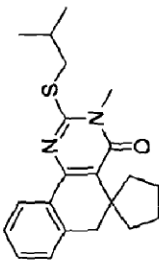
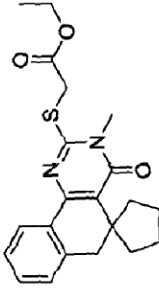
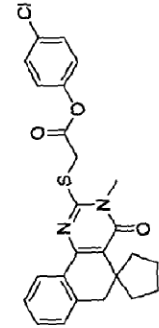
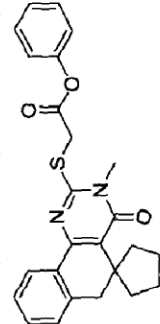
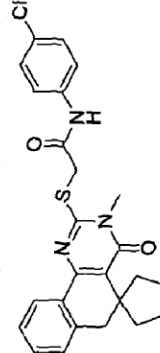
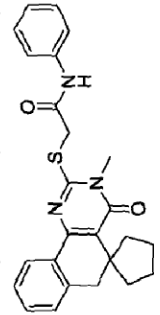
Compuesto 235 	Compuesto 236 	Compuesto 237 
Compuesto 238 	Compuesto 239 	Compuesto 240 (PRTH-002-F18) 
Compuesto 241 (PRTH-002-F19) 	Compuesto 242 (PRTH-002-F21) 	Compuesto 243 (PRTH-002-F20) 
Compuesto 244 (PRTH-002-F22) 	Compuesto 245 (PRTH-002-F23) 	Compuesto 246 (PRTH-002-F25) 
Compuesto 247 (PRTH-002-F24) 	Compuesto 248 (PRTH-002-F27) 	Compuesto 249 (PRTH-002-F26) 

Tabla 11. Análogos Ejemplares Adicionales

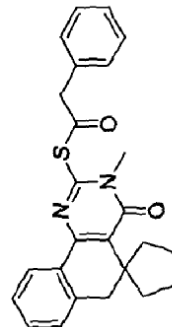
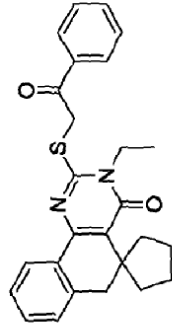
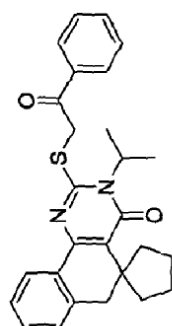
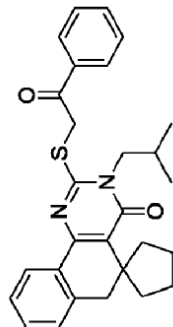
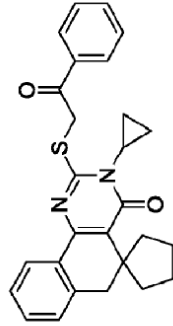
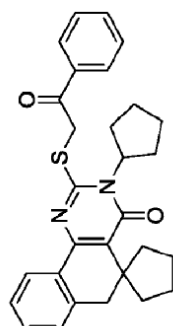
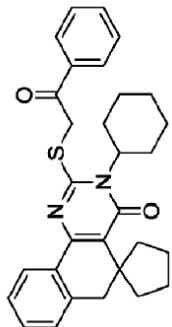
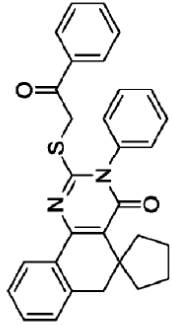
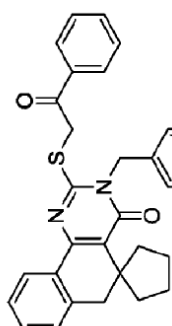
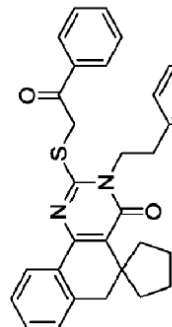
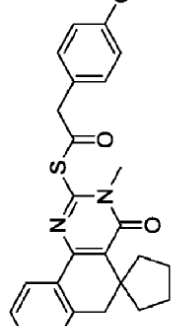
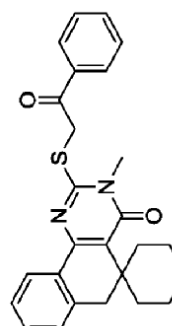
	Compuesto 250 (PRTH-002-F28)		Compuesto 251 (PRTH-002-F29)		Compuesto 252 (PRTH-002-F30)
	Compuesto 253 (PRTH-002-F31)		Compuesto 254 (PRTH-002-F32)		Compuesto 255 (PRTH-002-F33)
	Compuesto 256 (PRTH-002-F34)		Compuesto 257 (PRTH-002-F35)		Compuesto 258 (PRTH-002-F36)
	Compuesto 259 (PRTH-002-F37)		Compuesto 260		Compuesto 261

Tabla 11. Análogos Ejemplares Adicionales

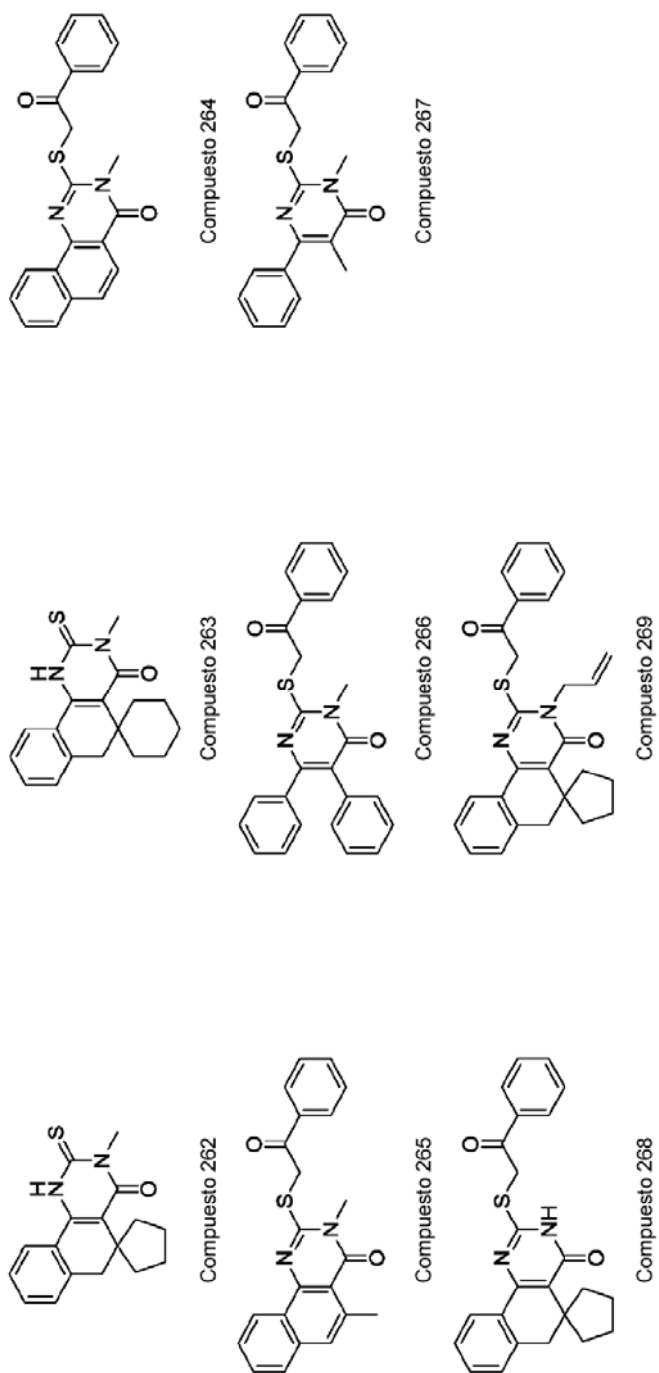


Tabla 12: Datos del compuesto

Compuesto n.º	Puntuación	Descripción de curva	Ajuste Log AC50	Ajuste de pendiente	Ajuste R2	Ajuste de actividad infinita [%]	Ajuste de actividad cero [%]	Clase de ajuste de curva	Puntos excluidos	Respuesta máx. [%]	Actividad a 0,307 uM [%] **	Actividad a 1,530 uM [%] **	Actividad a 7,660 uM [%] **	Actividad a 38,30 uM [%] **
1	94	Curva completa; eficacia alta	-5,95	3,132	0,9985	195,171	-2,9752	1,1	0000	190,551	0	142,678	198,344	190,551
2	91	Curva completa; eficacia alta	-5,45	1,4163	0,9999	231,285	3,1995	1,1	0000	222,818	9,5199	56,9884	175,022	222,818
3	89	Curva completa; eficacia alta	-5,65	3,0654	0,9999	158,124	-35,3084	1,1	0000	158,59	-34,2446	9,5695	153,966	158,59
4	87	Curva completa; eficacia alta	-5,55	1,8617	0,9998	136,905	7,6069	1,1	0000	136,632	9,8511	38,314	118,549	136,632
5	86	Curva completa; eficacia alta	-5,95	2,5334	0,9999	87,4201	-5,0637	1,1	0000	87,1241	-1,7993	58,4455	87,2456	87,1241
6	85	Curva completa; eficacia alta	-5,95	1,3437	0,9999	69,589	-58,5311	1,1	0000	68,1048	-39,7851	19,1903	60,602	68,1048
7	85	Curva completa; eficacia alta	-5,35	1,6924	0,9999	107,421	12,5	1,1	0000	104,699	13,4132	25,2727	80,6487	104,699
8	85	Curva completa; eficacia alta	-5,55	4,9549	0,9996	96,0327	-15,6523	1,1	0000	94,3383	-15,3725	-10,6082	96,4184	94,3383
9	85	Curva completa; eficacia alta	-5,55	1,3723	0,9999	92,2022	-30,5005	1,1	0000	88,6572	-24,4743	6,2893	68,0567	88,6572
10	85	Curva completa; eficacia alta	-5,5	2,8473	1	102,022	0	1,1	0000	101,819	0	11,3964	94,1328	101,819
11	85	Curva completa; eficacia alta	-5,4	2,5334	0,9997	101,384	-0,509	1,1	0000	101,791	0	7,5981	83,8704	101,791
12	85	Curva completa; eficacia alta	-5,55	1,4781	0,9999	102,305	9,3996	1,1	0000	100,299	12,3078	36,4535	84,576	100,299

Compuesto n.º	Puntuación	Descripción de curva	Ajuste Log AC50	Ajuste de pendiente	Ajuste R2	Ajuste de actividad infinita [%]	Ajuste de actividad cero [%]	Clase de ajuste de curva	Puntos excluidos	Respuesta máx. [%]	Actividad a 0,307 uM [%] **	Actividad a 1,530 uM [%] **	Actividad a 7,660 uM [%] **	Actividad a 38,30 uM [%] **
13	84	Curva completa; eficacia alta	-5,35	3,9295	0,9991	94,7101	-27,2857	1,1	0000	95,6495	-24,7665	-27,3506	80,6874	95,6495
14	84	Curva completa; eficacia alta	-5,65	2,3332	0,9995	62,8391	-21,9345	1,1	0000	61,7295	-21,6121	3,5416	59,0823	61,7295
15	84	Curva completa; eficacia alta	-5,5	1,6259	0,9999	75,2612	-16,1195	1,1	0000	73,6236	-13,6594	4,7051	58,0277	73,6236
16	84	Curva completa; eficacia alta	-5,65	1,3443	0,9999	77,492	-37,8568	1,1	0000	75,2018	-30,2295	5,6414	58,1985	75,2018
17	84	Curva completa; eficacia alta	-5,6	1,2475	0,9998	71,4307	-24,7641	1,1	0000	67,6004	-18,3073	9,3675	52,6808	67,6004
18	84	Curva parcial; eficacia alta	-5	4,9549	0,9995	1760,36	8,7984	2,1	0000	1767,43	7,745	30,584	357,845	1767,43
19	84	Curva completa; eficacia alta	-5,85	1,3437	0,9992	52,7174	-28,8963	1,1	0000	52,0677	-20,1458	14,9627	43,8719	52,0677
20	84	Curva completa; eficacia alta	-5,45	2,3031	0,9999	83,8587	-17,7204	1,1	0000	82,8998	-18,1348	-4,4619	69,3278	82,8998
21	84	Curva completa; eficacia alta	-5,25	4,4495	0,9992	93,4556	1,1731	1,1	0000	93,2691	2,856	0	75,5731	93,2691
22	84	Curva completa; eficacia alta	-5,35	4,9549	0,9999	83,1353	-0,2899	1,1	0000	82,8991	0	0	78,2915	82,8991
23	84	Curva completa; eficacia alta	-5,4	2,9023	0,9998	98,4745	13,3122	1,1	0000	98,87	12,6255	18,8414	87,3421	98,87
24	84	Curva completa; eficacia alta	-5,5	2,1211	0,9996	82,7045	5,7274	1,1	0000	81,3384	5,8865	19,6198	73,0848	81,3384

Compuesto n.º	Puntuación	Descripción de curva	Ajuste Log AC50	Ajuste de pendiente	Ajuste R2	Ajuste de actividad infinita [%]	Ajuste de actividad cero [%]	Clase de ajuste de curva	Puntos excluidos	Respuesta máx. [%]	Actividad a 0,307 uM [%] **	Actividad a 1,530 uM [%] **	Actividad a 7,660 uM [%] **	Actividad a 38,30 uM [%] **
25	84	Curva completa; eficacia alta	-5,65	1,6604	0,9995	64,1141	-18,7854	1,1	0000	63,0097	-16,5079	11,1354	54,5336	63,0097
26	84	Curva completa; eficacia alta	-5,7	1,1	1	59,5556	-36,1807	1,1	0000	56,0664	-25,4416	4,5885	41,9493	56,0664
27	83	Curva completa; eficacia alta	-5,7	2,2526	0,9994	54,9511	-26,8995	1,1	0000	53,7617	-26,1631	3,3138	51,6127	53,7617
28	83	Curva completa; eficacia alta	-5,55	2,5334	0,9999	55,3257	-36,6914	1,1	0000	54,6586	-35,9928	-20,5758	48,8507	54,6586
29	83	Curva completa; eficacia alta	-5,4	1,7885	0,9997	55,7271	-25,4387	1,1	0000	54,9055	-23,8063	-13,4709	35,9591	54,9055
30	83	Curva completa; eficacia alta	-5,4	2,1876	0,9999	73,6408	-19,157	1,1	0000	73,4371	-18,3179	-9,0684	55,4601	73,4371
31	83	Curva completa; eficacia alta	-5,6	1,9673	0,9999	62,1733	-24,2621	1,1	0000	62,3312	-22,9164	-0,943	53,2493	62,3312
32	83	Curva completa; eficacia alta	-5,55	2,1211	1	60,2337	-28,5623	1,1	0000	59,833	-28,0565	-9,4589	51,0458	59,833
33	82	Curva completa; eficacia alta	-5,7	1,1	0,9991	33,1603	-50,1655	1,1	0000	31,0963	-41,8046	-14,3237	16,9691	31,0963
34	65	Curva completa; eficacia parcial	-5,85	1,8851	0,9995	76,3552	5,9015	1,2	0000	75,3947	9,4093	43,8029	74,3361	75,3947
35	64	Eficacia parcial completa	-5,6	3,132	0,9995	72,5763	-0,1751	1,2	0000	71,7515	0	12,0467	71,5303	71,7515
36	64	Eficacia parcial completa	-5,5	1,4163	0,9997	81,2047	5,5	1,2	0000	78,5607	7,6747	25,7129	65,0516	78,5607

Compuesto n.º	Puntuación	Descripción de curva	Ajuste Log AC50	Ajuste de pendiente	Ajuste R ²	Ajuste de actividad infinita [%]	Ajuste de actividad cero [%]	Clase de ajuste de curva	Puntos excluidos	Respuesta máx. [%]	Actividad a 0,307 uM [%] **	Actividad a 1,530 uM [%] **	Actividad a 7,660 uM [%] **	Actividad a 38,30 uM [%] **
37	64	Curva completa; eficacia parcial	-5,6	2,4064	0,9991	74,4523	-2,5935	1,2	0000	72,867	-1,7745	15,279	70,7278	72,867
38	63	Curva completa; eficacia parcial	-5,35	4,9549	0,9992	73,5449	-2,0156	1,2	0000	72,6726	-0,6248	-2,8833	69,1705	72,6726
39	63	Curva completa; eficacia parcial	-5,45	1,7529	0,9998	69,5378	-9,0026	1,2	0000	69,0926	-7,7641	5,5069	52,9348	69,0926
40	48	Curva parcial; eficacia alta	-4,85	4,5045	0,9986	433,479	-3,212	2,1	0000	427,494	-13,7066	5,577	25,2218	427,494
41	48	Curva parcial; eficacia alta	-4,85	4,5045	1	456,749	8,8874	2,1	0000	453,124	8,7547	9,7092	34,1487	453,124
42	48	Curva parcial; eficacia alta	-4,85	4,9549	0,9987	484,883	9,6207	2,1	0000	481,034	20,1308	0	32,0577	481,034
43	47	Curva parcial; eficacia alta	-5,4	0,9	0,9999	148,01	0	2,1	0000	131,214	13,6807	43,9438	94,2627	131,214
44	47	Curva parcial; eficacia alta	-4,95	4,095	0,9997	310,669	-17,6073	2,1	0000	308,204	-13,4703	-18,7598	38,1168	308,204
45	47	Curva parcial; eficacia alta	-4,85	4,5045	0,9989	419,509	-7,0263	2,1	0000	413,716	-16,6135	0,0514	18,6133	413,716
46	46	Curva parcial; eficacia alta	-5,1	1,01	0,9992	195,813	-35,6022	2,1	0000	156,151	-29,6685	4,4407	77,5979	156,151
47	46	Curva parcial; eficacia alta	-5,25	1,331	0,9993	153,844	12,5272	2,1	0000	142,448	17,1767	32,1719	97,3497	142,448

Compuesto n.º	Puntuación	Descripción de curva	Ajuste Log AC50	Ajuste de pendiente	Ajuste R2	Ajuste de actividad infinita [%]	Ajuste de actividad cero [%]	Clase de ajuste de curva	Puntos excluidos	Respuesta máx. [%]	Actividad a 0,307 uM [%] **	Actividad a 1,530 uM [%] **	Actividad a 7,660 uM [%] **	Actividad a 38,30 uM [%] **
48	46	Curva parcial; eficacia alta	-5,15	1,7137	0,9992	178,694	-35,4511	2,1	0000	165,458	-32,0109	-23,2923	76,5902	165,458
49	46	Curva parcial; eficacia alta	-5,25	1,9282	0,9996	153,971	2,973	2,1	0000	150,952	2,3042	15,4629	102,178	150,952
50	46	Curva parcial; eficacia alta	-5,1	1,8851	0,9989	186,381	5,0579	2,1	0000	176,497	7,9011	9,4014	94,1426	176,497
51	46	Curva parcial; eficacia alta	-5	4,9549	0,9988	249,6	-23,8252	2,1	0000	249,102	-27,9345	-17,6035	31,4284	249,102
52	46	Curva parcial; eficacia alta	-5,35	1,4781	0,9998	137,586	-27,7073	2,1	0000	130,29	-25,6891	1,731	86,3564	130,29
53	45	Curva parcial; eficacia alta	-5,15	0,8	0,9991	152,283	-11,267	2,1	0000	118,6	0	28,0603	71,9463	118,6
54	45	Curva parcial; eficacia alta	-4,9	1,1341	1	262,045	39,3368	2,1	0000	213,045	42,0153	58,6176	119,863	213,045
55	45	Curva parcial; eficacia alta	-4,9	4,9549	0,9985	252,825	-18,4203	2,1	0000	252,32	-24,5803	-12,1219	3,459	252,32
56	45	Curva parcial; eficacia alta	-5,4	1,5095	0,9999	110,65	21,8862	2,1	0000	107,846	23,9844	38,0808	86,6615	107,846
57	45	Curva parcial; eficacia alta	-5,35	1,7529	0,9999	115,173	-0,5596	2,1	0000	112,914	1,0034	14,5781	82,1622	112,914
58	45	Curva parcial; eficacia alta	-5,45	0,9	0,999	95,6282	-42,3624	2,1	0000	82,8269	-29,6769	3,3459	49,0869	82,8269
59	45	Curva parcial; eficacia alta	-5	3,5722	0,9991	185,351	-3,6299	2,1	0000	183,88	0	-6,1928	48,4893	183,88

Compuesto n.º	Puntuación	Descripción de curva	Ajuste Log AC50	Ajuste de pendiente	Ajuste R2	Ajuste de actividad infinita [%]	Ajuste de actividad cero [%]	Clase de ajuste de curva	Puntos excluidos	Respuesta máx. [%]	Actividad a 0,307 uM [%] **	Actividad a 1,530 uM [%] **	Actividad a 7,660 uM [%] **	Actividad a 38,30 uM [%] **
60	45	Curva parcial; eficacia alta	-5,35	1,7529	0,9992	116,389	-12,5146	2,1	0000	115,466	-10,9556	4,4512	78,2781	115,466
61	45	Curva parcial; eficacia alta	-5,3	1,1705	0,9991	136,382	-3,94	2,1	0000	126,28	-0,1233	25,8337	82,3962	126,28
62	45	Curva parcial; eficacia alta	-5,15	1,9673	0,9992	162,393	-23,864	2,1	0000	154,66	-21,3534	-18,0137	77,9021	154,66
63	45	Curva parcial; eficacia alta	-5	3,1925	0,9993	198,688	-1,7425	2,1	0000	195,944	-3,9508	2,2361	57,8488	195,944
64	45	Curva parcial; eficacia alta	-5,3	2,4729	0,9996	129,946	-4,9734	2,1	0000	128,914	-6,3997	3,462	95,0937	128,914
65	45	Curva parcial; eficacia alta	-4,7	4,095	0,9991	501,215	9,2299	2,1	0000	464,087	8,214	2,5941	27,1667	464,087
66	45	Curva parcial; eficacia alta	-4,9	4,5045	0,9991	227,168	11,9175	2,1	0000	225,365	16,1816	8,6821	32,7652	225,365
67	44	Curva parcial; eficacia alta	-5	1,4163	0,9999	162,351	4,7344	2,1	0000	141,667	6,398	14,4975	69,8045	141,667
68	44	Curva parcial; eficacia alta	-4,9	4,5045	0,9986	221,625	-17,9914	2,1	0000	219,866	-11,823	-22,0487	4,4563	219,866
69	44	Curva parcial; eficacia alta	-5,4	1,3987	0,9999	88,0721	-2,436	2,1	0000	84,3602	0	16,1931	62,7677	84,3602
70	44	Curva parcial; eficacia alta	-5,35	1,2876	0,9999	96,1281	-19,1057	2,1	0000	89,5048	-15,4839	4,1098	57,1687	89,5048
71	44	Curva parcial; eficacia alta	-5,1	1,3443	0,9999	122,331	-2,1806	2,1	0000	109,03	0	9,6296	58,7582	109,03

Compuesto n.º	Puntuación	Descripción de curva	Ajuste Log AC50	Ajuste de pendiente	Ajuste R2	Ajuste de actividad infinita [%]	Ajuste de actividad cero [%]	Clase de ajuste de curva	Puntos excluidos	Respuesta máx. [%]	Actividad a 0,307 uM [%] **	Actividad a 1,530 uM [%] **	Actividad a 7,660 uM [%] **	Actividad a 38,30 uM [%] **
72	44	Curva parcial; eficacia alta	-5,05	2,3332	0,9987	136,354	-2,3089	2,1	0000	132,126	0,9098	-2,4849	54,5396	132,126
73	44	Curva parcial; eficacia alta	-4,9	4,095	0,9993	186,64	16,3113	2,1	0000	185,158	13,4604	18,6219	35,6621	185,158
74	44	Curva parcial; eficacia alta	-5,35	1,8617	1	86,169	-23,105	2,1	0000	84,2199	-22,8223	-9,7273	56,677	84,2199
75	44	Curva parcial; eficacia parcial	-5,4	1,5579	0,9999	98,3982	26,9551	2,2	0000	95,9047	28,0842	39,9836	79,7093	95,9047
76	44	Curva parcial; eficacia alta	-5,2	1,3443	0,9997	105,907	-8,518	2,1	0000	96,9841	-5,8134	5,6525	55,1076	96,9841
77	44	Curva parcial; eficacia alta	-5,35	1,8617	1	87,1172	-34,2328	2,1	0000	85,0608	-33,466	-19,7149	54,711	85,0608
78	44	Curva parcial; eficacia alta	-5	1,7137	0,9999	162,598	9,6566	2,1	0000	148,085	10,1341	15,4808	69,8478	148,085
79	44	Curva parcial; eficacia alta	-5,35	1,3437	0,9999	84,8433	-0,3646	2,1	0000	80,1706	1,5242	16,235	57,3461	80,1706
80	44	Curva parcial; eficacia alta	-5	1,4163	0,9999	169,032	-6,484	2,1	0000	145,969	-4,7753	4,5639	65,9307	145,969
81	44	Curva parcial; eficacia alta	-4,9	4,5045	0,9998	216,419	3,1931	2,1	0000	214,702	1,8272	5,1171	24,2861	214,702
82	44	Curva parcial; eficacia alta	-5,5	1,1341		89,9991	-6,4745	2,1	0000	84,7449	0	23,1094	63,7317	84,7449
83	44	Curva parcial; eficacia alta	-4,95	2,0937	1	162,065	-12,9886	2,1	0000	149,231	-13,5366	-10,5766	41,5268	149,231

Compuesto n.º	Puntuación	Descripción de curva	Ajuste Log AC50	Ajuste de pendiente	Ajuste R ²	Ajuste de actividad infinita [%]	Ajuste de actividad cero [%]	Clase de ajuste de curva	Puntos excluidos	Respuesta máx. [%]	Actividad a 0,307 uM [%] **	Actividad a 1,530 uM [%] **	Actividad a 7,660 uM [%] **	Actividad a 38,30 uM [%] **
84	44	Curva parcial; eficacia alta	-5,2	1,2221	0,9999	114,278	-7,9639	2,1	0000	102,4	-5,2905	11,0012	59,7194	102,4
85	44	Curva parcial; eficacia alta	-5,3	1,8617	0,9999	102,938	3,2331	2,1	0000	100,92	3,2508	13,2564	71,6469	100,92
86	44	Curva parcial; eficacia alta	-5,35	0,8	0,9999	94,6981	0,4963	2,1	0000	80,4147	10,3775	28,9147	57,3965	80,4147
87	44	Curva parcial; eficacia parcial	-5,3	2,1211	0,9997	87,756	21,3502	2,2	0000	86,5444	20,8761	26,4772	69,1414	86,5444
88	43	Curva parcial; eficacia alta	-5,05	1,01	0,9999	98,4045	9,418	2,1	0000	81,7691	12,5888	21,7607	50,5291	81,7691
89	43	Curva parcial; eficacia parcial	-5,3	1,6924	0,999	75,3022	-10,8957	2,2	0000	74,1053	-9,9886	-0,2967	45,5813	74,1053
90	43	Curva parcial; eficacia alta	-4,95	4,5045	0,999	146,447	5,7331	2,1	0000	146,154	2,8256	8,1166	27,152	146,154
91	43	Curva parcial; eficacia alta	-4,95	4,095	0,9986	122,391	-16,7058	2,1	0000	121,42	-19,1946	-13,3374	6,5712	121,42
92	43	Curva parcial; eficacia parcial	-5,35	1,6259	0,9999	76,9712	1,7602	2,2	0000	74,9657	2,5679	13,3008	54,89	74,9657
93	43	Curva parcial; eficacia alta	-4,95	1,7529	1	114,284	-3,6365	2,1	0000	101,857	-3,4693	0	36,266	101,857
94	43	Curva parcial; eficacia alta	-5	4,9549	0,9996	138,031	9,6823	2,1	0000	137,756	11,4997	8,6578	36,5266	137,756

Compuesto n.º	Puntuación	Descripción de curva	Ajuste Log AC50	Ajuste de pendiente	Ajuste R2	Ajuste de actividad infinita [%]	Ajuste de actividad cero [%]	Clase de ajuste de curva	Puntos excluidos	Respuesta máx. [%]	Actividad a 0,307 uM [%] **	Actividad a 1,530 uM [%] **	Actividad a 7,660 uM [%] **	Actividad a 38,30 uM [%] **
95	43	Curva parcial; eficacia parcial	-5,15	1,01	0,9993	83,3763	-14,8966	2,2	0000	67,941	-12,4138	3,0575	36,2186	67,941
96	43	Curva parcial; eficacia parcial	-5,35	1,9887	0,9998	74,9858	-8,0822	2,2	0000	73,1974	-7,8942	1,1034	54,4732	73,1974
97	43	Curva parcial; eficacia parcial	-5,25	3,132	0,9994	79,8262	1,2108	2,2	0000	79,2643	1,9074	1,3725	59,0705	79,2643
98	43	Curva parcial; eficacia alta	-5	4,5045	1	125,633	-0,0479	2,1	0000	125,383	-0,0399	0,1051	28,903	125,383
99	43	Curva parcial; eficacia alta	-5	2,1211	0,9999	121,073	0	2,1	0000	114,004	0,7442	1,7316	44,4339	114,004
100	43	Curva parcial; eficacia alta	-5,4	1,01	0,9992	64,0202	-31,5116	2,1	0000	56,3462	-24,5207	-4,9865	30,1418	56,3462
101	43	Curva parcial; eficacia alta	-5,05	1,6604	0,9989	115,659	-15,8708	2,1	0000	104,197	-14,2124	-11,5581	43,2955	104,197
102	43	Curva parcial; eficacia alta	-4,9	4,5045	0,9999	160,171	10,4042	2,1	0000	158,9	10,2684	11,2981	24,3058	158,9
103	43	Curva parcial; eficacia alta	-5,2	1,8265	0,9986	96,8922	-23,0045	2,1	0000	91,3206	-22,0036	-16,3773	50,2037	91,3206
104	43	Curva parcial; eficacia alta	-5	3,6772	0,9988	128,477	-9,1182	2,1	0000	127,457	-6,4868	-11,6559	27,3282	127,457
105	43	Curva parcial; eficacia alta	-5	3,5117	0,9995	113,218	16,8467	2,1	0000	112,32	15,3947	17,8982	44,2423	112,32

Compuesto n.º	Puntuación	Descripción de curva	Ajuste Log AC50	Ajuste de pendiente	Ajuste R2	Ajuste de actividad infinita [%]	Ajuste de actividad cero [%]	Clase de ajuste de curva	Puntos excluidos	Respuesta máx. [%]	Actividad a 0,307 uM [%] **	Actividad a 1,530 uM [%] **	Actividad a 7,660 uM [%] **	Actividad a 38,30 uM [%] **
106	43	Curva parcial; eficacia parcial	-5,15	1,21	1	79,2242	-2,155	2,2	0000	70,115	-0,495	9,0228	40,4026	70,115
107	43	Curva parcial; eficacia alta	-5,35	1,4781	0,9998	76,3701	-19,2206	2,1	0000	73,3496	-17,2197	-3,2434	45,9779	73,3496
108	43	Curva parcial; eficacia alta	-4,9	4,5045	0,9999	142,05	2,0834	2,1	0000	140,923	2,0308	3,1422	15,3462	140,923
109	43	Curva parcial; eficacia alta	-4,9	4,9549	0,9994	174,079	7,5839	2,1	0000	173,731	5,1999	10,0589	20,86	173,731
110	43	Curva parcial; eficacia alta	-4,9	4,5045	0,9999	162,565	-18,2174	2,1	0000	161,275	-18,9356	-17,8813	0	161,275
111	43	Curva parcial; eficacia alta	-5,15	1,21	0,9999	101,431	2,2101	2,1	0000	89,9207	4,1224	15,4494	54,5855	89,9207
112	43	Curva parcial; eficacia parcial	-5,25	3,132	1	74,0416	0,1229	2,2	0000	73,7713	0	1,5319	54,0265	73,7713
113	43	Curva parcial; eficacia alta	-5	3,9295	0,9994	105,867	-5,8907	2,1	0000	105,027	-4,9426	-7,7278	23,4771	105,027
114	43	Curva parcial; eficacia alta	-4,95	4,5045	0,9989	134,828	-3,8223	2,1	0000	134,559	-6,7171	-1,2468	17,1799	134,559
115	43	Curva parcial; eficacia parcial	-5,15	1,8265	0,9997	80,6607	-4,8829	2,2	0000	77,6085	-3,9401	0	40,2449	77,6085
116	43	Curva parcial; eficacia alta	-5,05	1,5579	0,9999	94,7519	-9,8246	2,1	0000	84,9032	-9,1033	-3,9425	36,7288	84,9032

Compuesto n.º	Puntuación	Descripción de curva	Ajuste Log AC50	Ajuste de pendiente	Ajuste R2	Ajuste de actividad infinita [%]	Ajuste de actividad cero [%]	Clase de ajuste de curva	Puntos excluidos	Respuesta máx. [%]	Actividad a 0,307 uM [%] **	Actividad a 1,530 uM [%] **	Actividad a 7,660 uM [%] **	Actividad a 38,30 uM [%] **
117	43	Curva parcial; eficacia alta	-5,1	1,6604	0,9998	88,7778	-0,2202	2,1	0000	82,2017	0	5,0693	43,6203	82,2017
118	43	Curva parcial; eficacia parcial	-5,3	1,6924	0,9992	74,8733	-7,9176	2,2	0000	73,5555	-8,1247	2,294	48,7391	73,5555
119	43	Curva parcial; eficacia alta	-4,95	4,9549	0,9997	111,883	-16,0213	2,1	0000	111,66	-17,1068	-14,6664	0,6285	111,66
120	43	Curva parcial; eficacia alta	-5	0,8	0,9996	126,76	11,933	2,1	0000	97,3577	17,804	33,8372	63,3531	97,3577
121	43	Curva parcial; eficacia alta	-5,05	1,8851	0,9997	97,7753	5,7133	2,1	0000	92,5902	6,8559	8,4589	45,0425	92,5902
122	43	Curva parcial; eficacia alta	-5	1,2475	0,9999	127,656	0,5248	2,1	0000	107,455	2,4969	11,4724	54,0343	107,455
123	43	Curva parcial; eficacia alta	-5,05	1,3443	0,9999	96,9016	3,9836	2,1	0000	85,4512	5,1227	12,1485	45,1238	85,4512
124	43	Curva parcial; eficacia alta	-5,05	1,2475	0,9999	102,977	-20,4393	2,1	0000	85,8569	-19,2219	-7,3929	35,4594	85,8569
125	43	Curva parcial; eficacia alta	-4,95	1,1705	0,9999	133,669	-2,6906	2,1	0000	107,624	0	9,2558	50,3725	107,624
126	43	Curva parcial; eficacia alta	-5,05	1	1	125,112	0,673	2,1	0000	101,717	5,1764	18,9708	58,0571	101,717
127	43	Curva parcial; eficacia alta	-4,9	4,5045	0,9995	152,332	-18,9102	2,1	0000	151,123	-20,0375	-16,1406	-2,9507	151,123
128	43	Curva parcial; eficacia alta	-4,85	4,5045	0,9991	153,542	14,6735	2,1	0000	152,324	17,3412	12,5761	22,6146	152,324

Compuesto n.º	Puntuación	Descripción de curva	Ajuste Log AC50	Ajuste de pendiente	Ajuste R2	Ajuste de actividad infinita [%]	Ajuste de actividad cero [%]	Clase de ajuste de curva	Puntos excluidos	Respuesta máx. [%]	Actividad a 0,307 uM [%] **	Actividad a 1,530 uM [%] **	Actividad a 7,660 uM [%] **	Actividad a 38,30 uM [%] **
129	43	Curva parcial; eficacia alta	-4,95	4,095	0,9985	128,069	-17,8675	2,1	0000	127,052	-21,7078	-15,591	8,9584	127,052
130	43	Curva parcial; eficacia alta	-4,95	4,5045	0,9998	127,62	7,8122	2,1	0000	127,365	7,1779	9,1804	26,1033	127,365
131	43	Curva parcial; eficacia alta	-4,85	4,9549	0,9997	183,761	8,7591	2,1	0000	182,302	10,6925	7,1202	16,169	182,302
132	43	Curva parcial; eficacia alta	-4,9	4,9549	0,9996	133,42	12,8108	2,1	0000	133,154	11,1461	13,8268	23,024	133,154
133	42	Curva parcial; eficacia alta	-5	2,7202	0,9992	73,1459	-27,5656	2,1	0000	70,2432	-25,994	-28,4428	5,985	70,2432
134	42	Curva parcial; eficacia alta	-5	4,4495	0,9993	72,9186	-22,5632	2,1	0000	72,8618	-20,9617	-23,9361	-0,0686	72,8618
135	42	Curva parcial; eficacia alta	-5	4,9549	0,9997	61,8199	-29,3022	2,1	0000	62,005	-28,5367	-29,3616	11,1775	62,005
136	42	Curva parcial; eficacia parcial	-5,05	0,8	0,9997	85,8101	-3,3079	2,2	0000	65,1019	2,0231	14,5105	38,0502	65,1019
137	42	Curva parcial; eficacia alta	-5	4,9549	0,9999	61,7369	-19,2861	2,1	0000	61,7759	-19,2435	-19,3578	-1,6699	61,7759
138	42	Curva parcial; eficacia alta	-4,95	1,3437	1	107,998	-27,3652	2,1	0000	85,8466	-26,0685	-19,0518	23,5861	85,8466
139	42	Curva parcial; eficacia alta	-4,95	4,5045	0,9999	82,0264	14,712	2,1	0000	81,696	15,171	14,5765	24,988	81,696

Compuesto n.º	Puntuación	Descripción de curva	Ajuste Log AC50	Ajuste de pendiente	Ajuste R2	Ajuste de actividad infinita [%]	Ajuste de actividad cero [%]	Clase de ajuste de curva	Puntos excluidos	Respuesta máx. [%]	Actividad a 0,307 uM [%] **	Actividad a 1,530 uM [%] **	Actividad a 7,660 uM [%] **	Actividad a 38,30 uM [%] **
140	42	Curva parcial; eficacia parcial	-5	2,7868	0,9991	77,8665	-4,0391	2,2	0000	75,9628	-2,7644	-4,956	22,8114	75,9628
141	42	Curva parcial; eficacia alta	-5	4,9549	0,9998	82,7722	-17,8968	2,1	0000	82,663	-17,1706	-18,2787	2,6033	82,663
142	42	Curva parcial; eficacia alta	-5,05	2,4064	0,9988	71,1773	-18,7775	2,1	0000	68,9039	-17,1048	-18,6659	16,7527	68,9039
143	42	Curva parcial; eficacia alta	-5	4,4495	0,9999	81,2596	4,6719	2,1	0000	80,844	4,2822	4,8849	22,4204	80,844
144	42	Curva parcial; eficacia alta	-4,9	4,095	0,9995	103,816	9,7776	2,1	0000	102,992	8,5445	11,1102	20,4218	102,992
145	42	Curva parcial; eficacia parcial	-5	4,9549	0,9999	70,4611	0,4668	2,2	0000	70,5123	0,3023	0,1807	15,6647	70,5123
146	42	Curva parcial; eficacia alta	-5	4,9549	0,9999	75,4854	-20,924	2,1	0000	75,4881	-20,8468	-20,9197	0	75,4881
147	42	Curva parcial; eficacia alta	-4,95	2,0937	0,9999	91,2034	1,0531	2,1	0000	84,9194	0,4502	2,7027	29,0697	84,9194
148	42	Curva parcial; eficacia alta	-4,95	2,3531	0,9997	109,969	-28,7719	2,1	0000	102,444	-30,0492	-26,8413	12,5122	102,444
149	42	Curva parcial; eficacia parcial	-5,05	1,111	0,9999	82,4023	-1,9678	2,2	0000	68,0415	-0,1259	8,5917	37,0328	68,0415
150	42	Curva parcial; eficacia parcial	-5	4,5045	0,9999	67,4005	-0,2112	2,2	0000	67,1116	0	0,1599	15,1419	67,1116

Compuesto n.º	Puntuación	Descripción de curva	Ajuste Log AC50	Ajuste de pendiente	Ajuste R2	Ajuste de actividad infinita [%]	Ajuste de actividad cero [%]	Clase de ajuste de curva	Puntos excluidos	Respuesta máx. [%]	Actividad a 0,307 uM [%] **	Actividad a 1,530 uM [%] **	Actividad a 7,660 uM [%] **	Actividad a 38,30 uM [%] **
151	42	Curva parcial; eficacia alta	-5	3,132	0,9999	65,1432	-26,3814	2,1	0000	63,6617	-26,5586	-25,9538	2,045	63,6617
152	42	Curva parcial; eficacia parcial	-4,9	1,1341	0,9999	88,7605	-8,4801	2,2	0000	67,3709	-6,7254	0	26,2892	67,3709
153	42	Curva parcial; eficacia alta	-5,1	1,5095	0,9998	74,4536	-21,2671	2,1	0000	66,0451	-20,7719	-14,2846	26,1958	66,0451
154	42	Curva parcial; eficacia alta	-5,5	0,9	0,9999	47,5155	-46,353	2,1	0000	38,9061	-36,1249	-14,4105	17,8641	38,9061
155	42	Curva parcial; eficacia alta	-5	3,99	0,9998	60,936	-32,1225	2,1	0000	60,343	-32,0766	-31,7653	-9,1234	60,343
156	42	Curva parcial; eficacia parcial	-5	2,5334	0,9999	67,8023	-0,0336	2,2	0000	65,3359	0	0	22,9027	65,3359
157	42	Curva parcial; eficacia parcial	-5	3,6272	0,9989	68,2216	-1,9559	2,2	0000	67,4685	-0,7059	-3,266	17,7416	67,4685
158	42	Curva parcial; eficacia parcial	-5	1,9282	0,9994	70,7327	-0,5234	2,2	0000	65,8674	0,6705	0,6338	26,3415	65,8674
159	42	Curva parcial; eficacia alta	-4,95	4,095	0,9995	106,672	-2,9033	2,1	0000	105,826	-4,2541	-1,9112	17,1057	105,826
160	42	Curva parcial; eficacia alta	-4,95	4,095	0,9998	100,584	-2,4804	2,1	0000	99,7859	-2,4977	-3,3563	16,0042	99,7859
161	42	Curva parcial; eficacia alta	-5,4	1,1	0,9998	55,0498	-42,9418	2,1	0000	48,073	-37,0265	-17,738	22,4249	48,073

Compuesto n.º	Puntuación	Descripción de curva	Ajuste Log AC50	Ajuste de pendiente	Ajuste R2	Ajuste de actividad infinita [%]	Ajuste de actividad cero [%]	Clase de ajuste de curva	Puntos excluidos	Respuesta máx. [%]	Actividad a 0,307 uM [%] **	Actividad a 1,530 uM [%] **	Actividad a 7,660 uM [%] **	Actividad a 38,30 uM [%] **
162	42	Curva parcial; eficacia alta	-5,25	2,2526	1	55,2524	-31,8121	2,1	0000	54,2827	-31,8337	-27,5288	26,3243	54,2827
163	42	Curva parcial; eficacia parcial	-5	4,045	0,9999	78,2931	-0,8551	2,2	0000	78,1035	-0,8037	-0,3894	19,4261	78,1035
164	42	Curva parcial; eficacia alta	-5	4,5045	0,9998	91,825	0,8371	2,1	0000	91,6418	1,1551	0,0123	22,043	91,6418
165	42	Curva parcial; eficacia alta	-4,95	4,5045	0,9999	108,575	-20,12	2,1	0000	107,713	-20,5064	-20,4325	0	107,713
166	42	Curva parcial; eficacia alta	-4,9	1,3987	0,9998	104,163	10,3691	2,1	0000	87,6791	10,2974	15,5578	41,6567	87,6791
167	42	Curva parcial; eficacia alta	-5,15	1,7885	0,9995	48,5966	-38,2233	2,1	0000	43,999	-38,1941	-33,4689	9,5564	43,999
168	42	Curva parcial; eficacia parcial	-5,05	1,9673	0,9989	82,861	-0,7805	2,2	0000	77,8049		0	35,7996	77,8049
169	42	Curva parcial; eficacia alta	-5	4,4495	0,9987	64,8483	-19,7104	2,1	0000	64,3252	-18,1947	-21,5953	0,301	64,3252
170	42	Curva parcial; eficacia alta	-5	4,4495	0,9988	87,8075	3,4732	2,1	0000	87,6323	2,3641	5,3324	22,1704	87,6323
171	42	Curva parcial; eficacia parcial	-5	3,132	0,9999	69,5258	9,9159	2,2	0000	68,362	10,0449	10,2067	28,1342	68,362
172	42	Curva parcial; eficacia parcial	-5	2,3332	0,9987	73,8043	8	2,2	0000	71,1503	8,9457	7,2239	31,1775	71,1503

Compuesto n.º	Puntuación	Descripción de curva	Ajuste Log AC50	Ajuste de pendiente	Ajuste R ²	Ajuste de actividad infinita [%]	Ajuste de actividad cero [%]	Clase de ajuste de curva	Puntos excluidos	Respuesta máx. [%]	Actividad a 0,307 uM [%] **	Actividad a 1,530 uM [%] **	Actividad a 7,660 uM [%] **	Actividad a 38,30 uM [%] **
173	42	Curva parcial; eficacia parcial	-4,95	0,9	0,9987	93,0488	7,5952	2,2	0000	72,2674	10,3627	21,0562	42,1173	72,2674
174	42	Curva parcial; eficacia alta	-4,95	1,8579	0,9993	83,6585	-20,386	2,1	0000	74,1998	-21,7408	-16,656	13,5733	74,1998
175	42	Curva parcial; eficacia alta	-5,25	1,3443	0,9985	54,0029	-62,687	2,1	0000	48,1163	-59,8895	-45,4644	5,3909	48,1163
176	42	Curva parcial; eficacia alta	-5	4,9549	0,9985	96,131	-19,4361	2,1	0000	95,8578	-22,0943	-16,8813	5,2636	95,8578
177	42	Curva parcial; eficacia parcial	-5	4,9549	0,9998	71,5284	0,9153	2,2	0000	71,1427	1,3136	0,2953	16,2008	71,1427
178	42	Curva parcial; eficacia alta	-4,95	1,1341	0,9994	85,3274	-22,6542	2,1	0000	64,2561	-21,1531	-11,2645	18,8833	64,2561
179	42	Curva parcial; eficacia alta	-5,25	2,2526	0,9998	48,386	-35,6913	2,1	0000	46,8236	-35,3915	-32,1742	20,8832	46,8236
180	42	Curva parcial; eficacia parcial	-5	3,1925	0,9991	76,0607	-1,6238	2,2	0000	75,0675	0	-2,3977	21,2822	75,0675
181	42	Curva parcial; eficacia alta	-4,9	4,9549	1	93,0239	12,5	2,1	0000	92,8383	12,3946	12,9169	18,8847	92,8383
182	42	Curva parcial; eficacia alta	-5	2,2481	0,9998	98,2495	-0,8571	2,1	0000	93,5709	0	0	34,7191	93,5709
183	42	Curva parcial; eficacia alta	-5	4,4495	0,9997	99,728	1,0471	2,1	0000	99,5289	0	2,0346	24,4291	99,5289

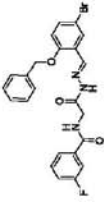
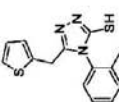
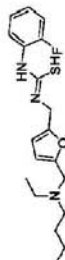
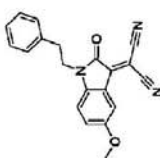
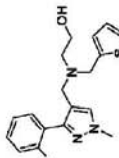
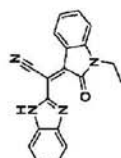
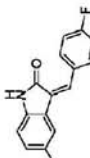
Compuesto n.º	Puntuación	Descripción de curva	Ajuste Log AC50	Ajuste de pendiente	Ajuste R2	Ajuste de actividad infinita [%]	Ajuste de actividad cero [%]	Clase de ajuste de curva	Puntos excluidos	Respuesta máx. [%]	Actividad a 0,307 uM [%] **	Actividad a 1,530 uM [%] **	Actividad a 7,660 uM [%] **	Actividad a 38,30 uM [%] **
184	42	Curva parcial; eficacia alta	-5	2,9023	0,9998	85,5304	-0,6011	2,1	0000	83,8533	0	-0,5506	26,0285	83,8533
185	42	Curva parcial; eficacia alta	-5	4,9549	0,9994	94,2492	-23,4705	2,1	0000	94,548	-21,6443	-24,0045	0	94,548
186	42	Curva parcial; eficacia alta	-5,4	0,9	0,9999	47,9827	-45,5302	2,1	0000	37,2481	-37,158	-17,69	15,0968	37,2481
187	42	Curva parcial; eficacia alta	-5,05	1,3437	0,9992	65,7373	-54,3669	2,1	0000	51,5472	-53,6324	-42,397	-1,7858	51,5472
188	42	Curva parcial; eficacia alta	-5	4,5045	0,9999	88,2262	0,195	2,1	0000	88,0501	0	0,7946	19,9555	88,0501
189	42	Curva parcial; eficacia parcial	-5,05	0,8	0,9999	84,5737	8,5392	2,2	0000	66,7349	13,1405	23,7073	43,9763	66,7349
190	42	Curva parcial; eficacia alta	-4,95	2,0937	0,9991	87,524	-28,9068	2,1	0000	79,582	-30,5111	-25,2626	6,3098	79,582
191	42	Curva parcial; eficacia alta	-4,95	4,9549	0,9998	96,2795	-19,3188	2,1	0000	96,0338	-18,0752	-19,9657	-4,197	96,0338
192	42	Curva parcial; eficacia parcial	-4,95	4,095	0,9992	76,4906	2,4789	2,2	0000	76,1007	0,8898	2,9636	15,9079	76,1007
193	42	Curva parcial; eficacia alta	-4,95	4,095	0,9997	92,2616	2,547	2,1	0000	91,5294	3,7365	1,9996	17,8759	91,5294
194	42	Curva parcial; eficacia parcial	-5,05	1,7137	0,9999	73,9084	-2,9581	2,2	0000	68,0475	-2,4257	0	30,6498	68,0475

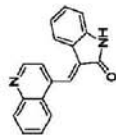
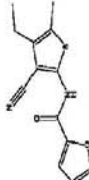
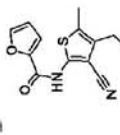
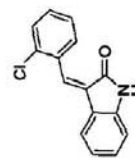
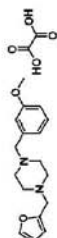
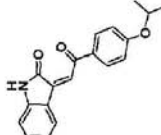
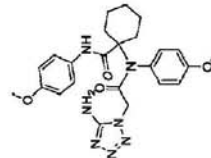
Compuesto n.º	Puntuación	Descripción de curva	Ajuste Log AC50	Ajuste de pendiente	Ajuste R2	Ajuste de actividad infinita [%]	Ajuste de actividad cero [%]	Clase de ajuste de curva	Puntos excluidos	Respuesta máx. [%]	Actividad a 0,307 uM [%] **	Actividad a 1,530 uM [%] **	Actividad a 7,660 uM [%] **	Actividad a 38,30 uM [%] **
195	42	Curva parcial; eficacia alta	-5	4,045	0,9987	89,5777	-9,8792	2,1	0000	89,3989	-7,8811	-12,0365	15,2586	89,3989
196	42	Curva parcial; eficacia parcial	-5	2,8473	0,9999	66,5821	-0,5091	2,2	0000	65,0912	0	0	20,6484	65,0912
197	42	Curva parcial; eficacia parcial	-5,05	0,9	0,9999	84,7038	1,5	2,2	0000	66,8554	5,2461	15,7031	40,796	66,8554
198	42	Curva parcial; eficacia parcial	-5	4,9549	0,9993	79,1775	1,0914	2,2	0000	79,0861	2,3908	0	17,574	79,0861
199	42	Curva parcial; eficacia parcial	-4,9	1,2876	0,9988	96,2012	0,1862	2,2	0000	78,1385	0	7,6087	32,1891	78,1385
200	42	Curva parcial; eficacia alta	-5,05	1,4781	0,9999	56,5654	-42,0662	2,1	0000	46,2423	-40,8885	-35,7652	1,5723	46,2423
201	42	Curva parcial; eficacia alta	-4,95	2,3531	0,9987	74,9126	-19,8816	2,1	0000	69,7901	-21,5136	-17,1084	8,0866	69,7901
202	42	Curva parcial; eficacia parcial	-5	1,8617	0,9999	80,5565	-3,3861	2,2	0000	74,538	-3,4095	-0,6635	28,063	74,538
203	42	Curva parcial; eficacia alta	-5,15	1,4781	0,9998	59,3901	-47,2995	2,1	0000	51,7897	-45,9905	-36,9465	8,4225	51,7897
204	42	Curva parcial; eficacia parcial	-5	3,5722	0,9999	70,7642	0,4864	2,2	0000	70,2936	0,8815	0,1572	20,0962	70,2936

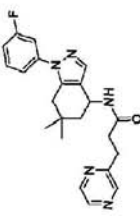
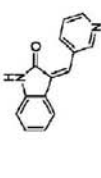
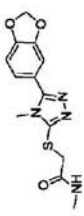
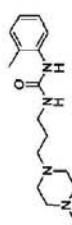
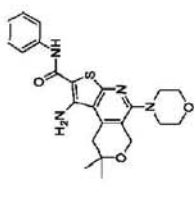
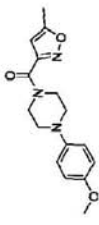
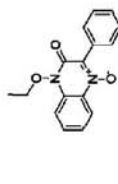
Compuesto n.º	Puntuación	Descripción de curva	Ajuste Log AC50	Ajuste de pendiente	Ajuste R2	Ajuste de actividad infinita [%]	Ajuste de actividad cero [%]	Clase de ajuste de curva	Puntos excluidos	Respuesta máx. [%]	Actividad a 0,307 uM [%] **	Actividad a 1,530 uM [%] **	Actividad a 7,660 uM [%] **	Actividad a 38,30 uM [%] **
205	42	Curva parcial; eficacia alta	-5,15	1,4781	0,9999	57,7575	-40,2978	2,1	0000	50,1627	-39,3964	-31,6886	12,0722	50,1627
206	42	Curva parcial; eficacia alta	-4,95	4,095	0,9985	91,8921	13,9528	2,1	0000	91,1628	12,1077	15,2718	28,5203	91,1628
207	42	Curva parcial; eficacia parcial	-5	2,5334	0,9998	75,4708	0,1699	2,2	0000	73,3009	0,545	0	25,4562	73,3009
208	42	Curva parcial; eficacia parcial	-5	3,1925	0,9988	74,5741	-9,1413	2,2	0000	73,4157	-7,8355	-10,7764	16,4066	73,4157
209	42	Curva parcial; eficacia alta	-4,8	4,095	0,9997	142,41	12,1779	2,1	0000	138,801	12,9601	10,613	18,5675	138,801
210	42	Curva parcial; eficacia alta	-4,9	4,9549	0,9986	113,27	11,9156	2,1	0000	113,044	13,8203	9,4299	20,2893	113,044
211	42	Curva parcial; eficacia alta	-4,95	1,1341	0,9991	109,674	-0,265	2,1	0000	87,88	0,2296	11,6146	43,0472	87,88
212	42	Curva parcial; eficacia alta	-4,85	4,5045	0,9993	128,55	9,0119	2,1	0000	127,53	11,1275	7,371	15,9241	127,53
213	42	Curva parcial; eficacia alta	-4,95	1,2876	0,9999	109,228	-1,0122	2,1	0000	90,1221	0	6,4924	41,084	90,1221
214	42	Curva parcial; eficacia alta	-4,95	2,0937	0,9997	108,196	13,9034	2,1	0000	101,307	13,239	16,0649	43,8718	101,307
215	42	Curva parcial; eficacia alta	-5	2,1211	0,9999	87,4293	13,9023	2,1	0000	83,2597	14,2367	15,1789	40,8331	83,2597

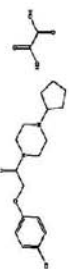
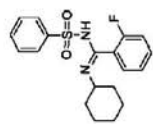
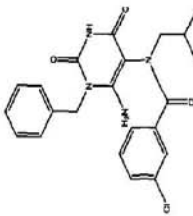
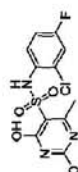
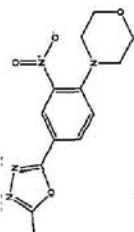
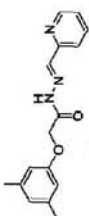
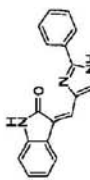
Compuesto n.º	Puntuación	Descripción de curva	Ajuste Log AC50	Ajuste de pendiente	Ajuste R2	Ajuste de actividad infinita [%]	Ajuste de actividad cero [%]	Clase de ajuste de curva	Puntos excluidos	Respuesta máx. [%]	Actividad a 0,307 uM [%] **	Actividad a 1,530 uM [%] **	Actividad a 7,660 uM [%] **	Actividad a 38,30 uM [%] **
216	42	Curva parcial; eficacia parcial	-5	0,8	0,9996	94,4089	3,67	2,2	0000	71,6749	8,2756	20,8299	43,9905	71,6749
217	42	Curva parcial; eficacia parcial	-5	3,0654	0,9995	66,1813	9,7958	2,2	0000	65,2014	10,407	9,2853	27,4661	65,2014
218	42	Curva parcial; eficacia parcial	-5	3,6272	0,9998	71,8402	13,7566	2,2	0000	71,4891	13,9594	13,1115	29,7899	71,4891
219	42	Curva parcial; eficacia parcial	-4,95	1,5936	0,9993	76,3682	-7,5793	2,2	0000	66,0085	-8,2231	-3,0469	21,4195	66,0085
220	42	Curva parcial; eficacia alta	-4,95	3,2975	0,9995	95,08	8,1688	2,1	0000	93,7673	7,1434	9,5135	27,6356	93,7673
221	41	Curva parcial; eficacia parcial	-4,95	4,095	0,9994	66,5046	7	2,2	0000	66,1162	6,3785	7,8673	16,8498	66,1162
222	41	Curva parcial; eficacia parcial	-4,9	4,095	0,9999	66,8444	9,8519	2,2	0000	66,4815	9,4439	9,7686	16,5469	66,4815

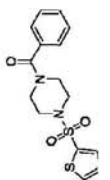
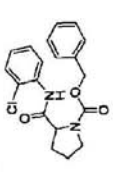
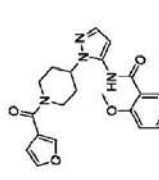
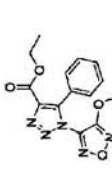
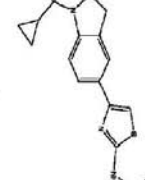
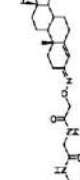
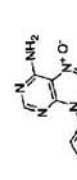
Tabla 13: Resultados de realizaciones particulares en un ensayo de $\alpha 7^{+/-}$ β -galactosidasa.

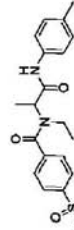
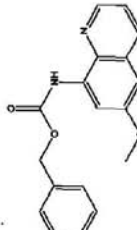
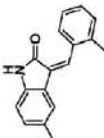
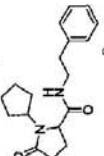
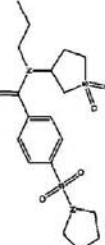
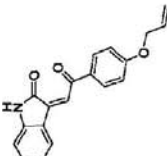
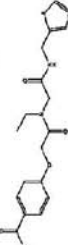
	Miotubos						Miotubos						Miotubos						Miotubos						Miotubos					
	40 uM	20 uM	10 uM	5 uM	1 uM	0,5 uM	40 uM	20 uM	10 uM	5 uM	1 uM	0,5 uM	40 uM	20 uM	10 uM	5 uM	1 uM	0,5 uM	40 uM	20 uM	10 uM	5 uM	1 uM	0,5 uM	40 uM	20 uM	10 uM	5 uM	1 uM	0,5 uM
	-0,29359	-0,31225	0,000591	0,071212	0,120068	-0,0152	0,135097	-0,13765	0,088	0,131633	0,033562	-0,00993																		
	-0,01563	-0,11816	0,089582	-0,03653	0,143592	0,057735	0,011146	0,105576	0,373206	0,136432	0,031877	0,094221																		
	-0,13314	-0,2661	0,015256	-0,01977	0,013544	0,058626	-0,11833	-0,04634	0,224019	0,012626	0,013996	0,074123																		
	-0,73405	-0,80511	-0,09235	0,04228	0,105211	0,006429	-0,39149	-0,34143	0,134272	-0,157	0,066681	0,199033																		
	-0,25864	-0,31055	0,143282	0,19487	0,093218	0,06985	-0,12084	0,034604	0,264805	-0,02798	0,191188	0,175572																		
	-0,2363	-0,28934	0,069762	0,001992	-0,06381	-0,13448	-0,24096	-0,25938	-0,12962	-0,19329	-0,15624	-0,16407																		
	-0,48225	-0,46526	-0,07782	0,090296	0,076333	0,09119	-0,75439	-0,51266	-0,25424	-0,12378	-0,03019	0,006732																		

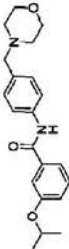
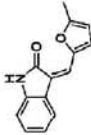
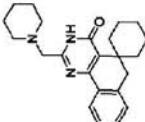
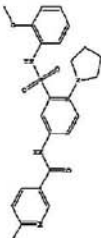
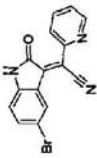
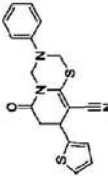
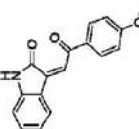
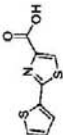
	Miotubos					Miotublastos						
	40 uM	20 uM	10 uM	5 uM	1 uM	0,5 uM	40 uM	20 uM	10 uM	5 uM	1 uM	0,5 uM
	-0,34197	-0,4266	0,411821	0,400466	0,095524	0,172476	-0,15754	-0,23372	0,17046	0,062866	0,074199	0,213207
	-0,05014	-0,19448	0,135882	0,020076	-0,00083	-0,09933	-0,12374	-0,18983	-0,02233	-0,06162	0,033033	0,019616
	-0,19824	-0,10019	-0,03138	0,649735	0,189224	0,15034	0,198076	0,152986	0,073533	0,458502	0,080717	0,082326
	-0,64093	-0,47479	-0,19573	-0,0494	0,180279	0,124844	-0,65552	-0,25353	-0,13552	-0,03271	0,219322	0,221399
	-0,23454	-0,15982	-0,05758	0,003264	0,262184	0,143442	0,215514	0,218	-0,03174	0,064915	0,135859	0,239199
	-0,92153	-0,76037	-0,30617	-0,09555	0,172088	0,138136	-0,97306	-0,79781	-0,67646	-0,37656	0,222464	0,32758
	-0,2285	-0,3633	-0,07457	0,210712	0,137762	0,05381	-0,39314	-0,27402	-0,12838	0,489673	0,143293	0,239091

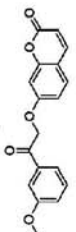
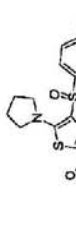
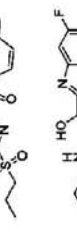
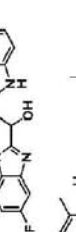
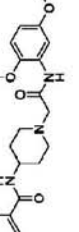
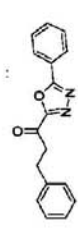
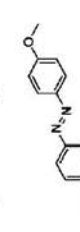
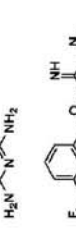
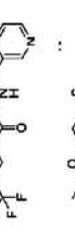
	Miotubos					Mioblastos						
	40 uM	20 uM	10 uM	5 uM	1 uM	0,5 uM	40 uM	20 uM	10 uM	5 uM	1 uM	0,5 uM
	-0,33888	-0,47086	-0,05869	-0,07294	-0,08157	0,151	-0,56078	-0,3276	-0,0702	-0,06784	0,038475	0,11521
	-0,24428	-0,22569	0,095108	-0,03061	0,183361	0,258605	-0,09429	0,024111	-0,03841	-0,01619	0,110062	0,209554
	-0,37051	-0,24637	0,085559	0,146743	0,185925	-0,03985	-0,75277	-0,53309	-0,235	-0,10771	0,162123	0,259
	-0,27634	-0,15988	0,075267	0,048683	-0,11773	0,088184	-0,01341	-0,04001	0,038455	0,032026	0,041953	0,15829
	-0,02803	0,014943	-0,00108	-0,02688	0,046048	0,092701	0,188681	0,094472	-0,04766	0,015444	0,069116	0,062236
	-0,16397	0,0827	-0,36966	-0,34528	0,120102	0,266095	-0,35363	-0,43224	-0,7131	-0,39614	0,291572	0,2085
	-0,06707	-0,09449	0,01619	0,416848	0,073286	0,121796	0,073674	0,101056	0,01243	0,079658	0,157036	0,061181
	-0,15716	-0,0871	0,005171	0,251369	0,279442	0,299517	0,083597	0,111292	-0,07816	0,843176	0,286217	0,281098

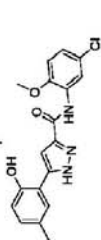
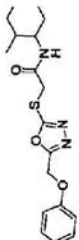
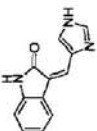
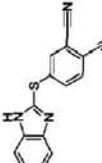
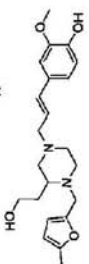
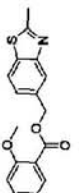
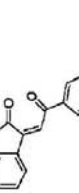
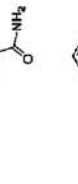
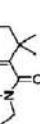
	Miotubos					Miotubos					Miotubos					Miotubos				
	40 uM	20 uM	10 uM	5 uM	1 uM	0,5 uM	40 uM	20 uM	10 uM	5 uM	1 uM	0,5 uM	40 uM	20 uM	10 uM	5 uM	1 uM	0,5 uM		
	-0,27114	-0,18133	-0,04013	-0,07324	0,060347	0,109646	0,074611	0,053868	-0,00558	0,009615	0,283453	0,118232								
	-0,0349	-0,0234	0,035774	0,00127	0,078993	0,11132	0,018465	0,046507	0,042902	0,032767	0,18767	0,023812								
	-0,10004	-0,07223	-0,08652	-0,13541	0,166782	0,264735	-0,28127	-0,25903	-0,22238	-0,06804	0,206728	0,142572								
	-0,25453	-0,13518	0,071763	-0,02107	0,267231	0,198007	-0,2221	-0,10276	-0,05318	0,012391	0,233656	0,116884								
	-0,15172	-0,05815	0,095093	0,068865	0,050449	0,234537	-0,01244	0,021361	-0,00196	0,0782	0,155732	0,039449								
	-0,18457	0,048471	-0,12383	-0,09085	0,159592	0,072803	-0,08865	-0,12747	-0,06761	-0,05162	-0,06237	-0,06474								
	0,02169	0,010905	-0,09985	0,054741	0,139347	0,023823	-0,17575	0,847681	-0,00591	0,072202	0,049692	0,025254								
	-0,06801	-0,03697	-0,07868	0,094888	0,164296	0,056524	0,080917	0,064236	0,171922	0,22657	0,098435	0,056464								

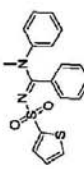
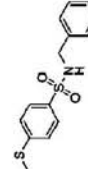
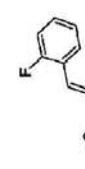
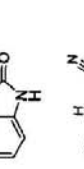
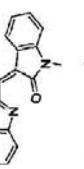
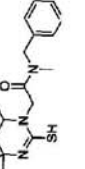
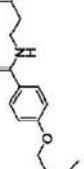
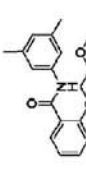
	Miotubos					Miotublastos						
	40 uM	20 uM	10 uM	5 uM	1 uM	0,5 uM	40 uM	20 uM	10 uM	5 uM	1 uM	0,5 uM
	-0,06305	-0,01414	-0,06595	0,072041	0,049724	0,088204	0,090833	0,054743	-0,01279	0,185637	0,150725	0,051475
	-0,26942	-0,19324	-0,05774	-0,00214	-0,07012	-0,04746	0,009972	0,001292	0,161378	0,150441	0,15833	0,003587
	-0,04958	-0,08844	0,051942	0,069463	-0,07814	0,013415	-0,05323	0,014118	0,02292	0,058138	-0,04841	-0,09644
	-0,03173	0,0782	0,035783	0,136374	0,076122	0,054898	-0,10812	0,003125	-0,08302	0,074837	0,107025	0,015841
	-0,51892	-0,13487	0,06011	0,068638	0,161122	0,168422	-0,21349	-0,13665	-0,01717	0,111136	0,282699	0,12283
	0,072995	0,13419	0,248364	0,382213	0,254633	0,108633	-0,07201	-0,07918	0,024274	0,054882	0,090007	-0,02145
	0,319692	0,414904	0,439813	0,265254	0,3062	0,160963	0,65393	0,820614	0,77787	0,644496	0,198681	0,233511

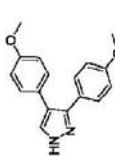
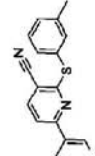
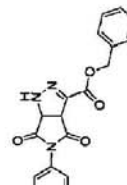
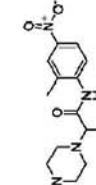
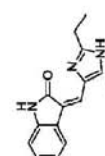
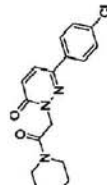
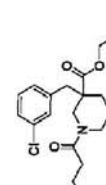
	Miotubos					Mioblastos						
	40 uM	20 uM	10 uM	5 uM	1 uM	0,5 uM	40 uM	20 uM	10 uM	5 uM	1 uM	0,5 uM
	0,029116	-0,22374	0,057761	-0,0943	-0,2399	-0,15198	-0,28667	-0,07832	0,244423	-0,02565	-0,13489	-0,05004
	-0,2383	-0,19506	-0,05054	-0,10984	0,032674	0,017637	-0,16863	-0,06526	0,234694	0,019974	-0,08284	0,015598
	-0,62827	-0,40931	0,024598	-0,04071	-0,0839	-0,01581	-0,67504	-0,35187	0,080153	-0,07445	-0,09662	0,050884
	-0,11228	-0,16347	0,120638	0,086879	-0,13507	0,054289	0,028632	0,143322	0,24505	0,003015	-0,1461	-0,10176
	-0,06466	-0,08104	0,153672	-0,01555	-0,17279	-0,10441	-0,0646	0,072591	0,197804	-0,06143	-0,17216	-0,14313
	-0,28269	-0,28352	0,051453	-0,09703	-0,0826	-0,02111	-0,76058	-0,21212	-0,29913	-0,25702	-0,15356	-0,1092
	-0,02391	-0,22177	0,295238	0,097632	-0,07237	0,068719	-0,02246	-0,05432	0,25085	-0,03005	-0,05578	-0,04485

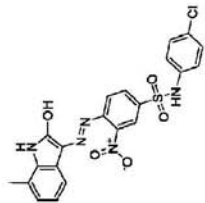
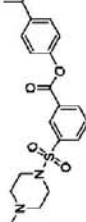
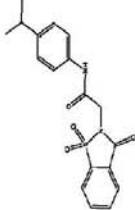
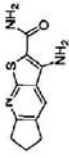
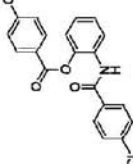
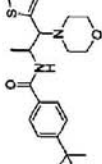
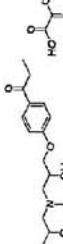
	Miotubos					Miotubos					Miotubos				
	40 uM	20 uM	10 uM	5 uM	1 uM	0,5 uM	40 uM	20 uM	10 uM	5 uM	1 uM	0,5 uM	40 uM	20 uM	10 uM
	-0,11588	-0,23567	0,19467	0,174141	-0,13979	-0,02164	-0,0962	0,788591	0,209246	0,016025	-0,04183	-0,0458			
	-0,33597	-0,23693	-0,06876	-0,10432	-0,02249	0,096556	-0,69953	-0,21964	-0,18242	-0,08809	0,015373	0,06962			
	-0,18882	-0,09507	-0,0441	-0,08739	0,126363	0,108741	-0,14646	0,106813	-0,14788	-0,01947	-0,01272	0,037312			
	-0,14917	-0,07572	0,235185	0,060902	0,224281	0,14183	-0,23114	-0,18165	0,084896	0,067865	0,112652	0,125743			
	-0,29308	-0,2624	-0,15279	-0,1525	0,032141	0,265081	-0,66375	-0,54784	-0,46893	-0,29232	0,000395	0,202109			
	-0,37831	-0,25781	-0,03259	-0,0988	0,115844	0,090822	-0,08344	0,112082	-0,05714	-0,07651	-0,07703	-0,02125			
	-0,51241	-0,31216	-0,25602	-0,04505	0,068215	0,120763	-0,85559	-0,70297	-0,68594	-0,51458	-0,10938	0,002308			
	-0,10069	-0,13664	-0,02819	0,245116	0,283689	0,270319	-0,04959	0,102175	-0,08869	0,811881	-0,01442	0,028703			

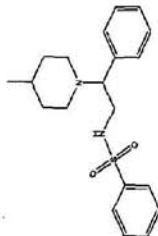
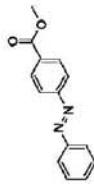
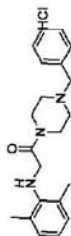
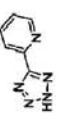
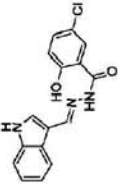
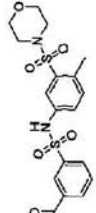
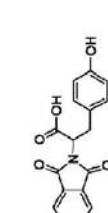
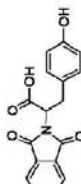
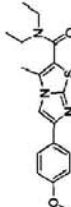
	Miotubos					Miotubos					Miotubos							
	40 uM	20 uM	10 uM	5 uM	1 uM	0,5 uM	40 uM	20 uM	10 uM	5 uM	1 uM	0,5 uM	40 uM	20 uM	10 uM	5 uM	1 uM	0,5 uM
	-0,31266	-0,33246	0,039967	0,076685	0,231741	0,306852	-0,04457	0,004164	0,028129	-0,01266	0,060525	0,092815						
	-0,33208	-0,23448	-0,0108	-0,01197	0,059919	0,010207	-0,87802	-0,82207	-0,51959	-0,21018	0,018467	0,064634						
	-0,08066	-0,09026	0,013186	0,208134	0,103185	0,066696	-0,10483	0,001076	-0,10551	-0,08597	0,214522	0,080931						
	-0,08927	-0,15794	-0,11534	-0,09583	0,045844	0,003237	0,047848	0,068234	-0,0931	0,048546	0,069746	0,013203						
	0,055247	-0,11249	-0,14177	-0,09921	0,1296	0,117044	-0,06265	-0,02713	-0,04687	0,034852	0,104522	0,091699						
	-0,03271	-0,12236	-0,06379	-0,00041	0,169889	0,156067	-0,04372	0,040596	0,011511	0,069762	0,285804	0,218264						
	-0,15412	-0,18578	-0,16756	-0,08801	0,076637	0,075422	0,134561	0,074719	-0,02595	-0,00636	0,02871	-0,05513						
	-0,21901	-0,13446	-0,04332	-0,02718	0,001963	-0,00103	0,133573	0,17252	-0,03134	0,043672	0,05388	-0,06751						
	-0,26816	-0,19957	-0,12515	-0,10684	0,267504	0,186237	-0,58206	-0,22346	-0,20434	-0,04768	0,034616	-0,00404						
	-0,36895	-0,26036	-0,08357	-0,05597	0,163978	0,15943	-0,21801	-0,14707	-0,11737	-0,05885	0,025946	0,04963						

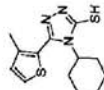
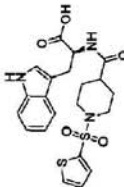
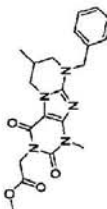
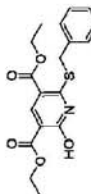
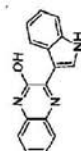
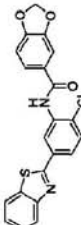
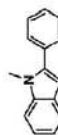
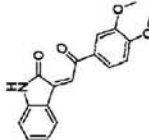
	Miotubos					Mioloblastos						
	40 uM	20 uM	10 uM	5 uM	1 uM	0,5 uM	40 uM	20 uM	10 uM	5 uM	1 uM	0,5 uM
	-0,22322	-0,11681	-0,1274	-0,08884	0,040407	0,00543	-0,06105	-0,08756	-0,18044	-0,07708	0,114815	0,01879
	-0,24855	-0,01998	-0,17763	-0,09861	0,077578	0,090874	-0,41325	-0,17872	-0,1014	0,135711	0,053475	0,327884
	0,118924	0,191591	0,110752	0,297473	0,048007	-0,09659	-0,42243	-0,09846	0,028985	0,147716	0,094217	0,375725
	-0,11452	-0,00606	-0,06084	0,011539	0,121889	0,096474	-0,1111	0,003655	0,119875	0,24866	0,079254	0,309504
	-0,17373	-0,0413	-0,0808	-0,00258	0,102667	-0,04781	-0,19812	-0,15268	-0,05819	0,142705	0,152855	0,42821
	-0,25985	-0,15691	-0,1801	-0,02539	0,082067	-0,05035	0,283836	0,107959	-0,11677	0,17276	-0,08687	0,159601
	-0,11144	-0,02544	-0,11337	0,053417	0,065341	-0,04468	0,01583	0,118433	0,00833	0,132927	-0,07182	0,190953
	-0,68216	-0,25532	-0,13025	0,085791	0,062267	0,041163	-0,97407	-0,81528	-0,64702	-0,19588	-0,06344	0,211033
	-0,42102	-0,32897	-0,05719	-0,04079	0,086022	0,093541	-0,42066	-0,20508	0,023769	0,020343	0,015899	0,214054

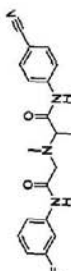
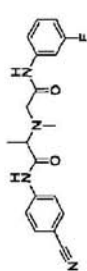
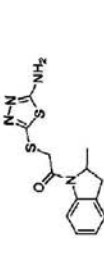
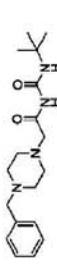
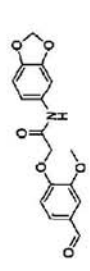
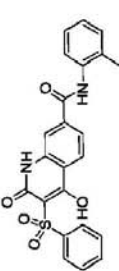
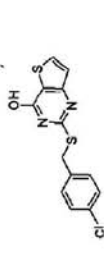
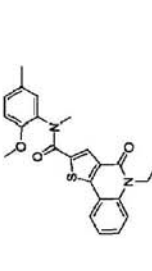
	Miotubos					Miotubos					Miotubos					Miotubos				
	40 uM	20 uM	10 uM	5 uM	1 uM	0.5 uM	40 uM	20 uM	10 uM	5 uM	1 uM	0.5 uM	40 uM	20 uM	10 uM	5 uM	1 uM	0.5 uM		
	-0,20899	0,102212	-0,02849	0,015311	0,180948	-0,07971	-0,22626	-0,0583	-0,01934	-0,05696	-0,03677	0,236116								
	-0,07044	-0,17348	0,173757	0,020072	-0,2515	-0,15654	-0,19921	0,014064	0,625155	0,066573	-0,07696	-0,11741								
	-0,42259	-0,33806	0,026465	-0,10894	-0,04077	-0,06236	-0,74437	-0,41839	0,100401	0,009111	-0,05193	-0,0677								
	-0,26988	-0,21113	0,125746	-0,15714	-0,02413	-0,07617	-0,4989	-0,45598	0,046517	-0,26668	-0,19605	-0,19721								
	0,059398	-0,02703	0,214368	-0,03109	-0,02121	0,024638	0,020685	0,033365	0,244032	0,116328	0,04937	-0,00967								
	-0,15824	-0,24433	0,227852	-0,04323	0,115277	0,080266	-0,32257	-0,12703	0,169066	-0,01736	-0,15525	-0,15234								
	-0,2601	-0,22831	0,120281	-0,10858	0,093309	-0,12665	-0,10035	-0,09845	0,248169	0,043588	-0,1236	-0,06029								
	-0,26567	-0,33853	0,326514	-0,11652	-0,03106	-0,05012	-0,206	-0,51731	0,132098	-0,46216	-0,07551	-0,11729								

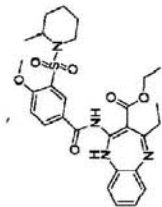
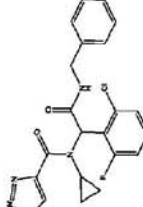
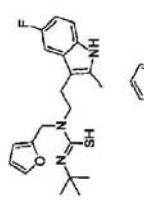
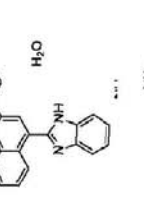
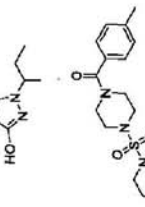
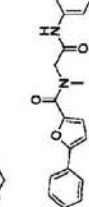
	Miotubos					Miotubos					Miotubos							
	40 uM	20 uM	10 uM	5 uM	1 uM	0,5 uM	40 uM	20 uM	10 uM	5 uM	1 uM	0,5 uM	40 uM	20 uM	10 uM	5 uM	1 uM	0,5 uM
	-0,25176	0,038027	0,858522	0,388847	0,188277	-0,01143	-0,31799	0,03268	0,700648	0,274722	-0,10511	-0,13111						
	-0,28033	-0,32057	0,232238	0,024718	-0,18128	-0,06701	-0,11458	-0,08803	0,169573	0,422768	-0,21245	-0,22428						
	-0,28478	-0,21956	-0,28569	-0,24606	-0,16902	-0,04347	-0,46725	-0,0797	0,488593	-0,11626	-0,07	0,037033						
	-0,01262	0,00778	-0,23324	-0,16801	-0,0238	-0,03749	-0,03893	0,135863	-0,01836	-0,09981	-0,02931	0,05483						
	-0,37289	-0,29705	-0,11541	-0,10416	0,106979	0,077404	-0,27397	-0,0419	-0,03065	-0,01841	0,058196	0,088054						
	-0,15765	-0,0001	-0,09062	-0,08702	0,258223	0,29017	-0,20381	0,192525	0,156466	0,080356	0,077815	0,273652						
	-0,22131	-0,08792	-0,17823	-0,15019	0,162681	0,180298	-0,03479	0,082644	-0,05691	-0,06002	-0,09205	0,072971						
	-0,42418	-0,18142	-0,211	-0,31742	0,027319	-0,05788	-0,22617	-0,06029	-0,02503	-0,04484	-0,00471	0,089319						

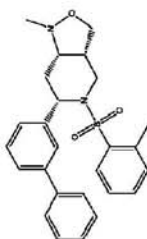
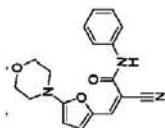
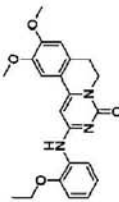
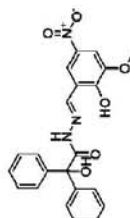
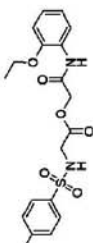
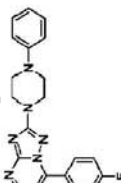
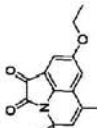
	Miotubos					Mioblastos						
	40 uM	20 uM	10 uM	5 uM	1 uM	0,5 uM	40 uM	20 uM	10 uM	5 uM	1 uM	0,5 uM
	-0,27272	-0,20468	0,029944	-0,02922	-0,05535	-0,03979	-0,3042	-0,40387	-0,30434	-0,22009	-0,05717	-0,02621
	-0,22456	-0,18626	0,305427	-0,24734	0,016383	-0,02436	-0,08446	0,037338	-0,02381	0,374119	-0,10528	-0,02855
	-0,1392	-0,13534	-0,24914	0,029543	-0,0433	-0,18148	-0,09806	-0,03658	-0,05458	0,367031	-0,17043	-0,12969
	0,084957	0,079978	0,38134	-0,15279	-0,13073	-0,10986	0,492521	0,316872	0,075794	0,024288	0,045591	0,003482
	-0,38412	-0,14949	-0,10558	-0,09525	0,028574	-0,03464	-0,37649	0,632329	-0,18793	-0,04769	0,014928	0,031043
	-0,13855	-0,14399	0,128721	0,065513	0,076351	0,086117	-0,13818	-0,11311	-0,02239	0,074776	0,180163	0,089312
	0,146091	0,083323	-0,1187	-0,09666	0,032011	0,081489	0,022055	0,035397	-0,13319	-0,02345	0,088315	0,221953

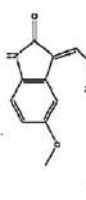
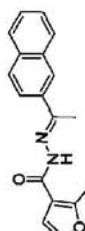
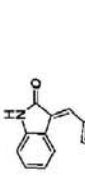
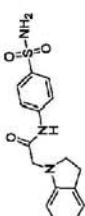
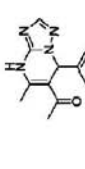
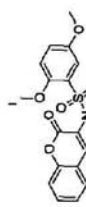
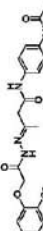
	Miotubos					Miotubos					Miotubos							
	40 uM	20 uM	10 uM	5 uM	1 uM	0,5 uM	40 uM	20 uM	10 uM	5 uM	1 uM	0,5 uM	40 uM	20 uM	10 uM	5 uM	1 uM	0,5 uM
	-0,14295	-0,12962	-0,11759	-0,12009	0,194638	0,130723	-0,38218	-0,29101	-0,11413	-0,02531	-0,05932	0,052293						
	-0,23567	-0,18609	-0,20932	-0,14622	0,19784	-0,11104	-0,23605	-0,12373	-0,12173	-0,07402	0,170025	0,104699						
	0,0135	-0,04645	0,031867	-0,12019	0,04866	0,028511	0,120114	0,145443	-0,12335	-0,08151	0,044627	0,060004						
	-0,12022	-0,12833	-0,1125	-0,23369	0,03033	0,034191	-0,00588	0,025087	-0,02349	-0,00182	-0,07538	-0,05982						
	0,046349	0,031565	-0,07161	-0,024	-0,03177	-0,05084	-0,02456	0,613352	-0,06661	0,475794	-0,16097	-0,11376						
	-0,25868	0,01214	-0,13637	0,244112	-0,09286	-0,05672	-0,0655	-0,06378	-0,05174	0,223537	-0,23737	-0,11737						
	0,048145	0,272817	-0,08232	0,630831	-0,13844	-0,1271	-0,03502	-0,00959	0,075732	0,792787	-0,03737	-0,05053						
	-0,21623	0,032285	0,213771	0,05233	0,092351	0,057181	-0,15932	-0,1004	0,190709	0,37466	-0,00253	0,020993						
	0,067328	0,226559	-0,09211	0,29265	0,158809	0,0905	0,007087	0,035479	-0,04895	0,159095	0,20071	0,148576						
	-0,13567	-0,01472	-0,03387	0,11985	0,05066	0,08584	-0,60889	-0,43691	-0,2175	-0,06604	-0,01981	-0,00349						

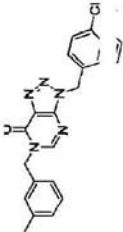
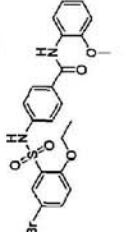
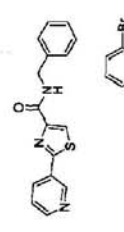
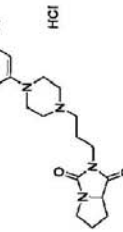
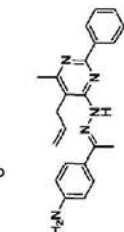
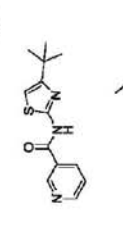
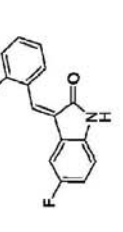
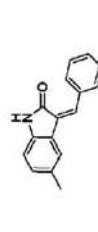
	Miotubos					Miotublastos						
	40 uM	20 uM	10 uM	5 uM	1 uM	0,5 uM	40 uM	20 uM	10 uM	5 uM	1 uM	0,5 uM
	-0,17798	0,127215	-0,12308	0,156744	0,097585	0,222053	-0,10343	-0,15378	-0,06828	0,060007	0,002953	0,007736
	-0,09282	0,011484	-0,09429	0,035935	0,03833	0,083936	-0,04251	-0,02534	-0,09397	-0,11937	-0,01966	-0,07999
	-0,09631	0,017419	-0,23012	-0,13721	0,048553	0,05467	-0,38263	-0,27247	-0,17555	-0,02637	-0,26056	-0,17598
	-0,36998	-0,14699	-0,09676	0,214356	-0,06589	-0,05564	-0,16941	-0,17397	-0,13737	0,001928	-0,21997	-0,15185
	-0,26129	-0,41316	0,050639	-0,08742	-0,22041	-0,06072	-0,67155	-0,49001	-0,17811	-0,14266	-0,24382	-0,15573
	-0,39406	-0,32943	0,334811	0,050891	-0,09877	0,010128	-0,44108	-0,16794	0,130143	0,025731	-0,14436	-0,04702
	-0,15121	-0,24954	0,262262	0,036462	-0,15158	-0,19457	-0,40261	-0,26611	-0,02616	-0,05693	-0,0996	0,023492
	-0,184	-0,30618	0,26304	0,028289	-0,07984	-0,03323	-0,47476	-0,335	0,154507	0,124102	-0,02919	0,075448

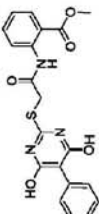
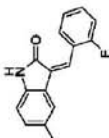
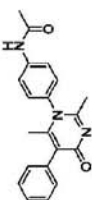
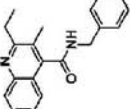
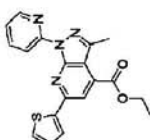
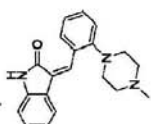
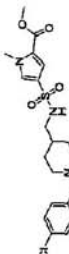
	Miotubos					Miotubos					Miotubos					Miotubos				
	40 uM	20 uM	10 uM	5 uM	1 uM	0,5 uM	40 uM	20 uM	10 uM	5 uM	1 uM	0,5 uM	40 uM	20 uM	10 uM	5 uM	1 uM	0,5 uM		
	0,208544	-0,13802	0,299236	-0,13446	-0,03964	0,030752	-0,76529	-0,82778	-0,50782	-0,42068	-0,15434	-0,05058								
	0,231706	-0,16632	0,482484	0,152623	-0,1638	-0,07067	-0,17205	-0,01497	0,124156	0,016836	-0,06275	0,013016								
	0,239851	-0,16031	0,372282	-0,01338	-0,11882	-0,03474	-0,07326	-0,02505	0,115487	0,003792	-0,02327	0,105803								
	0,078276	-0,21651	0,440789	0,046581	-0,04272	0,003071	-0,05859	-0,02695	0,172476	-0,04648	-0,06967	0,123311								
	0,003215	-0,28859	0,451101	0,199815	-0,16331	-0,11554	-0,11564	-0,06607	0,095363	0,439771	-0,17363	0,041049								
	-0,14278	-0,07909	0,01498	-0,09733	-0,07688	-0,06746	-0,16114	-0,0939	-0,03481	0,008423	-0,14272	-0,01711								
	-0,1688	-0,03447	0,055323	-0,14544	-0,01338	0,031021	-0,13903	-0,15525	-0,03652	-0,02435	0,02077	0,076672								
	-0,80472	-0,31004	-0,10014	-0,19646	-0,01854	-0,12741	-0,39231	-0,39598	-0,2656	-0,22733	-0,07654	0,063842								

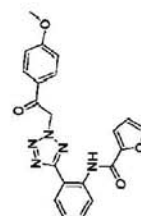
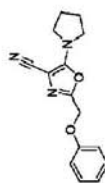
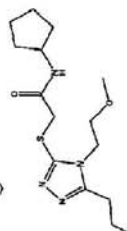
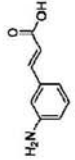
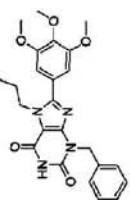
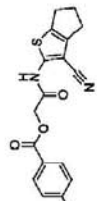
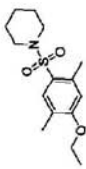
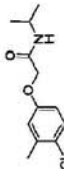
	Miotubos					Mioblastos						
	40 uM	20 uM	10 uM	5 uM	1 uM	0,5 uM	40 uM	20 uM	10 uM	5 uM	1 uM	0,5 uM
	-0,19437	-0,10511	-0,18533	-0,24823	0,051262	-0,08852	-0,65557	-0,49133	-0,01618	-0,06112	0,007377	0,119404
	-0,25938	-0,18203	-0,07084	-0,21066	-0,02073	0,22256	-0,43164	0,433277	-0,11882	-0,06939	-0,04686	0,050891
	-0,807	-0,54297	-0,06955	-0,18512	-0,17031	-0,02866	-0,28005	-0,2055	-0,1049	-0,08261	0,002443	0,166486
	-0,50848	-0,31844	-0,06437	-0,27222	-0,05419	-0,06598	-0,17515	0,087039	-0,0409	-0,00848	0,067902	0,211328
	-0,14404	-0,16313	-0,10163	-0,10631	-0,05991	0,135113	0,068022	0,138879	-0,09102	-0,07378	0,087503	0,261792
	0,117864	-0,22087	0,110761	0,007084	-0,16903	-0,01141	-0,16722	-0,07784	-0,06877	0,398536	-0,02563	0,108634
	-0,54016	-0,36931	-0,16817	-0,09532	-0,0743	-0,06415	-0,25891	0,680714	-0,10897	-0,04166	-0,00739	-0,0624

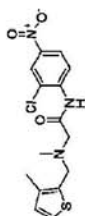
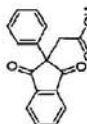
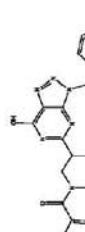
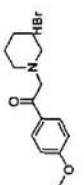
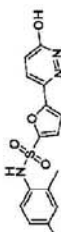
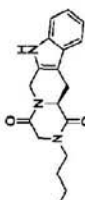
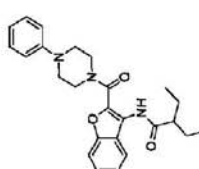
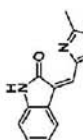
	Miotubos						Miotublastos					
	40 uM	20 uM	10 uM	5 uM	1 uM	0,5 uM	40 uM	20 uM	10 uM	5 uM	1 uM	0,5 uM
	-0,58921	-0,33057	-0,24176	-0,20121	0,031738	0,012035	-0,29339	-0,24189	0,089865	0,044516	0,06141	0,06241
	-0,03236	0,007978	-0,06524	-0,13777	0,105794	-0,01316	0,037476	0,070056	0,05082	0,131647	0,170683	0,06835
	-0,1921	-0,19378	-0,35848	-0,25502	0,129504	0,069213	-0,79542	-0,79747	-0,38589	-0,23595	0,002645	-0,02172
	-0,31324	-0,26222	-0,44339	-0,42239	-0,01127	0,111865	-0,46616	-0,30837	-0,20535	-0,10195	0,009306	-0,03557
	-0,07634	-0,1393	-0,24829	-0,25468	0,016504	-0,09293	-0,12946	-0,16661	-0,06749	-0,02764	0,050825	0,032328
	0,175649	-0,14293	0,303709	0,084449	0,198894	0,161688	0,026753	0,025944	0,122911	0,16412	0,222536	0,159421
	-0,37053	-0,30668	-0,28824	-0,2641	0,054979	0,133901	-0,82567	-0,82768	-0,43631	-0,19335	0,15918	0,170284

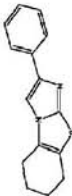
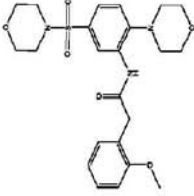
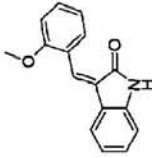
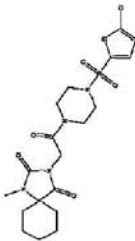
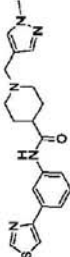
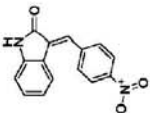
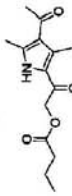
	Miotubos					Miotublastos						
	40 uM	20 uM	10 uM	5 uM	1 uM	0,5 uM	40 uM	20 uM	10 uM	5 uM	1 uM	0,5 uM
	-0,61611	-0,54331	-0,50779	-0,52012	-0,23505	-0,14067	-0,95114	-0,94412	-0,81115	-0,82504	-0,44546	-0,21959
	-0,28069	-0,12305	-0,05957	0,251367	-0,12469	-0,05394	-0,62751	-0,36487	-0,15749	0,272197	-0,09115	-0,15644
	-0,28885	-0,14442	-0,05189	0,199586	0,060071	0,070496	-0,11165	0,052667	0,078208	0,272065	0,154978	-0,12007
	-0,06764	-0,05843	-0,16665	0,147588	-0,07498	-0,03601	-0,11953	-0,1257	0,002758	0,306791	-0,06684	-0,20068
	-0,08699	-0,17626	-0,15503	0,152008	-0,01856	0,060121	-0,24698	-0,15335	-0,01305	0,280534	0,003197	-0,08387
	-0,20634	-0,05892	-0,26379	0,044863	-0,0336	0,012695	-0,27161	-0,20826	-0,031	0,295491	-0,12124	-0,21274
	-0,29757	-0,11275	-0,31244	-0,25074	-0,12352	-0,08286	-0,44485	-0,30888	-0,07468	0,038724	-0,07096	-0,23032

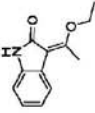
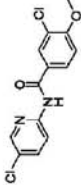
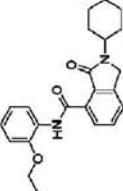
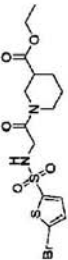
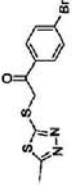
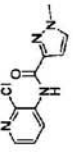
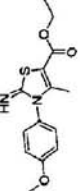
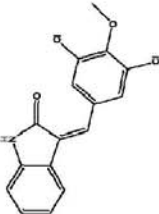
	Miotubos					Miotubos					Miotubos					Miotubos				
	40 uM	20 uM	10 uM	5 uM	1 uM	0,5 uM	40 uM	20 uM	10 uM	5 uM	1 uM	0,5 uM	40 uM	20 uM	10 uM	5 uM	1 uM	0,5 uM		
	-0,17747	-0,17067	-0,31069	-0,09823	-0,01328	0,049078	-0,3491	-0,21671	-0,06567	0,170298	0,035372	-0,04558								
	-0,24068	-0,24192	-0,12288	-0,02123	0,024993	0,109064	-0,05546	-0,08958	-0,03674	0,129874	0,068852	-0,08436								
	-0,10731	0,059746	0,169313	0,139503	-0,16139	-0,05273	0,116571	0,242268	0,125519	0,224732	-0,04939	-0,1908								
	0,147617	-0,1243	0,076768	-0,11318	-0,07437	-0,10104	0,194099	0,101568	0,050277	0,049819	0,055504	0,076667								
	0,102061	-0,18227	0,052838	-0,20674	-0,05977	-0,04135	-0,02989	-0,05956	0,083398	0,042438	-0,05498	-0,00814								
	-0,14399	-0,27981	0,127648	0,014718	-0,04907	-0,10179	-0,33783	-0,2863	0,066634	0,091249	0,181302	0,248248								
	0,009496	-0,12025	0,134491	-0,02208	-0,01895	0,008769	-0,13522	-0,10895	0,048377	0,05318	0,197922	0,256171								
	-0,41493	-0,41098	0,151031	-0,09703	-0,09775	-0,15406	-0,7245	-0,48402	0,073235	0,035764	0,023039	0,077171								

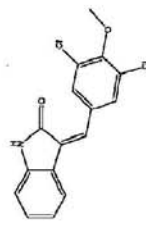
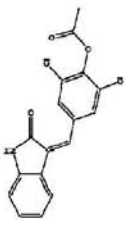
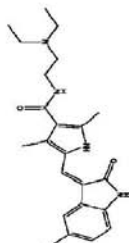
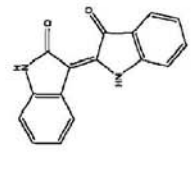
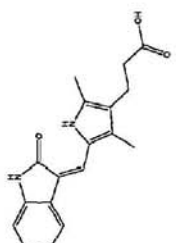
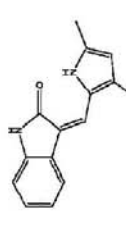
	Miotubos					Mioblastos						
	40 uM	20 uM	10 uM	5 uM	1 uM	0,5 uM	40 uM	20 uM	10 uM	5 uM	1 uM	0,5 uM
	0,036114	-0,1578	0,110443	-0,19931	-0,1068	-0,05289	0,088375	0,071297	0,114077	0,066133	0,018295	0,065481
	-0,37223	-0,36256	0,105686	-0,20886	-0,08264	-0,02905	-0,35325	-0,16952	-0,06595	-0,04422	0,027822	-0,02616
	-0,0502	-0,3617	-0,16795	-0,24429	-0,17637	-0,16258	-0,73838	-0,48286	-0,19484	-0,18426	-0,004	0,062636
	0,143636	-0,1092	0,117312	0,438014	-0,16267	-0,0989	0,107427	0,046604	-0,08672	0,358137	0,10445	0,092326
	-0,27922	-0,27925	-0,15162	-0,13289	-0,12861	-0,07388	-0,51981	-0,30724	-0,20684	-0,1204	0,134217	0,09738
	-0,07473	-0,12475	-0,16204	-0,163	0,020952	0,015347	-0,38236	-0,12559	-0,09387	-0,08497	0,045054	0,178822
	-0,07382	-0,09607	-0,08097	-0,09401	-0,05118	-0,00414	0,061797	0,124656	-0,03865	-0,03678	0,186132	0,281465

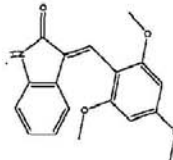
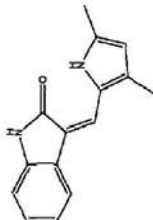
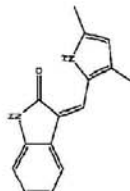
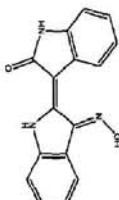
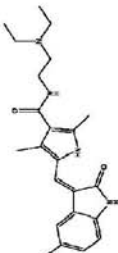
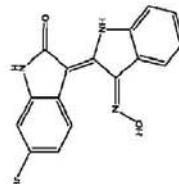
	Miotubos					Mioblastos						
	40 uM	20 uM	10 uM	5 uM	1 uM	0,5 uM	40 uM	20 uM	10 uM	5 uM	1 uM	0,5 uM
	-0,81956	-0,51961	-0,31472	-0,15017	0,121456	0,108646	-0,77623	-0,60158	-0,3483	-0,26663	0,195791	0,405419
	-0,89481	-0,57808	-0,28915	-0,38973	-0,24233	-0,14468	-0,34188	-0,09766	-0,17441	-0,13432	0,082496	0,188977
	-0,4694	-0,20236	0,453591	-0,30877	0,017633	-0,09246	-0,41302	-0,19978	-0,10704	-0,08939	0,075721	0,162224
	-0,21559	-0,10854	-0,12921	-0,28226	-0,01629	0,046633	-0,27686	-0,08666	0,247787	-0,05605	0,056465	0,136085
	-0,28555	-0,20885	-0,33998	-0,48398	-0,13132	-0,09222	-0,45861	-0,03424	0,180663	-0,14881	0,192984	0,221039
	-0,05938	-0,05439	-0,19977	0,458591	-0,03363	-0,03535	0,225677	0,313656	-0,02658	0,300119	0,100519	0,205496
	-0,03791	0,013527	-0,12823	-0,14146	-0,08287	-0,16031	0,240422	0,187406	-0,02723	0,020319	0,241791	0,113698
	-0,2531	-0,25133	-0,41956	-0,38682	-0,04637	-0,02692	-0,69145	-0,57753	-0,37416	-0,21279	0,019636	-0,00101

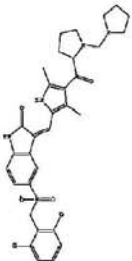
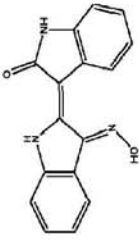
	Miotubos					Miotubos					Miotubos				
	40 uM	20 uM	10 uM	5 uM	1 uM	0,5 uM	40 uM	20 uM	10 uM	5 uM	1 uM	0,5 uM			
	-0,20525	-0,14382	-0,26947	-0,25815	-0,06852	-0,05036	-0,0403	-0,01304	-0,09863	-0,03377	0,351326	0,233008			
	-0,43887	-0,33039	-0,37631	-0,23673	0,058231	-0,08689	-0,24089	-0,17085	-0,16441	-0,03545	0,351744	0,249589			
	-0,25508	-0,22495	-0,30506	-0,2961	-0,16141	-0,17671	0,064016	-0,00332	-0,00668	-0,02152	0,178442	0,095186			
	-0,61974	-0,38561	-0,08176	-0,10732	0,025184	-0,051	-0,11174	0,104536	0,023406	0,108521	0,192868	0,139605			
	-0,15386	-0,09047	-0,38895	-0,30079	0,003075	-0,04997	0,267411	0,238943	-0,06144	-0,00204	0,111411	0,091969			
	-0,22717	-0,2121	-0,48988	-0,36651	-0,14321	-0,12286	0,229911	0,17612	-0,04523	-0,00341	0,222202	0,151837			
	-0,02043	-0,08708	-0,38531	-0,29038	-0,04983	-0,04763	0,340359	0,24425	-0,0251	0,024793	0,086705	0,029519			
	-0,04283	0,010223	0,007066	0,092996	-0,05703	0,018789	0,020667	0,11712	-0,03494	0,124522	0,003171	0,010202			

	Miotubos					Mioblastos						
	40 uM	20 uM	10 uM	5 uM	1 uM	0,5 uM	40 uM	20 uM	10 uM	5 uM	1 uM	0,5 uM
	0,166574	-0,09547	-0,08198	-0,36828	0,060289	-0,06339	-0,17975	-0,06232	0,223885	0,037432	0,065887	0,157187
	0,071395	-0,11434	0,126336	-0,27929	0,047018	0,003263	-0,32647	-0,21747	0,216156	0,098201	-0,02918	0,122007
	0,289426	-0,05273	0,090221	-0,26257	0,086246	-0,03334	-0,06928	-0,00605	0,312033	0,14099	0,100447	0,207773
	-0,19705	-0,2548	0,122226	-0,34201	0,153377	0,022982	-0,0755	-0,306	0,261087	0,133802	0,033667	0,106507
	0,00319	-0,17005	0,135243	-0,28015	0,03293	-0,07662	-0,53691	-0,39748	0,245686	0,02884	0,057487	0,161787
	-0,23895	-0,246	0,004591	-0,31196	-0,0268	-0,06418	-0,49723	-0,20857	0,145217	0,020358	-0,00937	0,044293
	-0,01124	-0,16569	-0,02935	-0,33122	-0,0136	-0,11918	-0,50174	-0,27755	0,229584	0,015675	0,03672	0,127173

	Miotubos						Mioblastos					
	40 uM	20 uM	10 uM	5 uM	1 uM	0,5 uM	40 uM	20 uM	10 uM	5 uM	1 uM	0,5 uM
	0,04819	-0,15744	-0,21904	-0,31746	0,025895	-0,13937	-0,10634	-0,0389	0,095348	0,067418	0,049147	-0,00711
	-0,25851	-0,22852	-0,61886	-0,40514	-0,11017	0,01557	-0,82337	-0,75975	-0,26451	-0,13441	0,167633	0,145147
	-0,17625	-0,17687	-0,37438	-0,33175	-0,13449	0,037702	0,021788	0,125797	0,020008	-0,01616	0,177233	0,279307
	-0,02855	-0,03881	-0,16169	-0,30592	0,059009	-0,02306	-0,21889	-0,1459	-0,12775	-0,14166	0,07424	-0,01823
	0,006174	-0,08999	-0,37458	-0,21876	0,01886	-0,07126	-0,07647	0,110987	0,100147	0,08324	0,243433	0,37886
	-0,12559	-0,1124	0,066268	0,019802	-0,05775	0,047939	-0,17855	-0,0349	0,19218	0,056899	0,091447	0,14192
	-0,17851	-0,1985	-0,2817	-0,34455	-0,0655	0,014667	-0,60439	-0,39708	0,017872	-0,01196	0,166093	0,227353
	-0,11025	-0,06953	-0,22964	-0,21199	-0,02066	-0,04389	-0,01132	0,109831	0,048862	0,013354	0,24172	0,272533

	Miotubos						Miotublastos					
	40 uM	20 uM	10 uM	5 uM	1 uM	0,5 uM	40 uM	20 uM	10 uM	5 uM	1 uM	0,5 uM
	-0,34317	-0,31633	-0,59354	-0,40877	-0,1313	-0,15478	-0,46977	-0,30197	-0,21647	-0,0815	0,13222	0,354293
	-0,40303	-0,25265	-0,46151	-0,21382	-0,06941	-0,05659	-0,18923	-0,00439	0,025631	0,020822	-0,08406	0,1697
	-0,92242	-0,90969	-1,89572	-0,92663	-0,08032	-0,07384	-0,98717	-0,98592	-0,98627	-0,67759	0,032027	-0,16274
	-0,31288	-0,31801	-0,58522	-0,49297	-0,08698	-0,08969	-0,19332	-0,15695	-0,28367	-0,39401	0,0859	0,061007
	-0,36883	-0,25425	-0,61619	-0,50103	0,076149	0,049281	-0,0832	-0,04064	-0,13382	-0,0938	0,056747	0,01086
	-0,06918	-0,23202	-0,3378	-0,52229	-0,08303	-0,22046	-0,35342	-0,22043	-0,36026	-0,2683	0,05336	0,035547

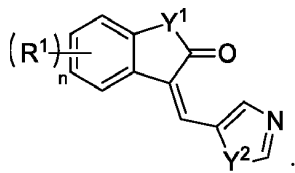
	Miotubos					Miotublastos						
	40 uM	20 uM	10 uM	5 uM	1 uM	0,5 uM	40 uM	20 uM	10 uM	5 uM	1 uM	0,5 uM
	-0,20354	-0,21189	-0,44881	-0,43588	0,023158	-0,08055	-0,85034	-0,80632	-0,78601	-0,62293	-0,07718	-0,10771
	0,150969	-0,05031	0,096611	-0,31965	-0,09119	-0,16614	-0,47973	-0,3332	-0,34207	-0,26729	-0,0048	-0,06315
	0,137845	0,050275	1,020312	0,097239	-0,09355	-0,10093	-0,24224	-0,11213	-0,2855	-0,24679	-0,01961	-0,05673
	-0,64808	-0,50406	-1,08063	-0,86881	-0,11223	-0,11102	-0,81764	-0,69142	-0,68102	-0,40402	0,32546	0,175173
	-0,91907	-0,91782	-1,85987	-0,4387	-0,02655	-0,04962	-0,98639	-0,98524	-0,91304	-0,47102	0,011347	0,022873
	-0,65003	-0,31871	-0,90956	-0,52345	-0,20559	-0,27929	-0,65715	-0,54906	-0,50574	-0,42782	-0,00733	0,019493

	Miotubos					Miotubos					Miotubos				
	40 uM	20 uM	10 uM	5 uM	1 uM	0,5 uM	40 uM	20 uM	10 uM	5 uM	1 uM	0,5 uM	40 uM	20 uM	10 uM
	-0,78681	-0,348	-0,28377	0,028242	-0,08557	-0,02882	-0,98055	-0,98159	-0,41209	-0,12955	0,076073	0,051987			
	-0,50245	-0,33461	-0,62505	-0,32003	0,051807	0,096167	-0,758	-0,69316	-0,43202	-0,15371	0,120407	0,07252			

Los compuestos de las Tablas 12 y 13 que no entran dentro de la fórmula general de la reivindicación 1 no forman parte de la presente invención.

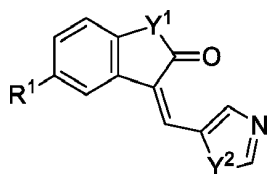
REIVINDICACIONES

1. Un agente modulador de $\alpha\beta 1$ integrina para su uso en el tratamiento de distrofia muscular en un sujeto o para su uso en la mejora de regeneración, reparación o mantenimiento muscular en un sujeto o para su uso en la prevención prospectiva o reducción de lesión o daño muscular en un sujeto: en el que dicho agente modulador de $\alpha\beta 1$ integrina tiene una fórmula seleccionada de



- en la que Y^1 e Y^2 se seleccionan independientemente entre oxígeno, azufre o NR^b , en el que R^b se selecciona entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclilo o heterociclilo sustituido;
 en la que R^1 se selecciona entre alquilo C_{1-10} , alquilo C_{1-10} sustituido, alcoxi C_{1-10} , alcoxi C_{1-10} sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, acilalquilo C_{1-10} , amino, amino sustituido, aminoacilo, aminocarbonilalquilo C_{1-10} , aminocarbonilamino, aminodicarbonilamino, aminocarboniloxi, aminosulfonilo, arilo C_{6-15} , arilo C_{6-15} sustituido, ariloxi C_{6-15} , ariloxi C_{6-15} sustituido, ariltio C_{6-15} , ariltio C_{6-15} sustituido, carboxilo, carboxiéster, (carboxiéster)amino, (carboxiéster)oxi, ciano, cicloalquilo C_{3-8} , cicloalquilo C_{3-8} sustituido, (cicloalquil C_{3-8})oxi, (cicloalquil C_{3-8})oxi sustituido, (cicloalquil C_{3-8})tio, (cicloalquil C_{3-8})tio sustituido, halo, hidroxilo, heteroarilo C_{1-10} , heteroarilo C_{1-10} sustituido, heteroariloxi C_{1-10} , heteroariloxi C_{1-10} sustituido, heteroariltio C_{1-10} , heteroariltio C_{1-10} sustituido, heterociclilo C_{2-10} , heterociclilo C_{2-10} sustituido, heterociciloxi C_{2-10} , heterociciloxi C_{2-10} sustituido, heterociciltio C_{2-10} , heterociciltio C_{2-10} sustituido, imino, oxo, sulfonilo, sulfonilamino, tiol, alquiltio C_{1-10} , alquiltio C_{1-10} sustituido o tiocarbonilo; o
 dos sustituyentes R^1 , junto con el átomo al que está enlazado cada uno, pueden formar un anillo seleccionado entre un arilo C_{6-15} , arilo C_{6-15} sustituido, cicloalquilo C_{3-8} , cicloalquilo C_{3-8} sustituido, heteroarilo C_{1-10} , heteroarilo C_{1-10} sustituido, heterociclilo C_{2-10} sustituido o heterociciloxi C_{2-10} ;
 n puede ser cero, 1, 2, 3, 4 o 5; o
 una combinación de cualquiera de estos compuestos;
 en el que el agente modulador de la $\alpha\beta 1$ integrina aumenta la expresión o actividad de la $\alpha\beta 1$ integrina en comparación con la expresión o actividad de la $\alpha\beta 1$ integrina antes de dicho uso; y
 en el que la distrofia muscular es distrofia muscular congénita con deficiencia de merosina Tipo 1A (MDC1A), distrofia muscular congénita con deficiencia de merosina Tipo 1D (MDC1D), distrofia muscular de cinturas (LGMD), distrofia muscular de Duchenne (DMD), distrofia muscular congénita de Fukuyama (FCMD) o distrofia muscular facioescapulohumeral (FHMD).

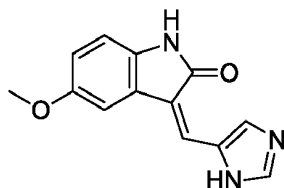
2. El agente modulador de $\alpha\beta 1$ integrina para el uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que dicho agente modulador de $\alpha\beta 1$ integrina tiene una fórmula



- en la que:

- R^1 se selecciona entre $O(CH_2)_{0-5}CH_3$, OH, $OP(O)(OH)_2$, $OC(O)C(CH_3)_3$, $OC(O)NMe_2$, $S(CH_2)_{0-5}CH_3$, SH, NH_2 , $N[(CH_2)_{0-5}CH_3]_2$, OCF_3 , o CF_3 ;
 Y^1 se selecciona entre NH, O, $NCH_2OP(O)(OH)_2$ o S; y
 Y^2 se selecciona entre NH, O, $NCH_2OP(O)(OH)_2$, o S.

3. El agente modulador de $\alpha\beta 1$ integrina para el uso de acuerdo con la reivindicación 2, en el que dicho agente modulador de $\alpha\beta 1$ integrina es



4. El agente modulador de $\alpha 7 \beta 1$ integrina para su uso de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, en la que la distrofia muscular es DMD, MDC1A o FCMD.
- 5 5. El agente modulador de $\alpha 7 \beta 1$ integrina para su uso de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, en la que la distrofia muscular es DMD.
6. El agente modulador de $\alpha 7 \beta 1$ integrina para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el agente modulador de $\alpha 7 \beta 1$ integrina se administra con un agente terapéutico adicional.
- 10 7. El agente modulador de $\alpha 7 \beta 1$ integrina para su uso de acuerdo con la reivindicación 6, en el que el agente terapéutico adicional es una proteína costamérica, un factor de crecimiento, células satélite, células madre, miocitos o un agente modulador de la $\alpha 7 \beta 1$ integrina.
- 15 8. El agente modulador de $\alpha 7 \beta 1$ integrina para su uso de acuerdo con la reivindicación 7, en el que el agente modulador de $\alpha 7 \beta 1$ integrina adicional es laminina-111, un fragmento de laminina-111 o ácido valproico.
9. El agente modulador de $\alpha 7 \beta 1$ integrina para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que dicho agente modulador de $\alpha 7 \beta 1$ integrina se administra antes de que el sujeto experimente daño o enfermedad muscular o antes de que el sujeto haga ejercicio.
- 20 10. El agente modulador de $\alpha 7 \beta 1$ integrina para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el agente modulador de $\alpha 7 \beta 1$ integrina se administra a un sujeto que tiene riesgo de adquirir una enfermedad o daño muscular.
- 25 11. El agente modulador de $\alpha 7 \beta 1$ integrina para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el sujeto tiene riesgo de desarrollar una lesión o daño muscular.
12. El agente modulador de $\alpha 7 \beta 1$ integrina para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la célula es una célula muscular.
- 30 13. El agente modulador de $\alpha 7 \beta 1$ integrina para su uso de acuerdo con la reivindicación 12, en el que la célula muscular está presente en un mamífero.

FIG. 1A

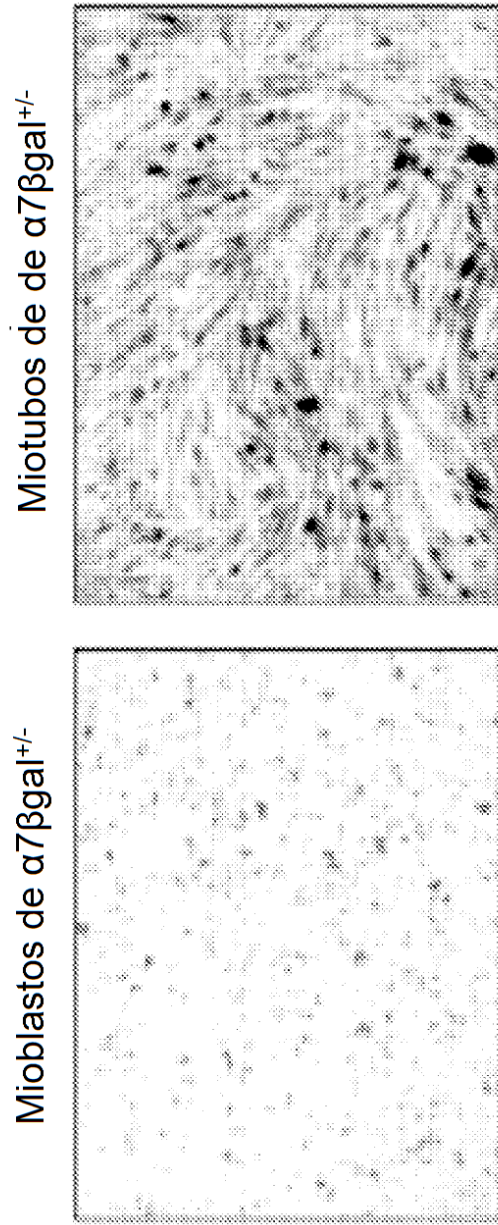


FIG. 1B

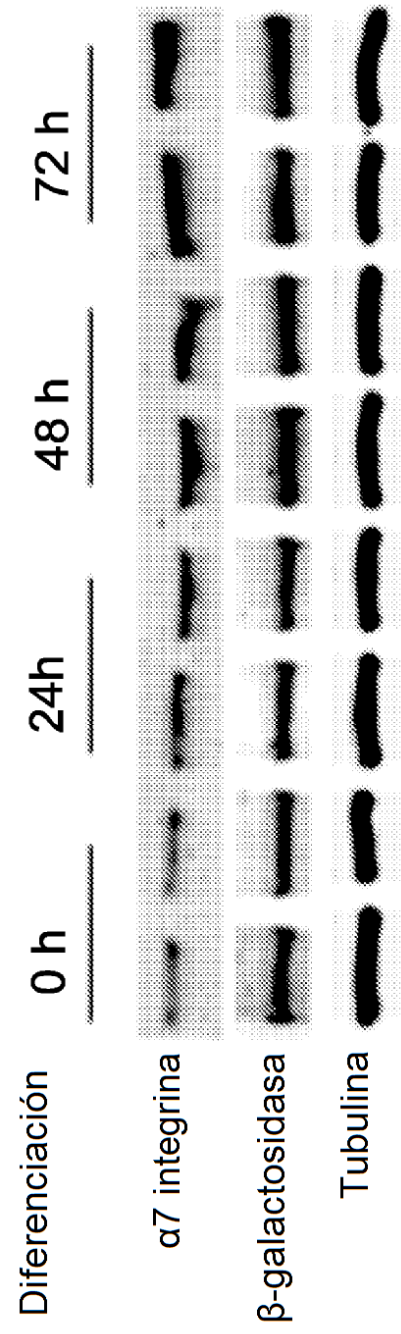


FIG. 2A

C2C12

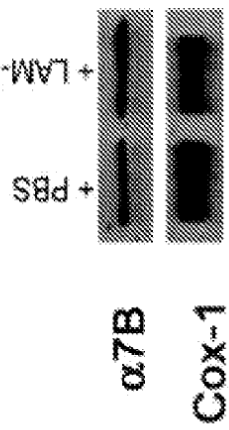


FIG. 2B

$\alpha 7\beta$ integrina en mioblastos C2C12

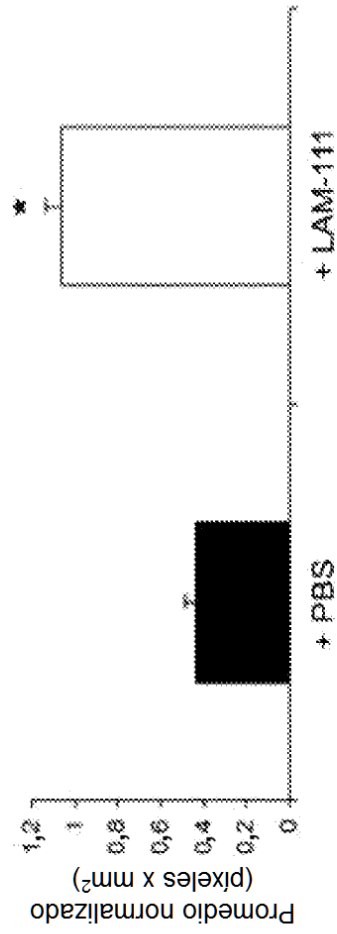


FIG. 2C

DMD



FIG. 2D

$\alpha 7\beta$ integrina en mioblastos DMD

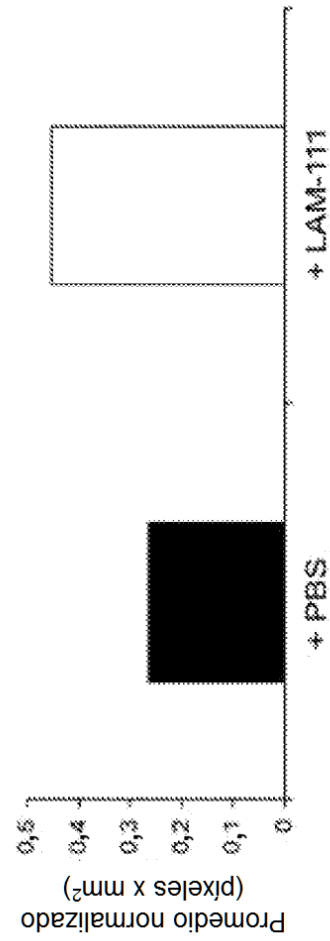


FIG. 3A

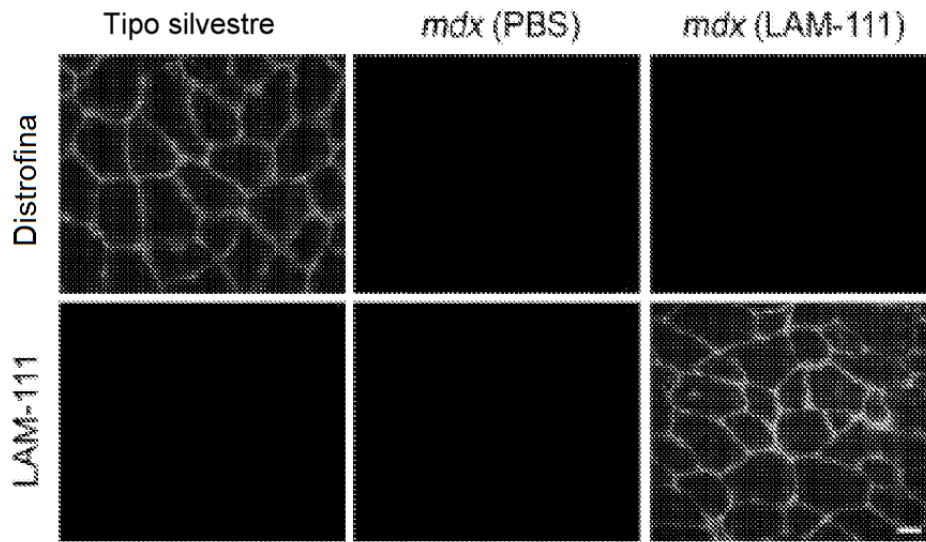


FIG. 3B

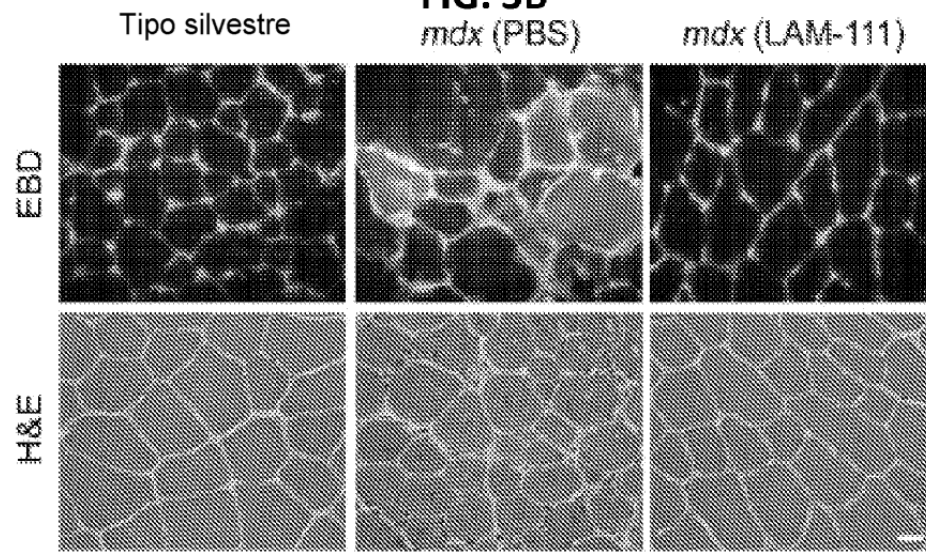


FIG. 3C

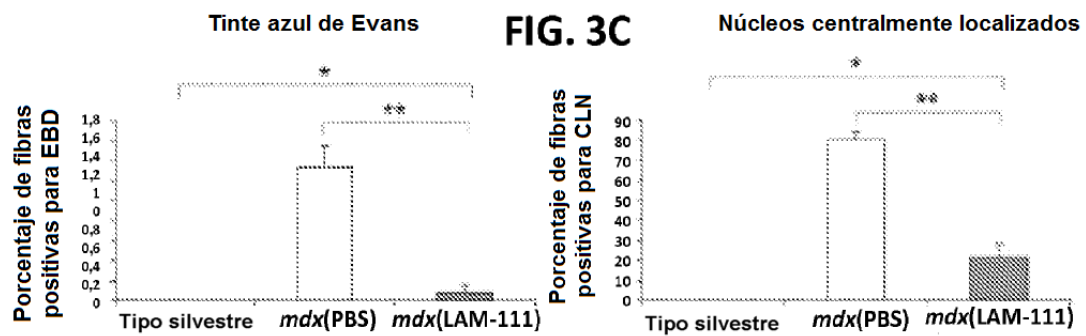


FIG. 4A

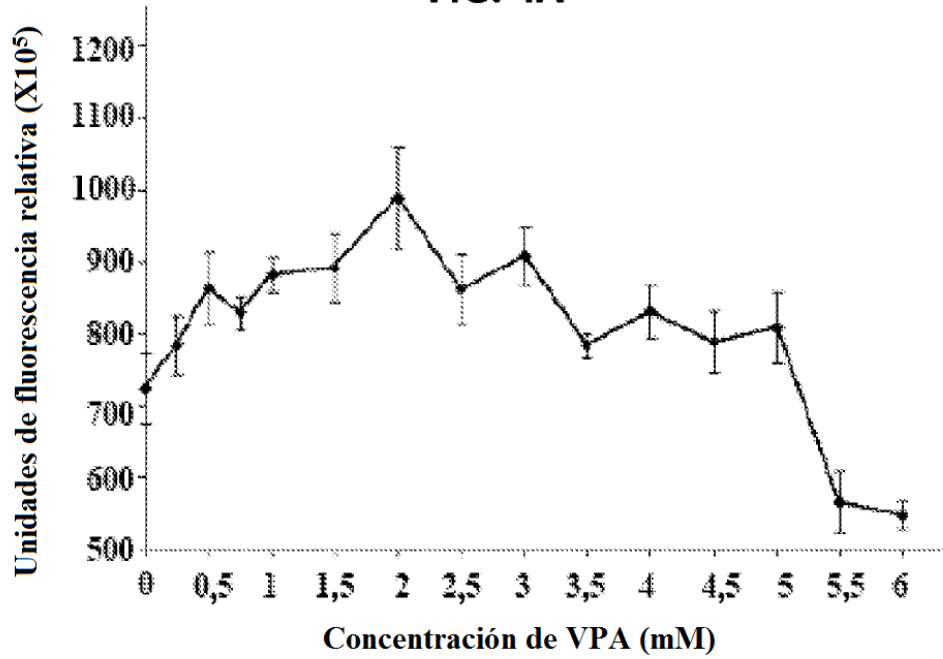


FIG. 4B

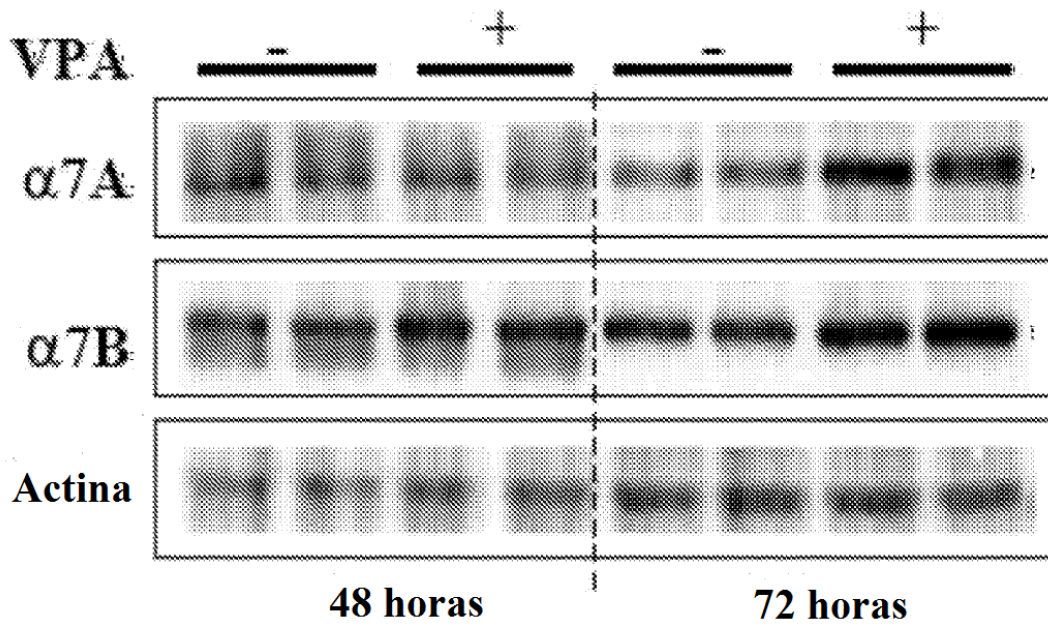
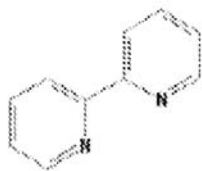
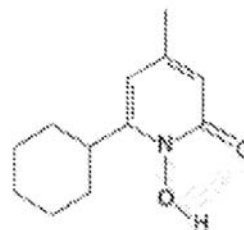


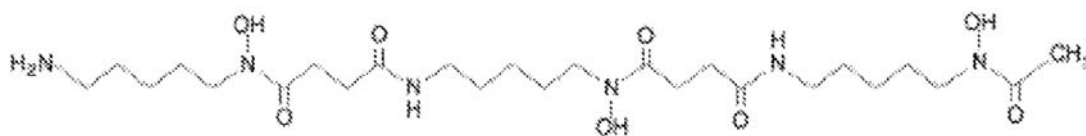
FIG. 5



2,2-Dipiridil



Ciclopirox



Deferoxamina

FIG. 6A

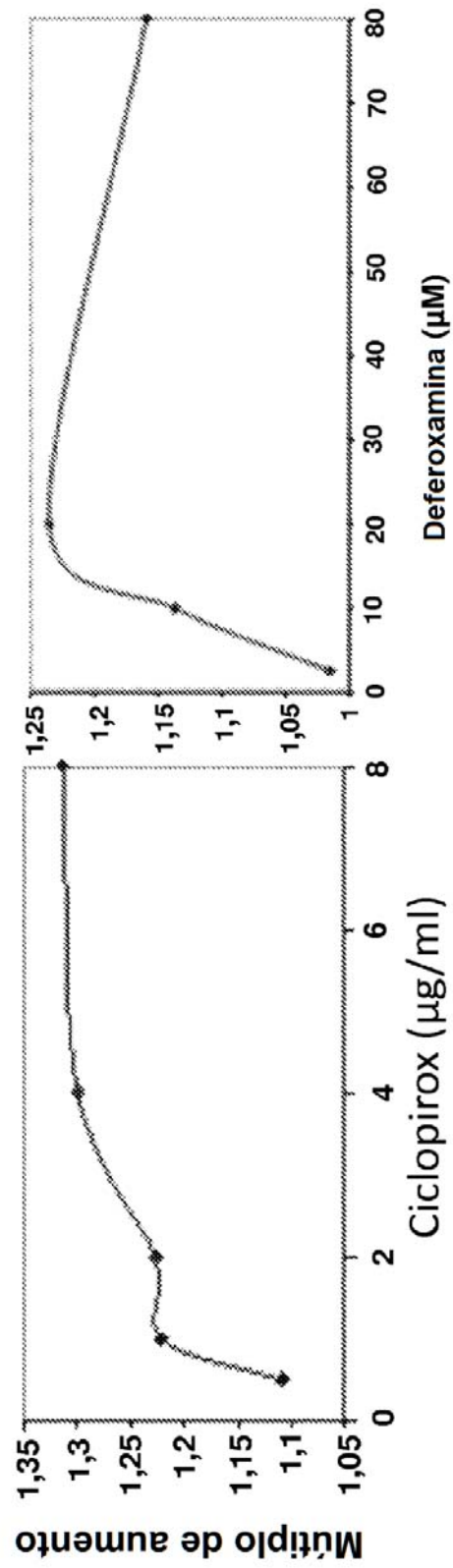
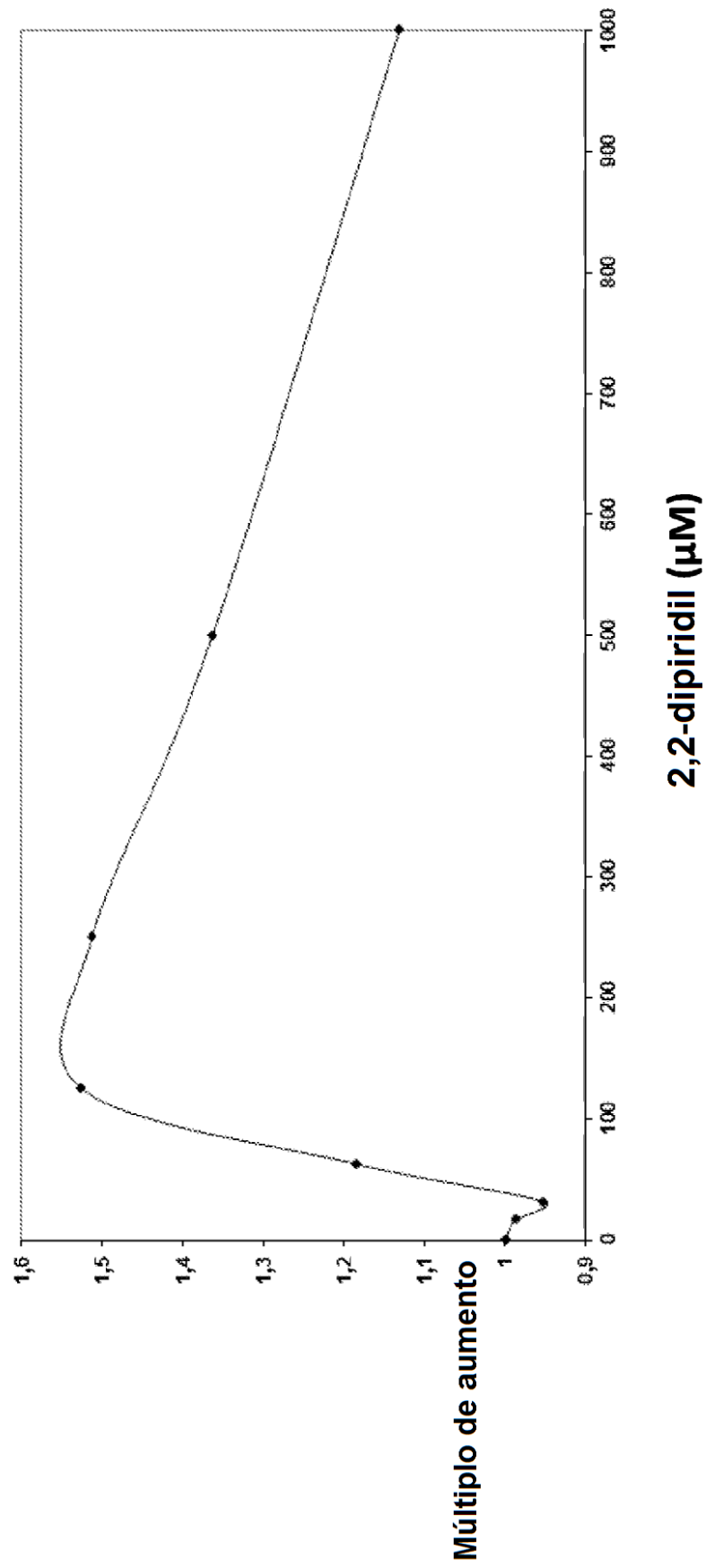
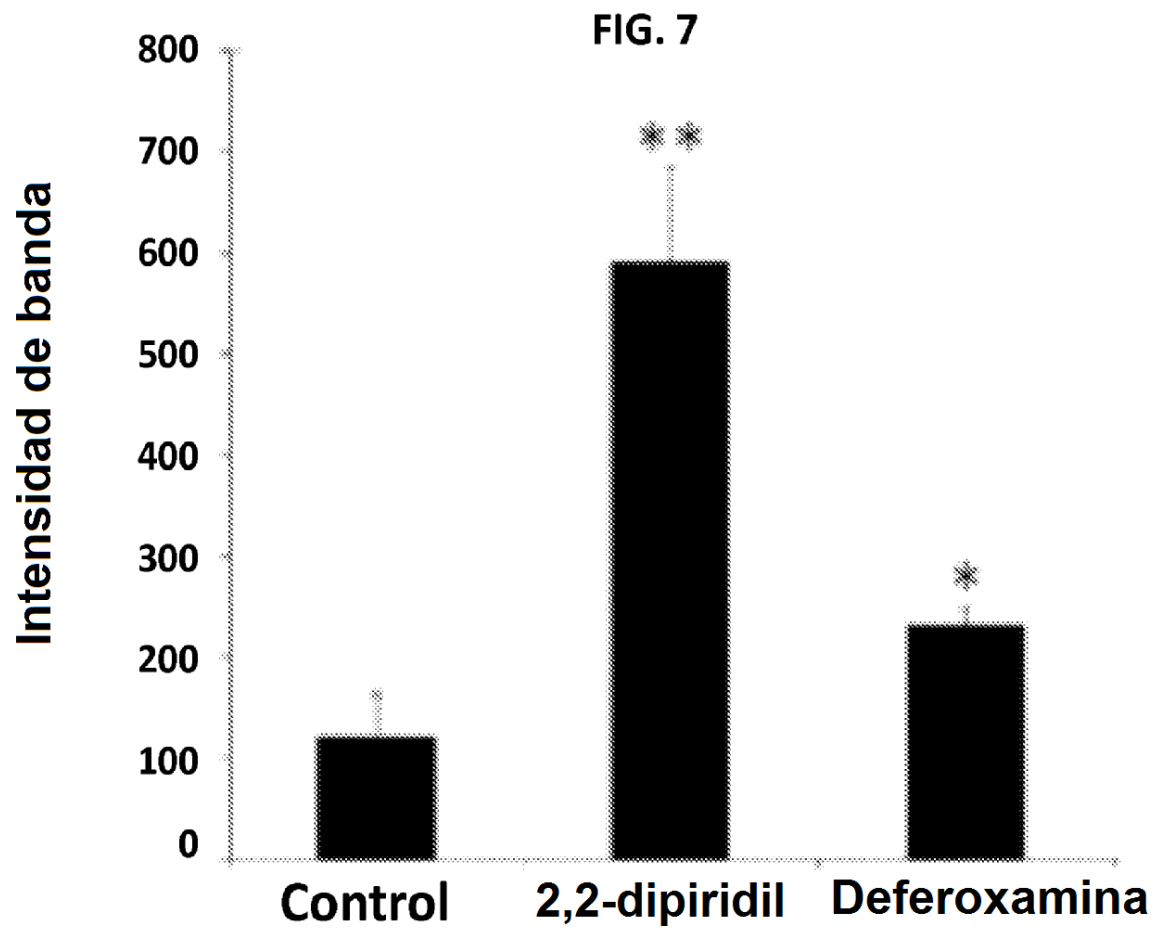


FIG. 6B Curva de dosis-respuesta para 2,2-dipiridil





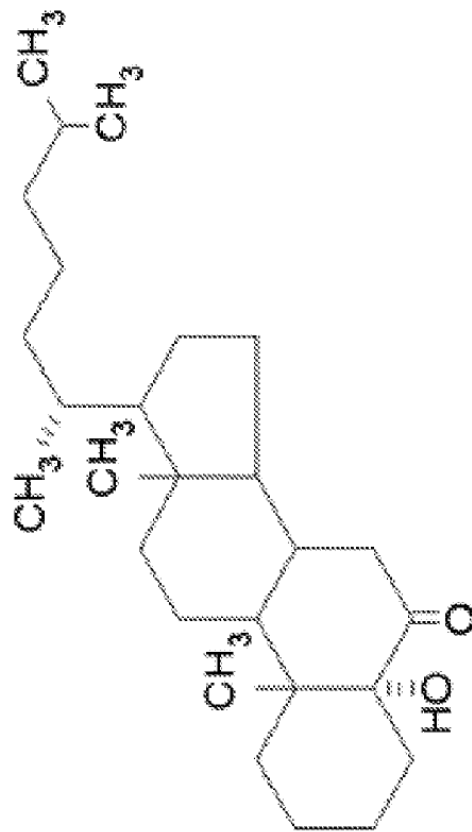


FIG. 8

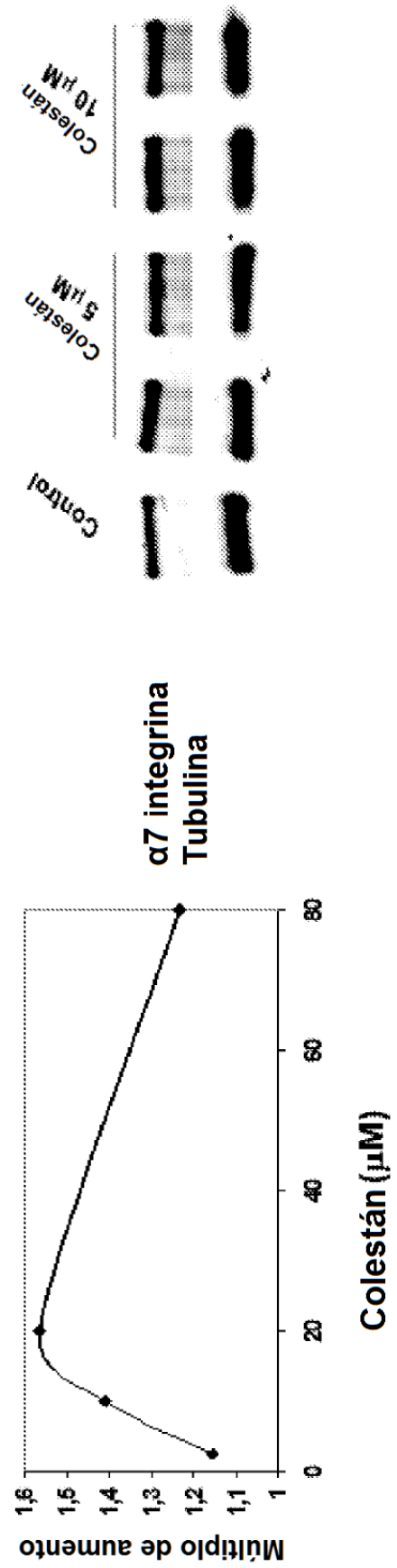


FIG. 9

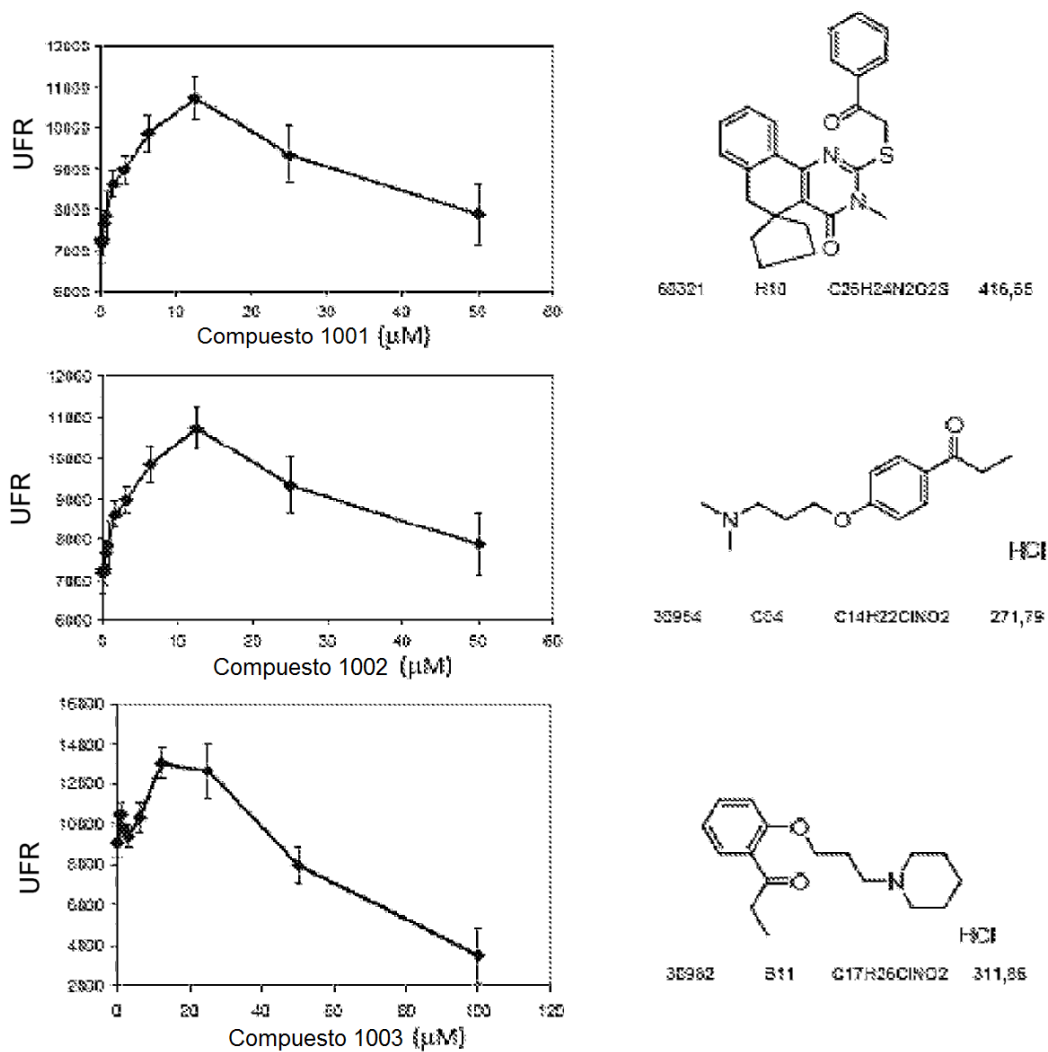
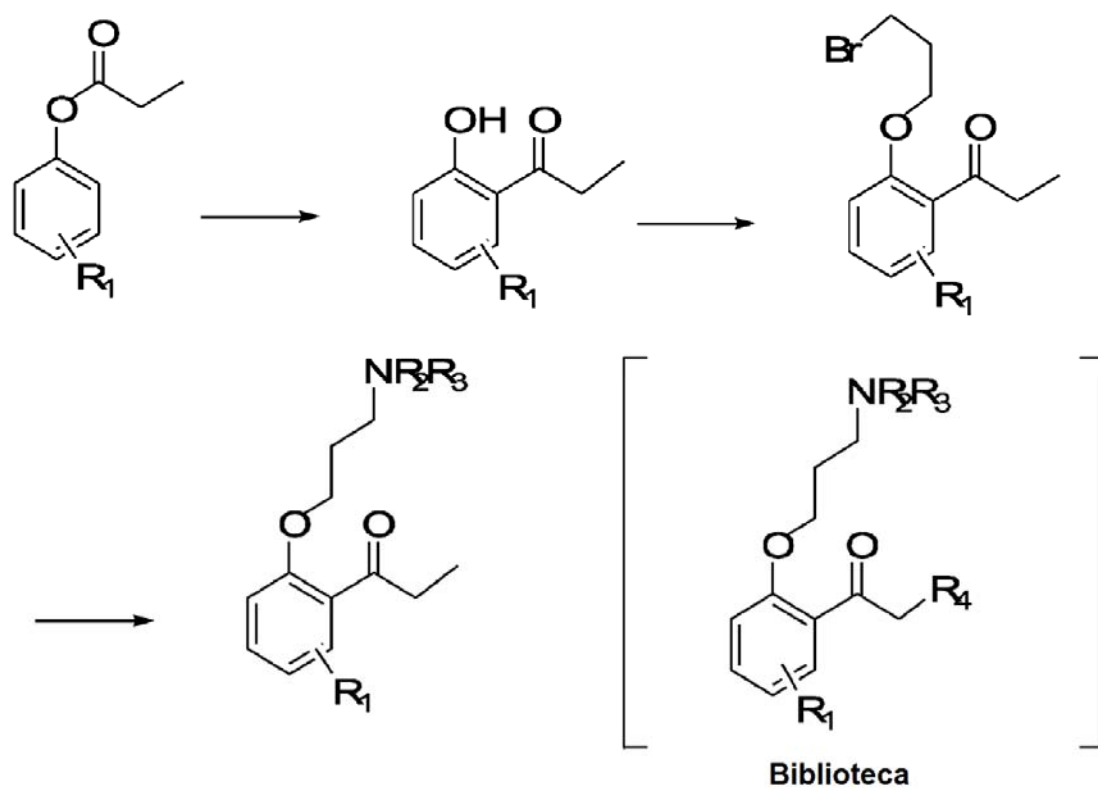
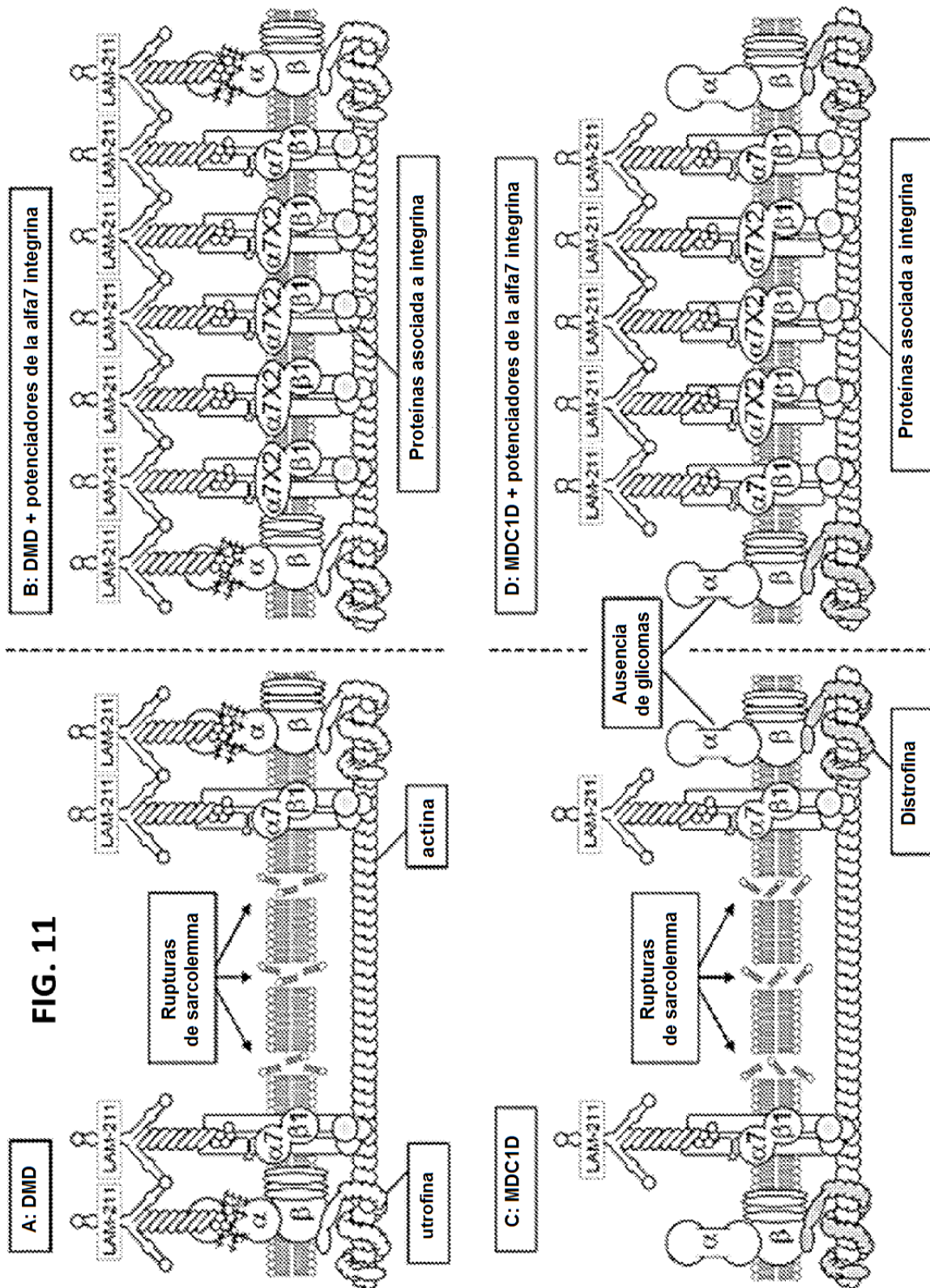
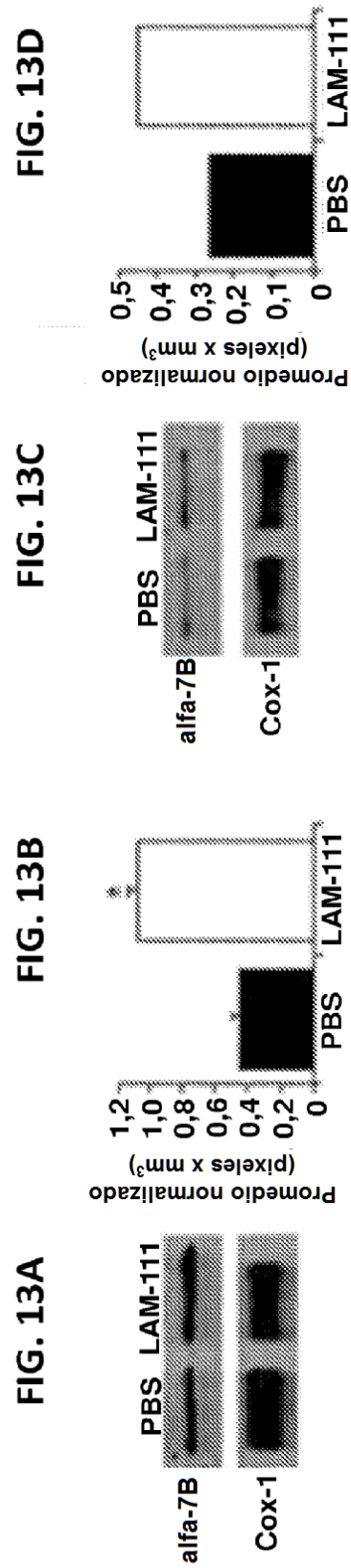
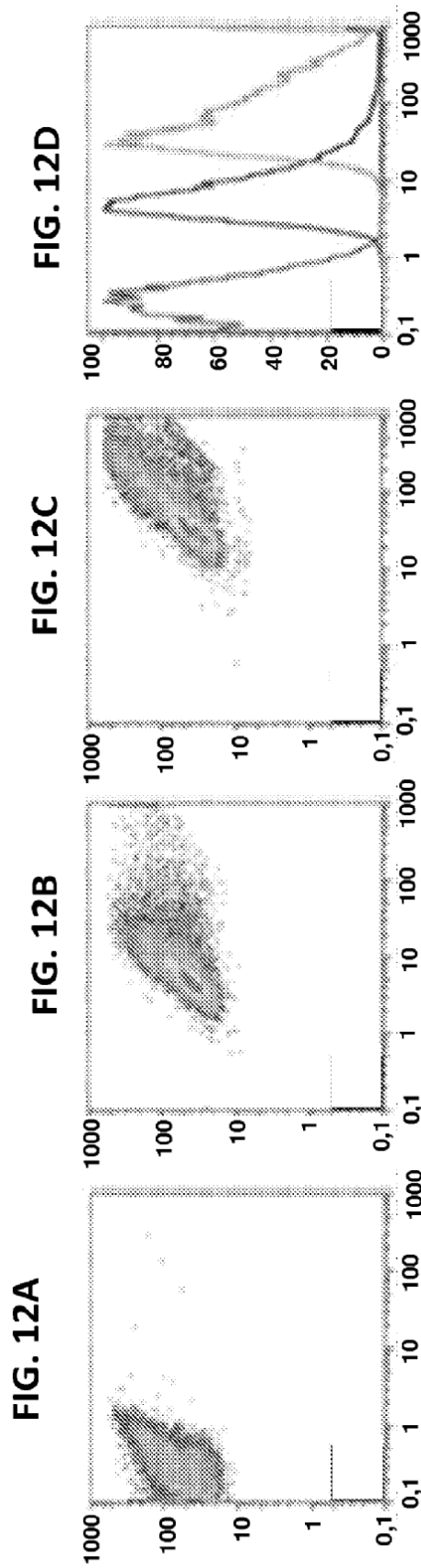


FIG. 10







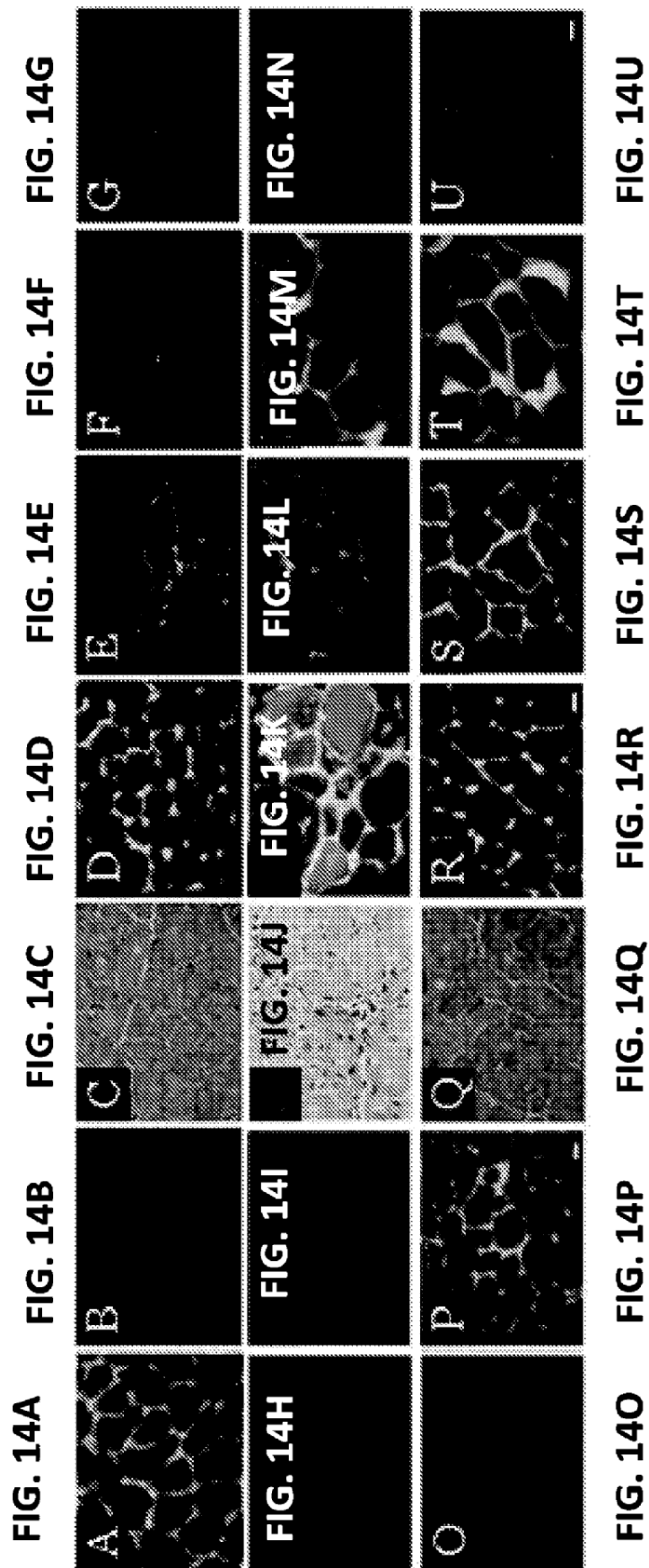


FIG. 14V

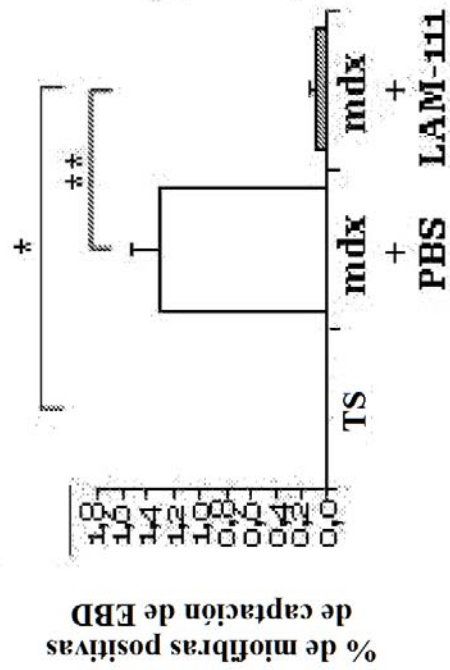


FIG. 14W

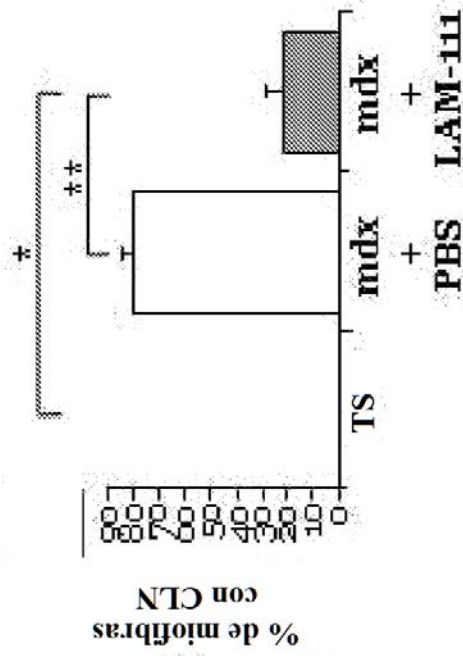


FIG. 15A

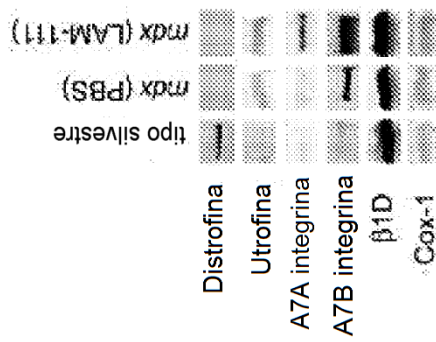


FIG. 15B

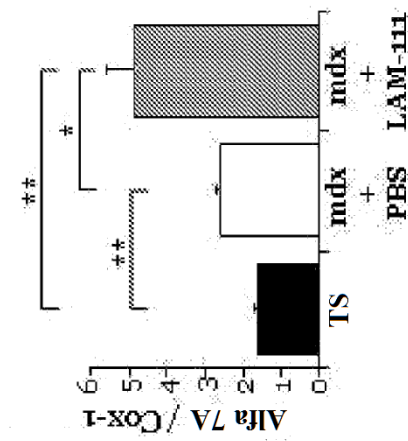


FIG. 15C

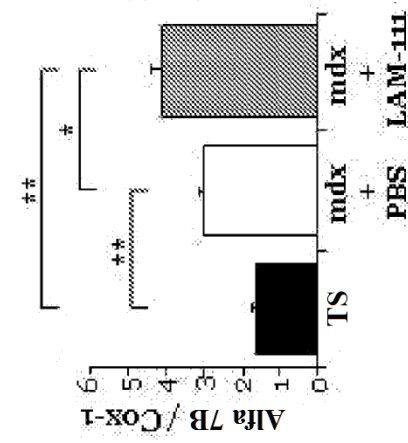
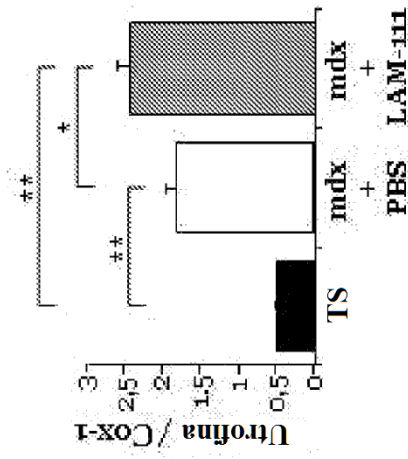


FIG. 15D



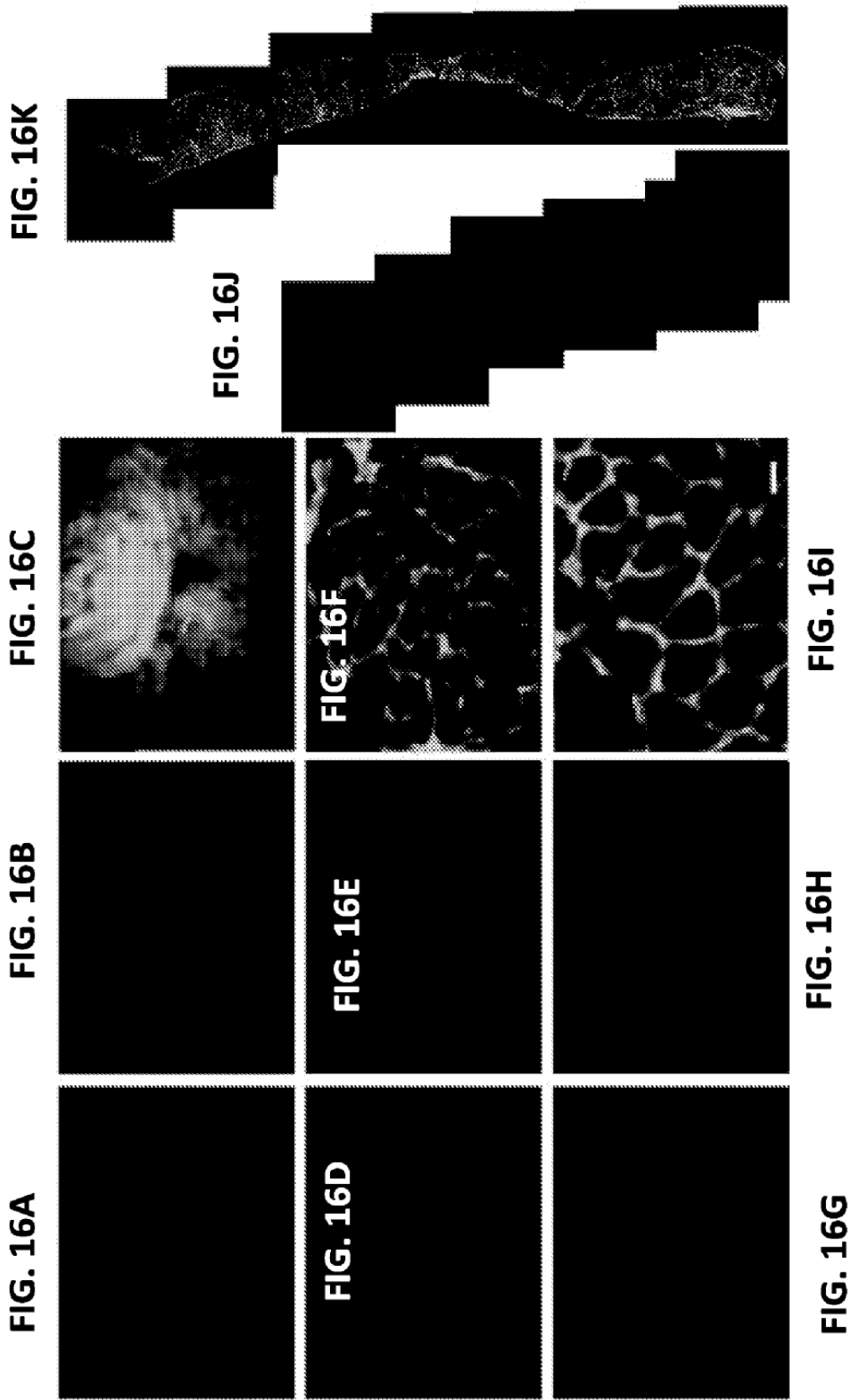


FIG. 17A

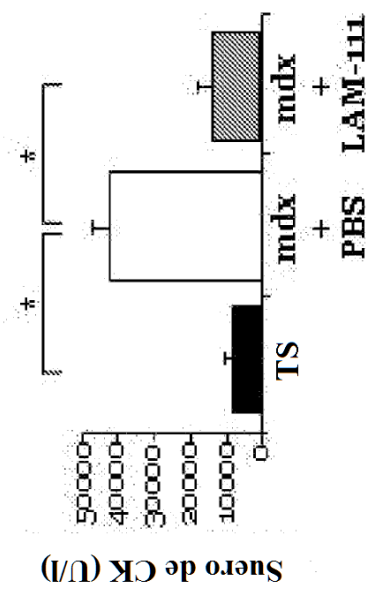


FIG. 17B

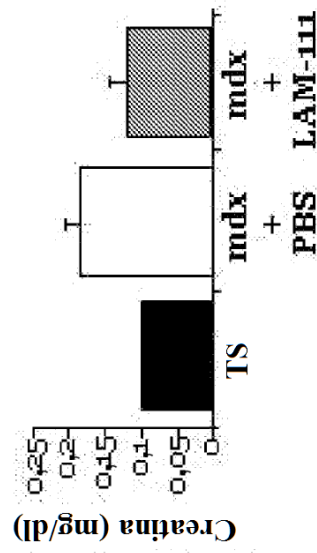


FIG. 17C

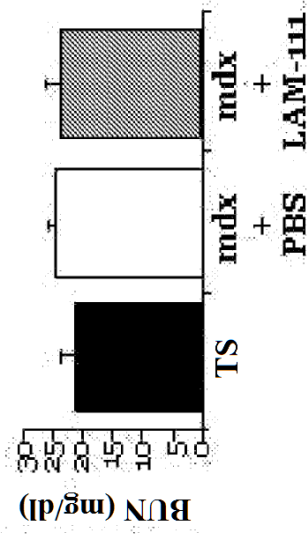


FIG. 18A

FIG. 18B

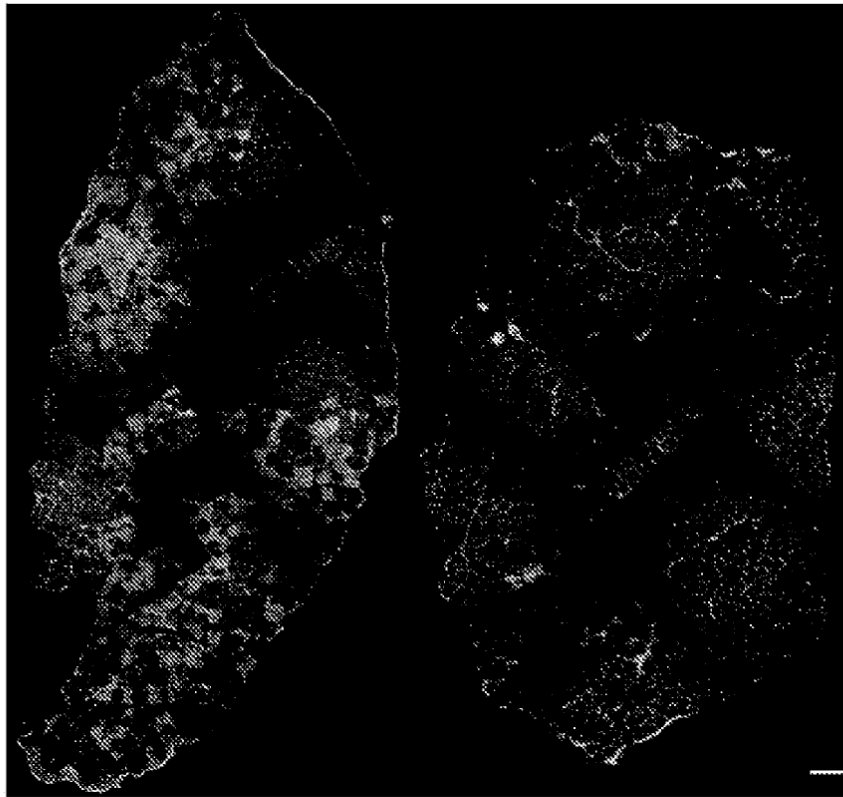


FIG. 18C

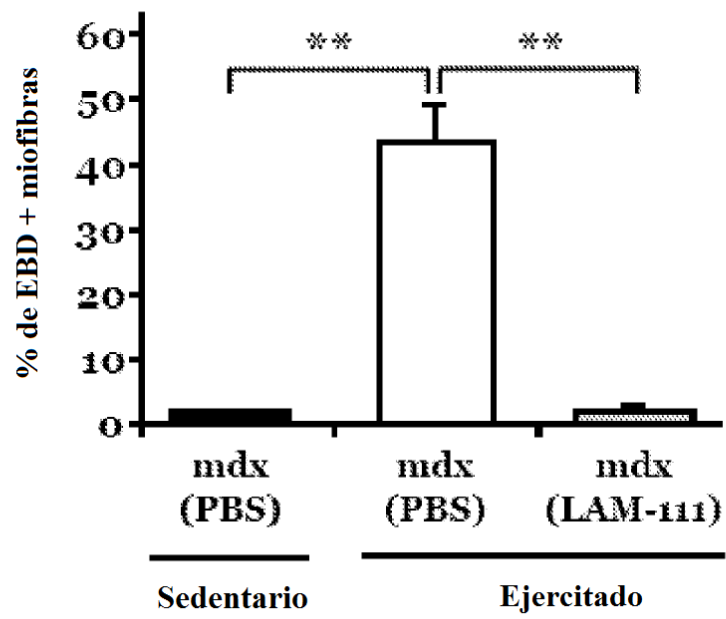


FIG. 19

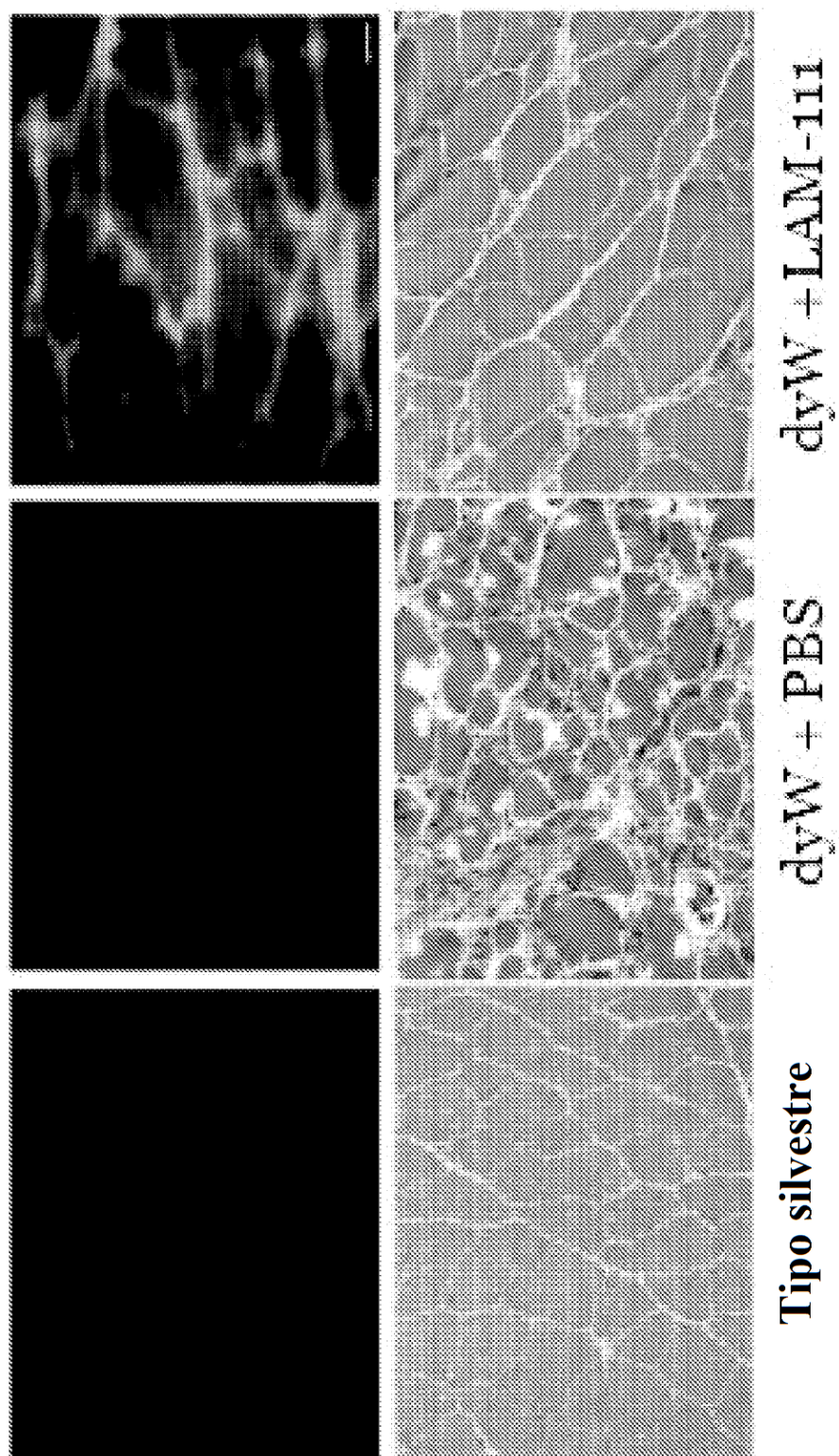


FIG. 20A

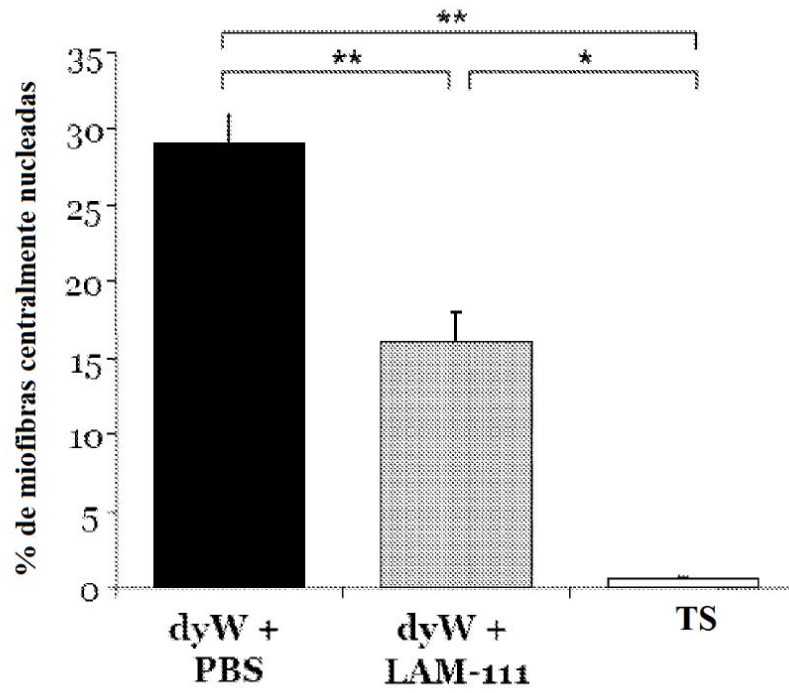


FIG. 20AB

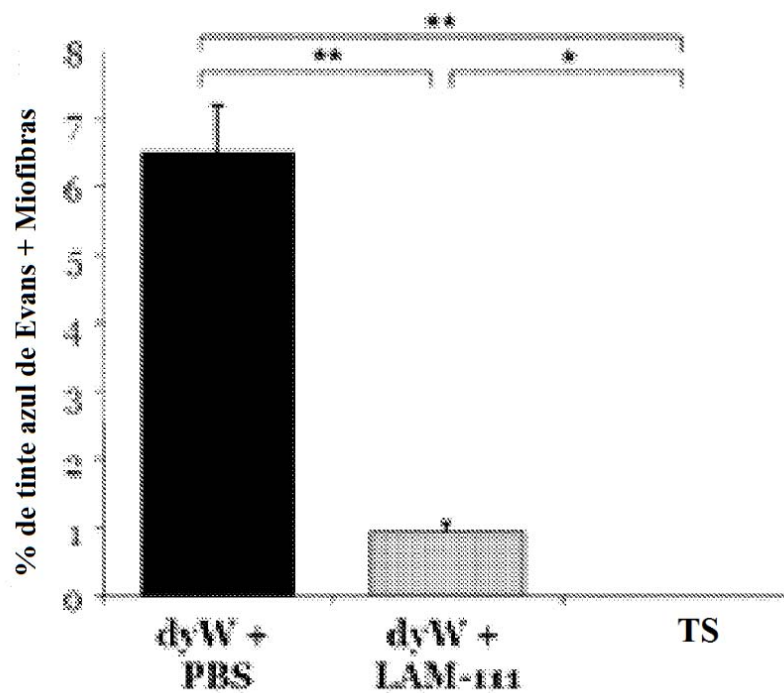


FIG. 20C

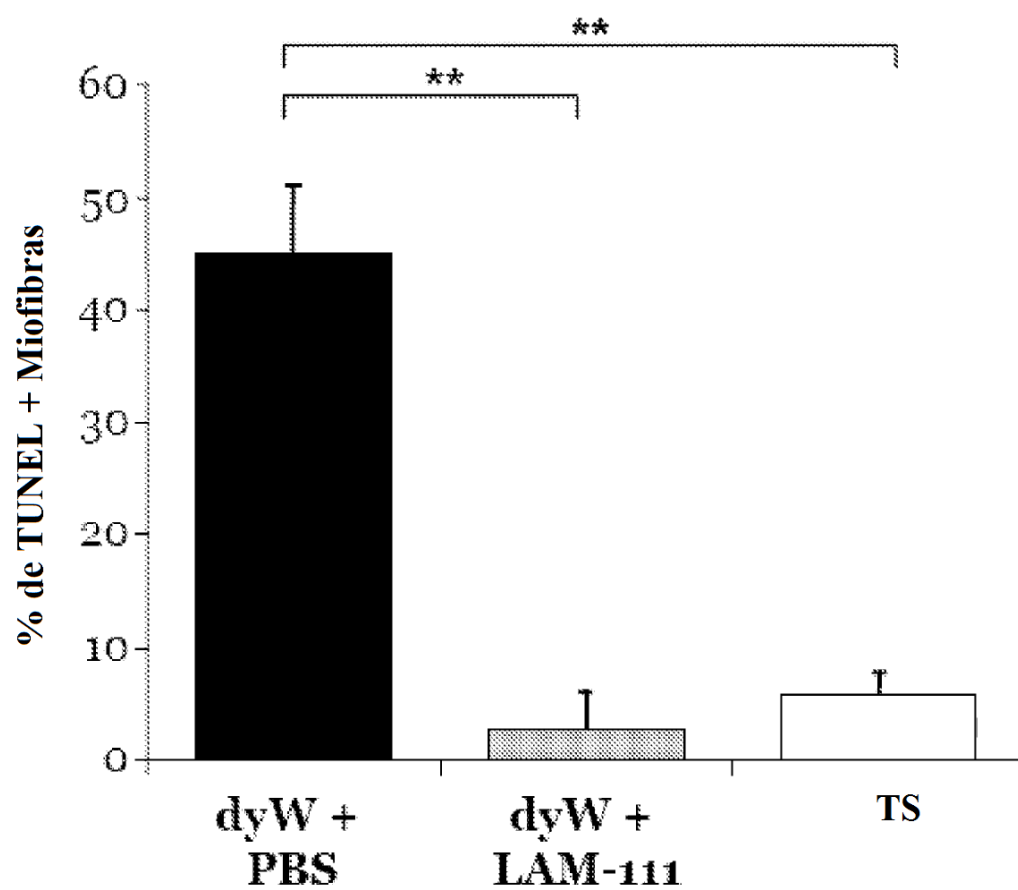


FIG. 21

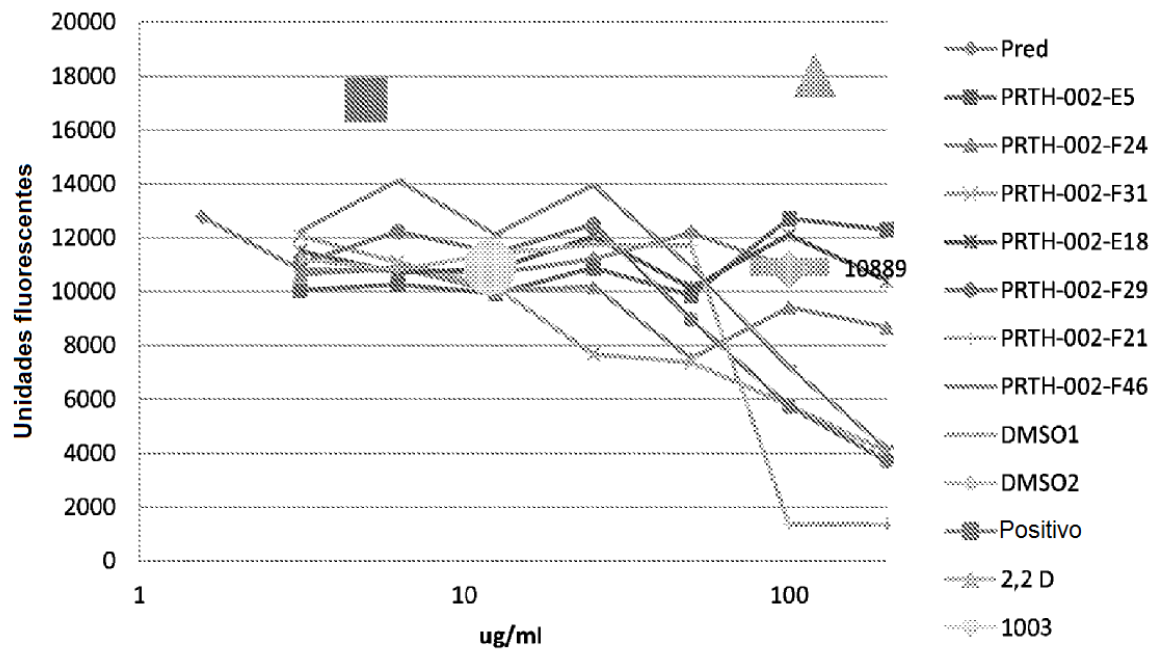


FIG. 22

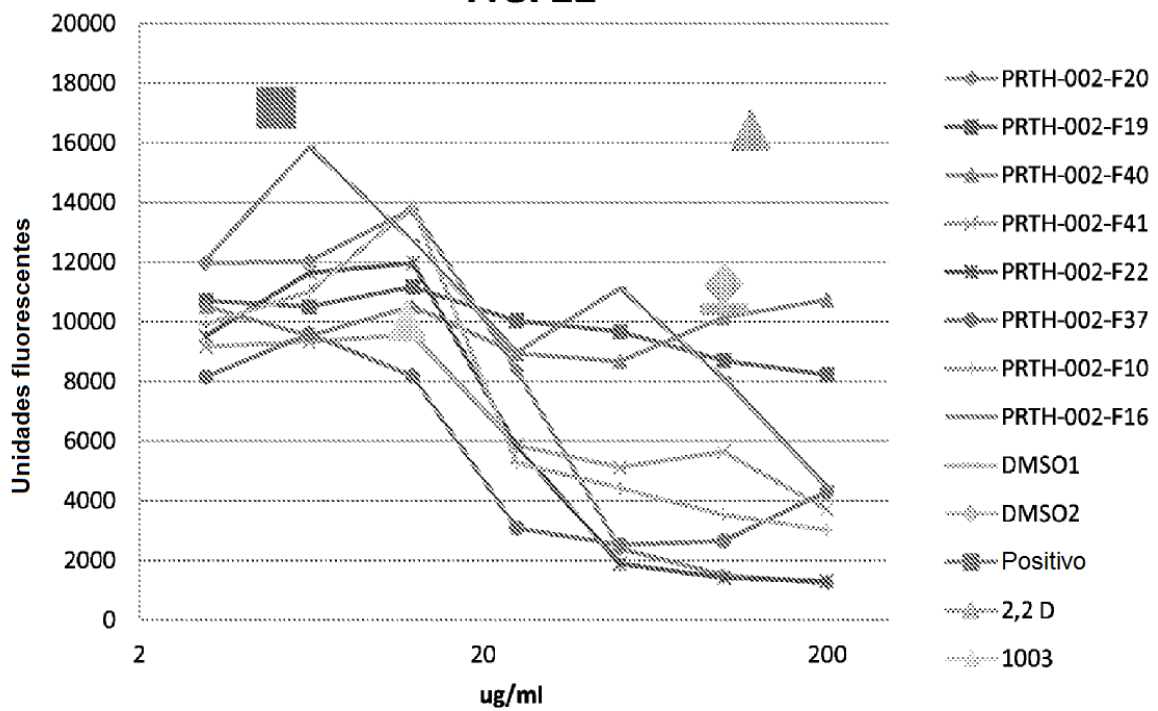


FIG. 23

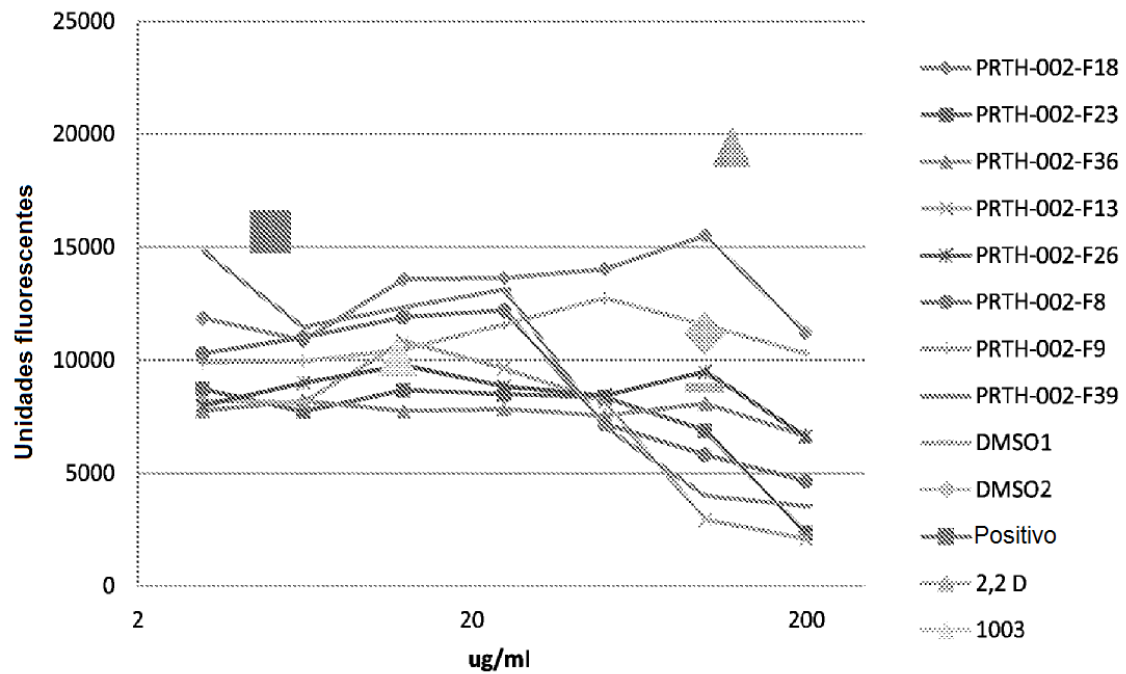


FIG. 24

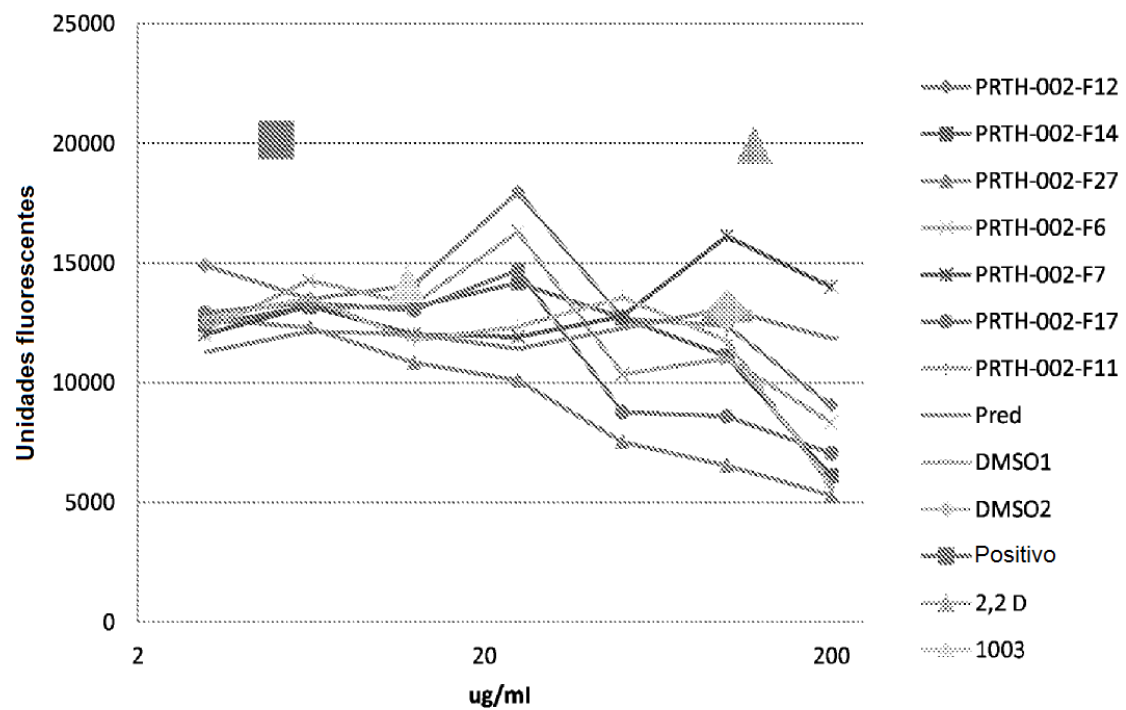


FIG. 25

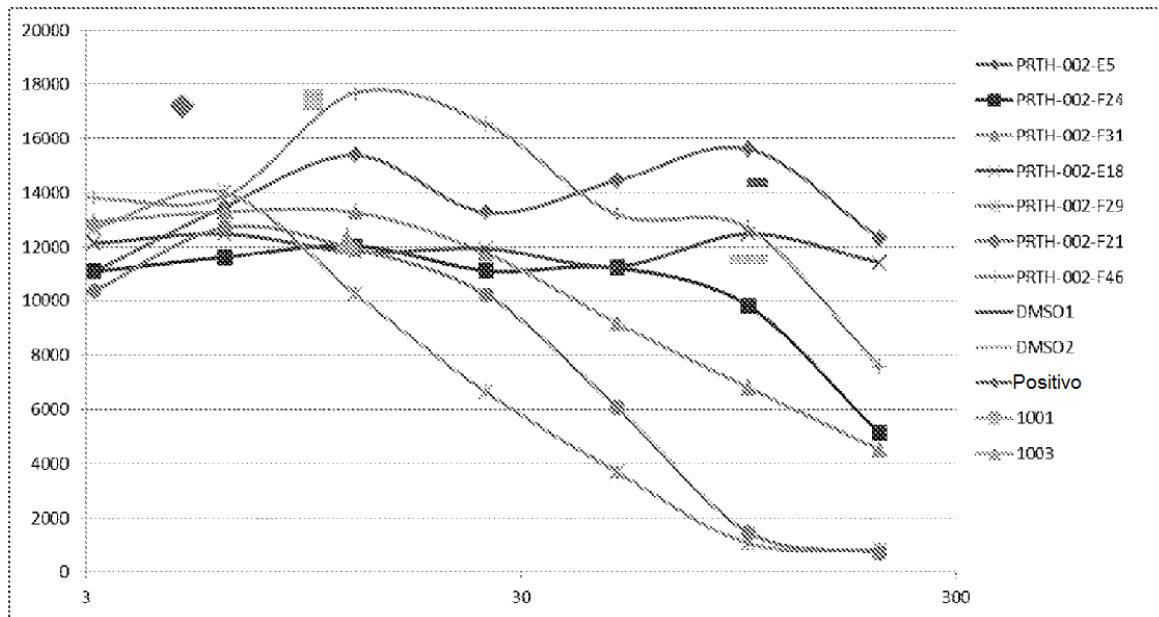


FIG. 26

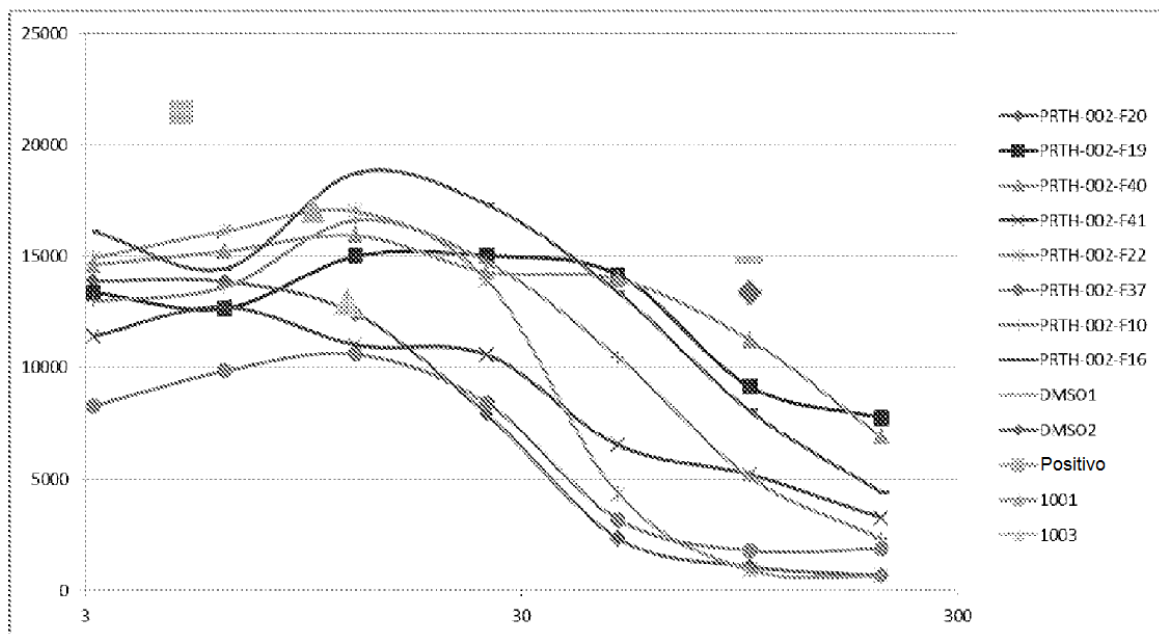


FIG. 27

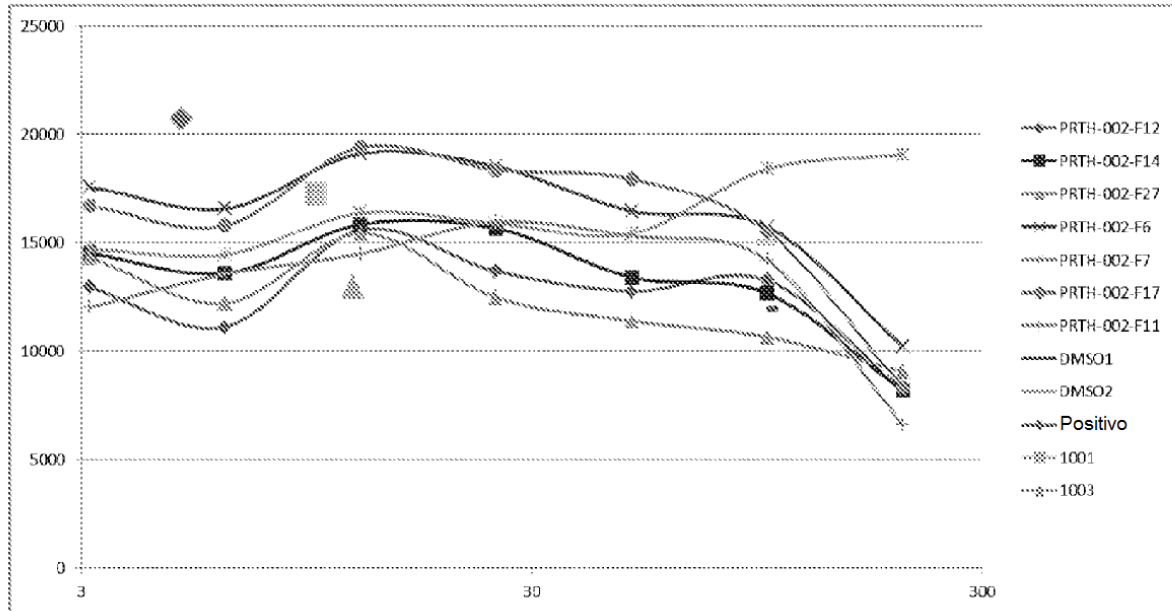
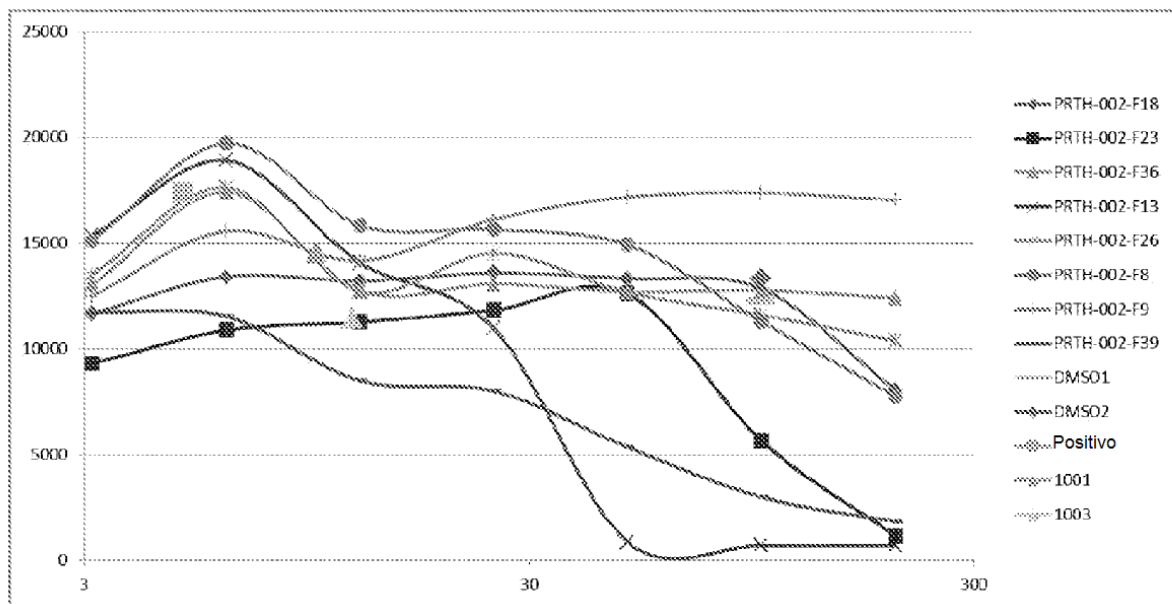


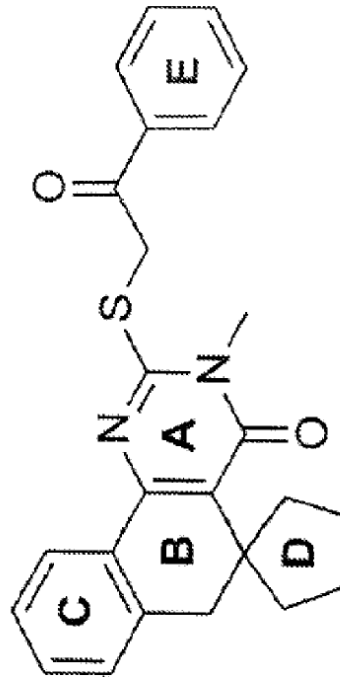
FIG. 28



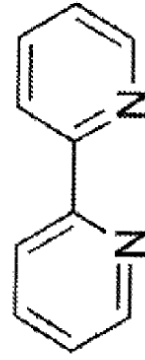
Dos compuestos principales

FIG. 29A

Pieza de cola



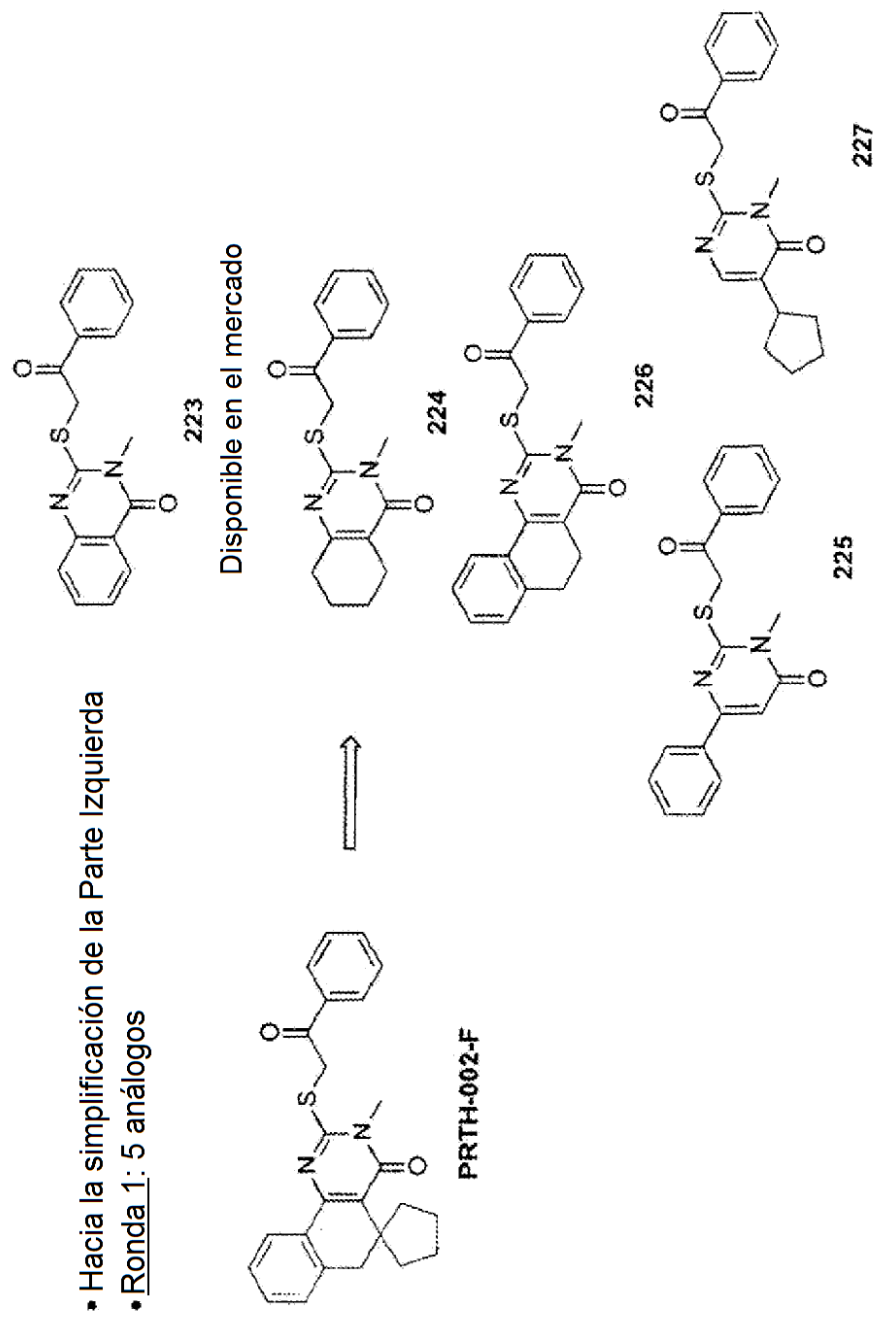
PRTH-002-F
id#1001



PRTH-002-E
2,2'-dipiridil

Estrategia de identificación principal de PRTH-002-F

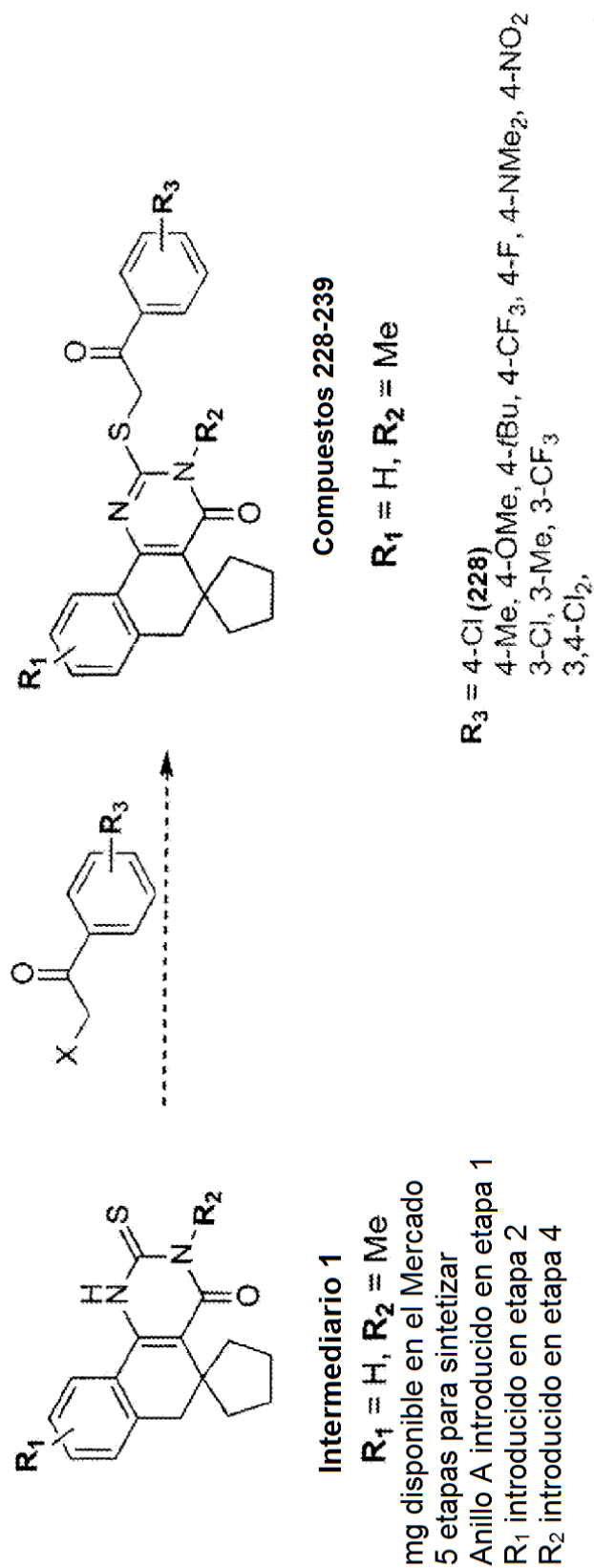
FIG. 29B



Diseño de fármaco racional para PRTH-002-F: Pieza de cola

FIG. 29C

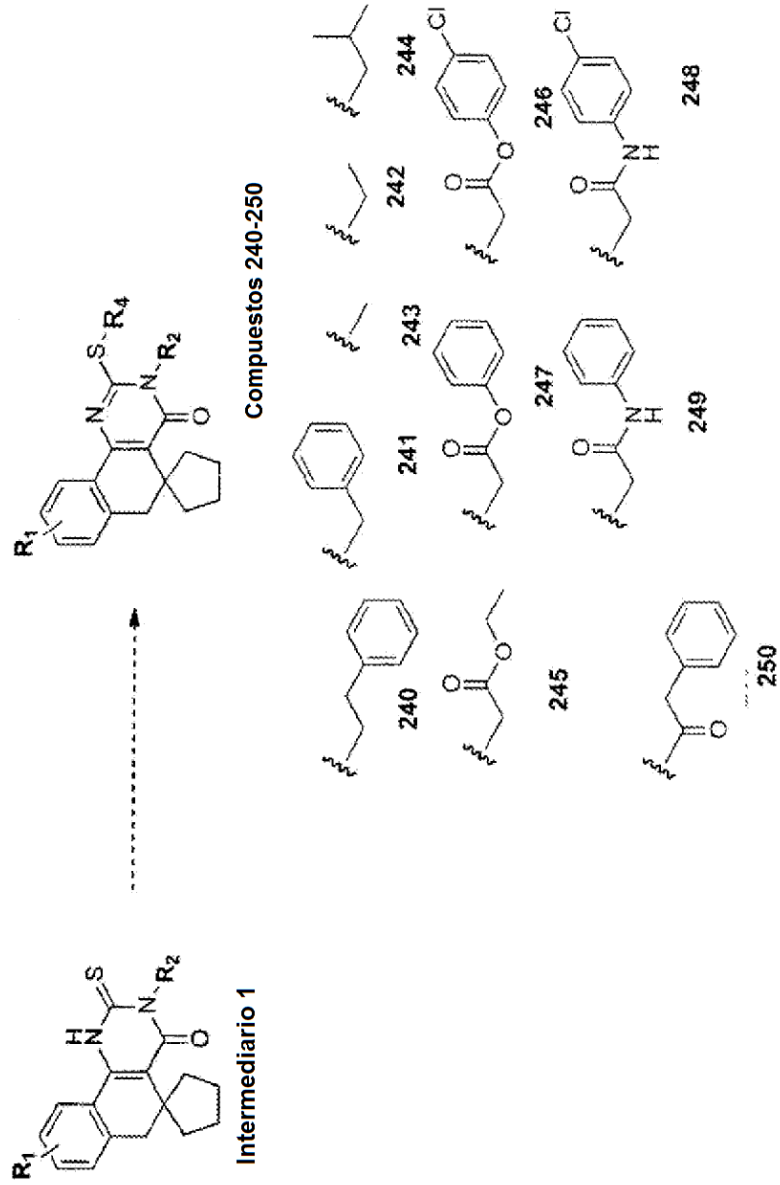
- Centrado en anillo E
- Ronda 1: 12 análogos



Diseño de fármaco racional para PRT-002-F: Pieza de cola

FIG. 29D

- Centrado en modificar la pieza de cola
- Ronda 1: 11 análogos



Diseño de fármaco racional para PRTH-002-F: Anillo A

FIG. 29E

- Centrado en anillo A
- Ronda 2: 9 análogos

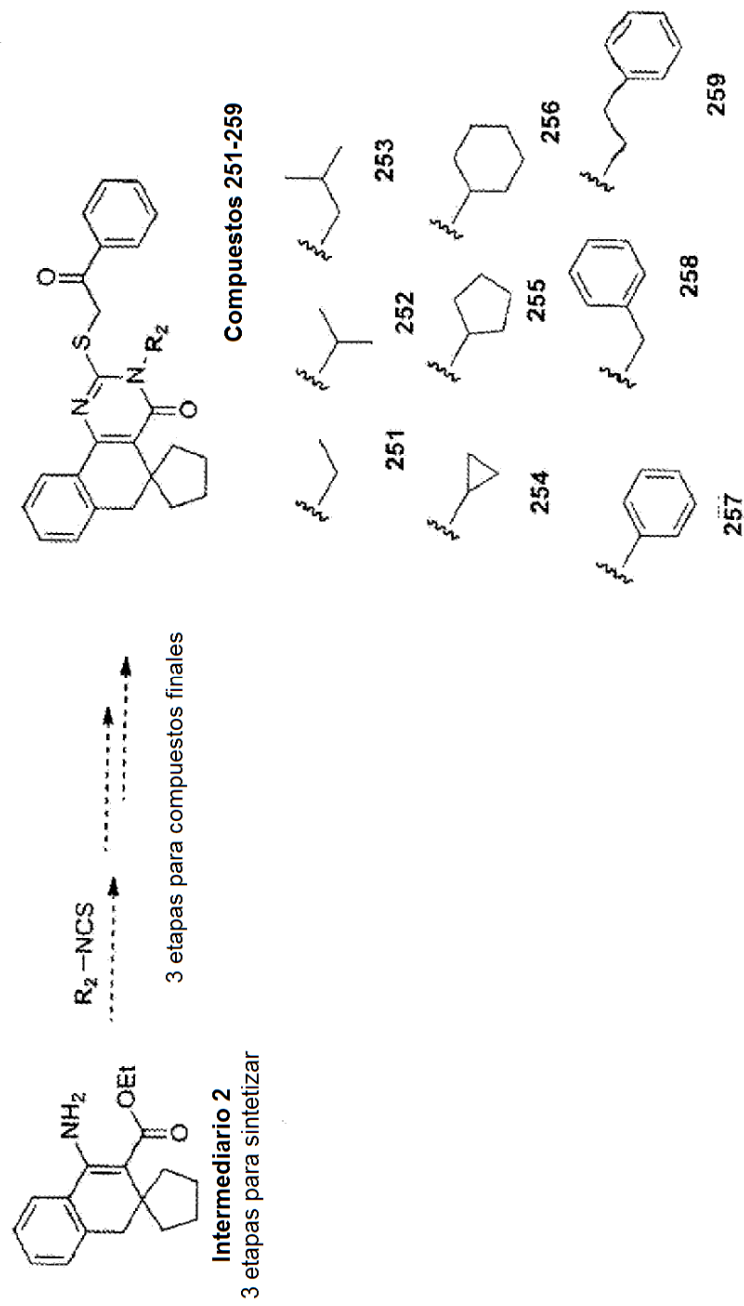
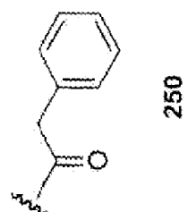
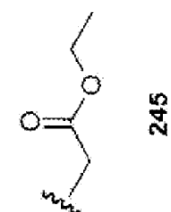
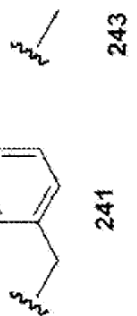
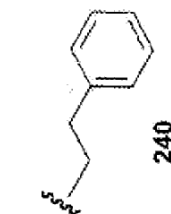
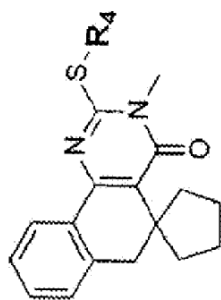
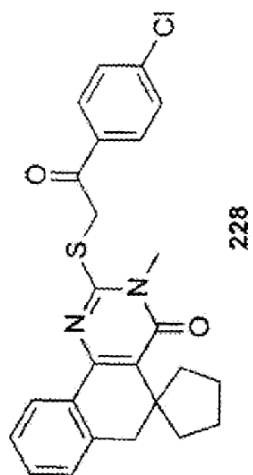


FIG. 29F

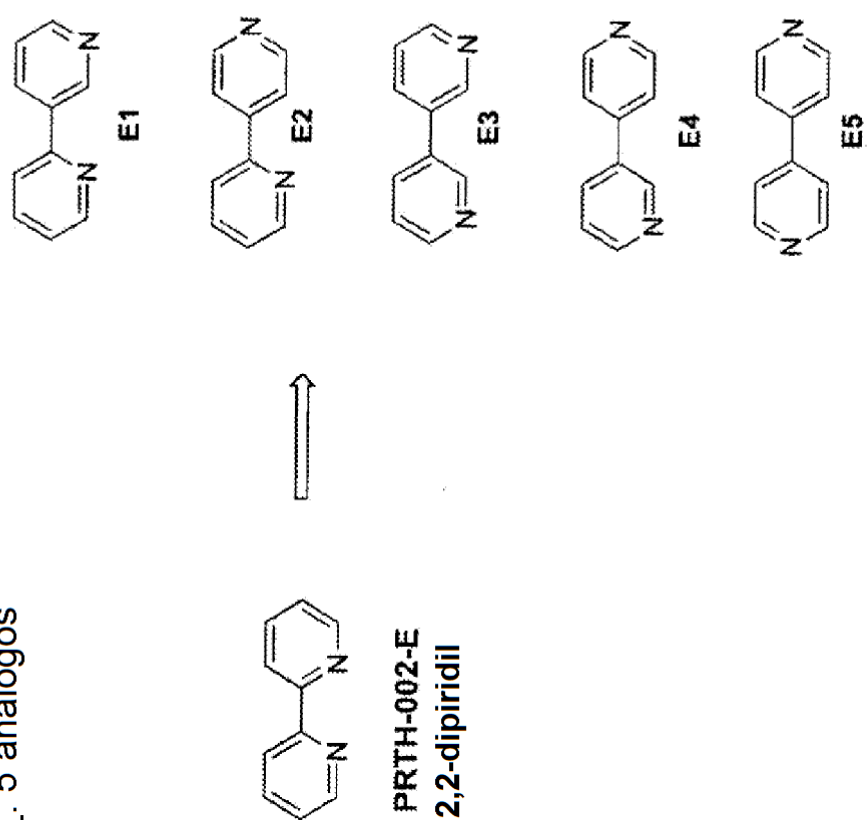
Análogos disponibles para pieza de cola



Estrategia de identificación principal de PRTH-002-E

FIG. 29G

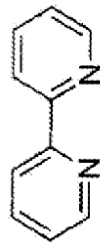
• Ronda 1: 5 análogos



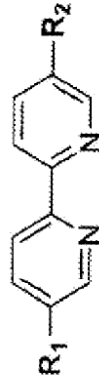
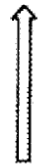
Diseño de fármaco racional para PRTH-002-E

FIG. 29H

- Ronda 1: 22 análogos



PRTH-002-E
2,2-dipiridil



PRTH-002-E6 a E27

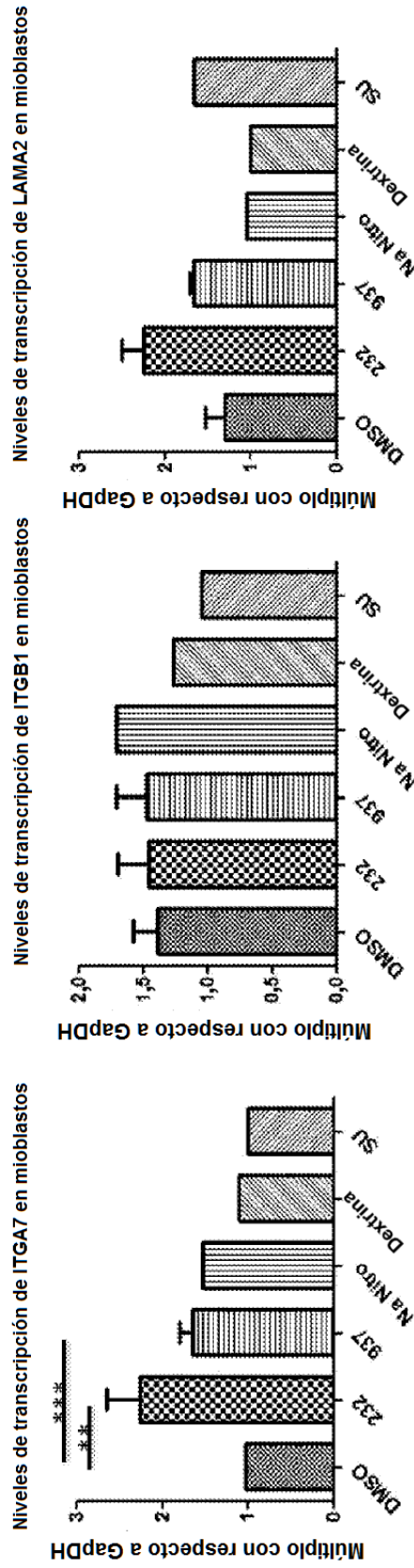
$R_1 = \text{OMe, } t\text{Bu, CF}_3, \text{F, NMe}_2, \text{NO}_2, \text{CO}_2\text{Me, CONH}_2, \text{CONHMe, CONMe}_2$
 $R_2 = \text{H}$

$R_1 = \text{Cl, Br, Me, OH, CO}_2\text{H, NH}_2$
$R_2 = \text{H}$
$R_1 = \text{Cl}$
$R_2 = \text{Cl, Br, OH}$
$R_1 = \text{Me}$
$R_2 = \text{Br, Me}$
$R_1 = \text{CO}_2\text{H}$
$R_2 = \text{CO}_2\text{H}$

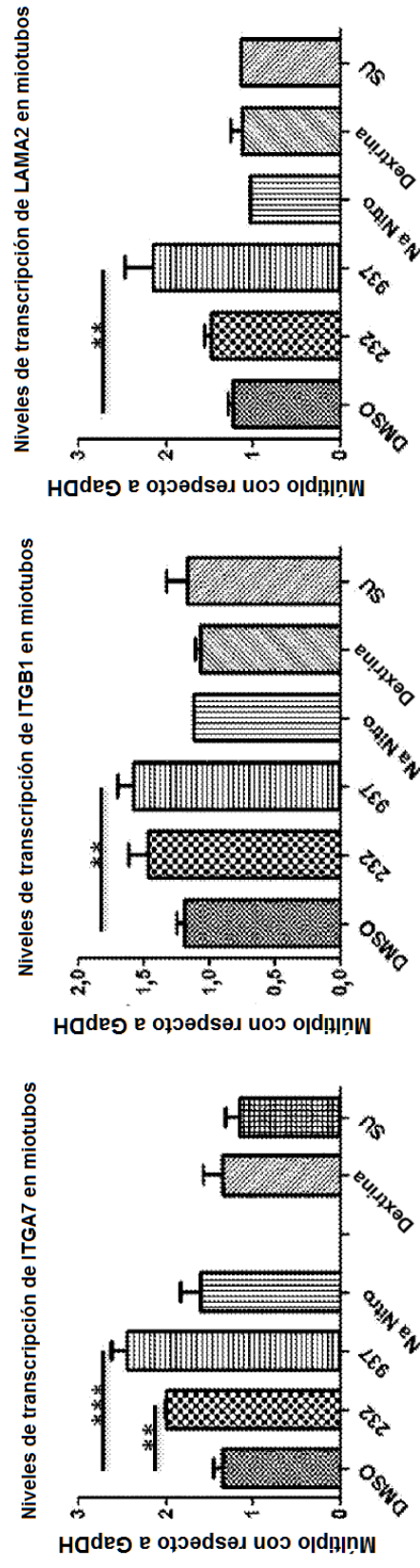
PRTH-002-E6 a E27

FIG. 30 Análisis cuantitativo en tiempo real en células de C2C12 tratadas durante 24 horas

Mioblastos



Miotubos



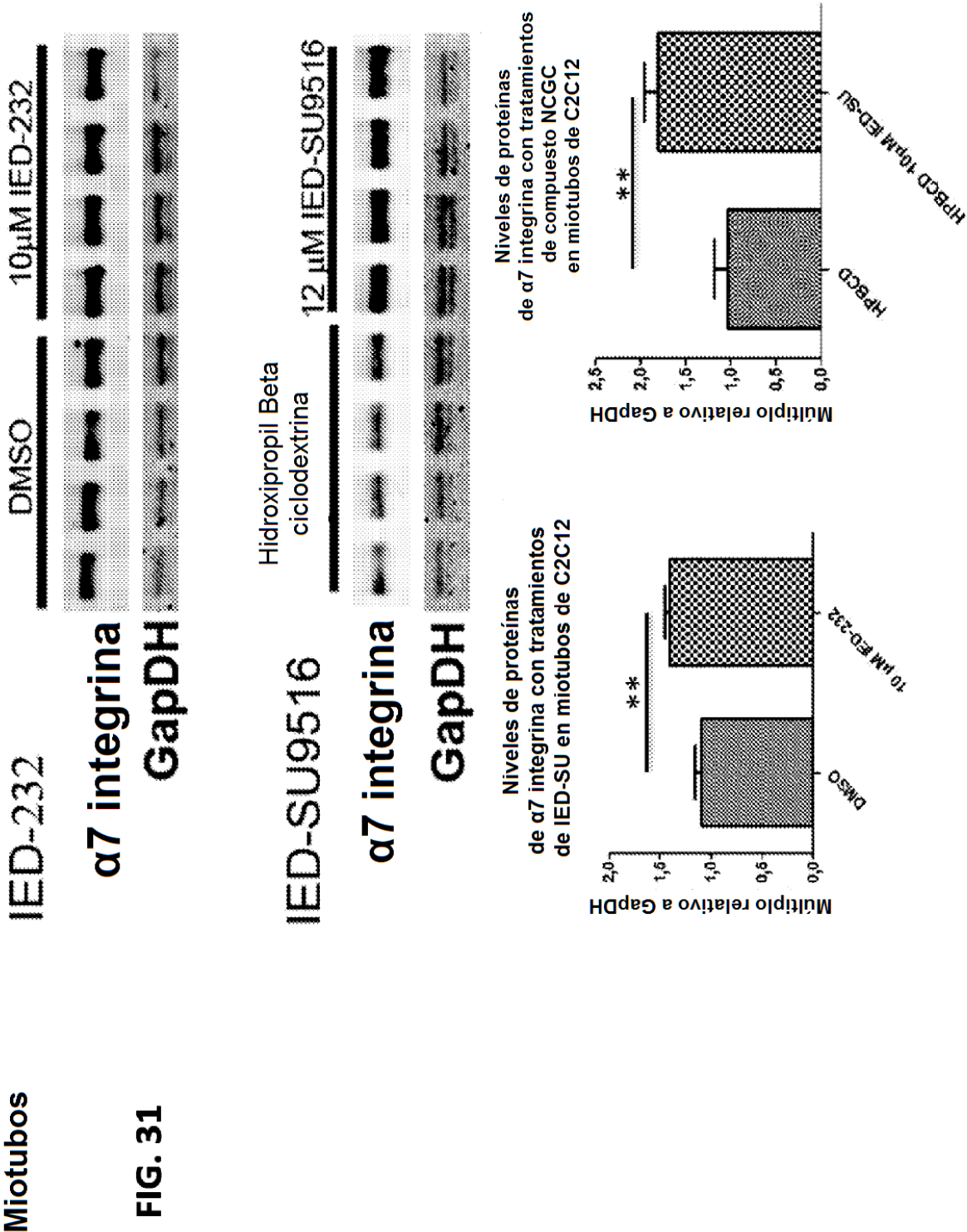


FIG. 32

