

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 709 824**

51 Int. Cl.:

A61K 31/33	(2006.01)	C07D 339/08	(2006.01)
C07D 263/56	(2006.01)	C07D 407/06	(2006.01)
C07D 311/58	(2006.01)	C07D 409/06	(2006.01)
C07D 317/54	(2006.01)	C07D 411/06	(2006.01)
C07D 319/18	(2006.01)	C07D 413/06	(2006.01)
C07D 231/56	(2006.01)	C07D 213/50	(2006.01)
C07D 333/54	(2006.01)	C07D 307/80	(2006.01)
C07D 235/06	(2006.01)	C07D 405/06	(2006.01)
C07D 401/06	(2006.01)		
C07D 327/06	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **21.02.2014** **PCT/US2014/017794**

87 Fecha y número de publicación internacional: **28.08.2014** **WO14130869**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.02.2014** **E 14753569 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.11.2018** **EP 2968249**

54 Título: **γ -dicetonas como activadores de la ruta de señalización Wnt/ β -catenina**

30 Prioridad:

22.02.2013 US 201361768033 P

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

17.04.2019

73 Titular/es:

SAMUMED, LLC (100.0%)
9381 Judicial Drive Suite 160
San Diego, California 92121, US

72 Inventor/es:

KUMAR KC, SUNIL;
WALLACE, DAVID MARK;
HOOD, JOHN y
BARROGA, CHARLENE

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 709 824 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

γ -dicetonas como activadores de la ruta de señalización Wnt/ β -catenina

5 Antecedentes

Campo técnico

La presente exposición se refiere a un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que es un activador de una o más proteínas en la ruta Wnt, incluyendo activadores de una o más proteínas Wnt, y composiciones que las comprenden. Más particularmente, se refiere al compuesto de fórmula I o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, para la utilización en el tratamiento de la osteoporosis y la osteoartritis, osteogénesis imperfecta, defectos óseos, fracturas óseas, enfermedad periodontal, otosclerosis, cicatrización de heridas, mucositis oral, mucositis gastrointestinal, defectos craneofaciales, enfermedad ósea oncolítica, lesiones cerebrales o medulares traumáticas, trastornos de atrofia cerebral/neurológicos, incluyendo la enfermedad de Parkinson, ictus, lesión de la médula espinal, enfermedad cerebral isquémica, epilepsia, enfermedad de Alzheimer, demencia, depresión, trastorno bipolar y esquizofrenia; trastornos óticos como la pérdida de células pilosas cocleares; enfermedades oculares, tales como la degeneración macular asociada a la edad, el desprendimiento retiniano, la degeneración retiniana, la oclusión de la vena retiniana, la retinopatía del prematuro, la retinitis pigmentosa, las retinopatías, la amaurosis congénita de Leber y el glaucoma; y enfermedades relacionadas con la diferenciación y crecimiento de las células madre, tales como la pérdida de pelo, las enfermedades relacionadas con la hematopoyesis y las enfermedades relacionadas con la regeneración de tejidos.

Antecedentes

La ruta de señalización Wnt/ β -catenina participa en muchos procesos biológicos. Por ejemplo, la activación aberrante de la ruta Wnt/ β -catenina conduce a varios fenotipos, entre ellos el desarrollo de una diversidad de cánceres humanos y enfermedades que conducen al desarrollo y funcionamiento anormales de las células madre [Oncogene (2009), 28(21), 2163-2172; Cancer Cell (2008), 14(6), 471-484; American Journal of Pathology (2003), 162(5), 1495-1502]. La activación crónica de la ruta de señalización Wnt/ β -catenina se ha implicado en el desarrollo de una diversidad de neoplasias malignas humanas, incluyendo el síndrome de masa ósea elevada, la esclerosteosis, carcinomas colorrectales, carcinomas hepatocelulares (CHC), carcinomas ováricos, uterinos y pancreáticos, y melanomas [BioEssays (1999) 21(12), 1021-1030; Cell (2000), 103(2), 311-320; Genes Dev. (2000), 14(15), 1837-1851]. Debido a que la ruta de Wnt/ β -catenina participa en varios procesos de crecimiento y desarrollo, la mutación de las proteínas participa en el sistema de transducción de señales Wnt/ β -catenina también se ha asociado a otras enfermedades humanas, tales como anomalías en el desarrollo, la morfogénesis de los folículos pilosos, la diferenciación de las células madre, la formación ósea y la proliferación celular

J. Chem. Research (s), 1998, 136-137, describe una ruta sintética rápida a furolianos que presentan dos grupos arilo diferentes. En particular, 3,4-dimetil-2-piperonil-5-veratrifurano se ha sintetizado a partir de vanillina y piperonal mediante la utilización del acoplamiento cruzado de un bromo- β -oxo éster y la sal sódica de otro β -oxo éster, proporcionando una 1,4-dicetona y la eliminación reductora selectiva de un grupo hidroxil alílico por óxido de paladio como etapas clave.

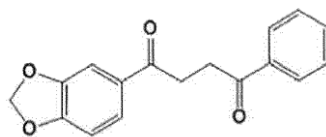
Phytochemistry, 1984, Vol. 23, nº 11, páginas 2647 - 2652 describe lignoides adicionales procedentes de *Viola sebifera*. En particular, se aislaron los 2,3-dibencilbutanos a partir de las frutas de *Viola sebifera* junto con neolignanos tetralina y naftaleno.

El documento nº US 2012/0046320 describe β -dicetonas, γ -dicetonas o γ -hidroxicetonas o análogos de los mismos que activan la señalización de Wnt/ β -catenina y, de esta manera, tratan o evitan enfermedades relacionadas con la transducción de señales.

Descripción resumida

Entre algunas realizaciones dadas a conocer en la presente memoria se incluyen un activador de la ruta de señalización de Wnt/ β -catenina que contiene un núcleo γ -dicetona. Entre otras realizaciones dadas a conocer en la presente memoria se incluyen composiciones farmacéuticas que comprenden el compuesto dado a conocer en la presente memoria y la utilización del compuesto proporcionado en la presente memoria.

Una realización de un activador de la ruta de señalización de Wnt/ β -catenina dado a conocer en la presente memoria incluye un compuesto de fórmula I:



I

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Algunas realizaciones incluyen estereoisómeros del compuesto de fórmula I.

En la presente memoria se proporcionan además composiciones farmacéuticas que comprenden el compuesto de fórmula I y un portador, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

Entre algunas realizaciones de la presente exposición se incluyen métodos para preparar el compuesto de fórmula I.

Se entiende que tanto la descripción general anterior y la descripción detallada a continuación son sólo ejemplares y explicativas y no limitativas de la invención según las reivindicaciones.

Descripción detallada

En la presente memoria se proporciona una γ -dicetona capaz de activar la ruta de señalización de *Wnt*/ β -catenina. La ruta de señalización de *Wnt*/ β -catenina se ha encontrado que desempeña un papel en la diferenciación y desarrollo de células nerviosas para el sistema nervioso central, la formación de hueso, el desarrollo y regeneración de folículos pilosos y la estimulación del crecimiento, mantenimiento y diferenciación de células madre.

La presente exposición se refiere a un compuesto de fórmula I para la utilización en el incremento de la regeneración celular o de tejidos en un paciente vertebrado. La exposición se refiere a un compuesto de fórmula I para la utilización en el incremento de la actividad de células embrionarias y/o células madre adultas, células progenitoras, células madre/progenitoras mesenquimales o células diferenciadas in vivo en un paciente vertebrado. En algunas realizaciones, un compuesto de fórmula I para la utilización en el incremento de la población de células madre o células progenitoras puede utilizarse para reparar o sustituir tejido dañado en un paciente vertebrado, en el que la regeneración celular o tisular se produce en hueso, condrocitos/cartílago, músculo, músculo esquelético, músculo cardíaco, células pancreáticas, células endoteliales, células endoteliales vasculares, células adiposas, hígado, piel, tejido conectivo, células madre hematopoyéticas, células neonatales, células sanguíneas de cordón umbilical, células hepáticas fetales, células adultas, células de médula ósea, células sanguíneas periféricas, células eritroides, granulocitos, macrófagos, granulocitos-macrófagos, células B, células T, tipos de colonias de linaje mixto multipotente, células madre embrionarias, células progenitoras/madre mesenquimales, células progenitoras/madre mesodérmicas, células progenitoras/madre neurales o células nerviosas.

Crecimiento de pelo

Las composiciones que comprenden un compuesto según la fórmula I pueden utilizarse para estimular el crecimiento de pelo.

La expresión "estimulación del crecimiento de pelo" se refiere a mantener, inducir, estimular, acelerar o revitalizar el crecimiento del pelo.

El compuesto de la presente exposición puede resultar de utilidad en el tratamiento de la alopecia en mamíferos y de esta manera puede utilizarse para estimular, incrementar o ayudar en el crecimiento de pelo. Los pacientes pueden ser hombres o mujeres. El término alopecia se refiere tanto a la ausencia completa de pelo en piel que típicamente muestra crecimiento de pelo, así como a una pérdida o disminución de la cantidad de pelo. Se reconocen múltiples tipos y causas de alopecia en el ser humano, incluyendo la calvicie de patrón masculino, la pérdida de peso inducida por quimioterapia, la alopecia congénita y la alopecia areata. El tratamiento de la alopecia puede incluir el tratamiento de la piel con ausencia total de crecimiento de pelo, así como el tratamiento de piel con un crecimiento de pelo reducido o desigual. El tratamiento con éxito resulta en un número incrementado de pelos.

Entre los pacientes para el tratamiento según la exposición se incluyen pacientes humanos, así como pacientes que son otros mamíferos, tales como perros, gatos, ratones, ratas, cabras, llamas, visones, focas, castores, armijos y ovejas. Los pacientes pueden tratarse para pérdida de peso o para potenciar el crecimiento de pelo, por ejemplo para incrementar la producción de lana o cuero.

La expresión "de tratamiento de la alopecia" se refiere a: (i) prevenir la alopecia en un animal que puede presentar

predisposición a la alopecia, (ii) inhibir, retrasar o reducir la alopecia, (iii) estimular el crecimiento de pelo, y/o (iv) prolongar la fase anágena del ciclo del pelo.

- 5 Un compuesto de fórmula I para la utilización en la estimulación del crecimiento del pelo de acuerdo con la presente exposición o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo puede aplicarse en una cantidad eficaz en la piel de los mamíferos. Por ejemplo, el compuesto puede aplicarse en el cuero cabelludo humano.

Pérdida de células ciliadas cocleares

- 10 Las composiciones que comprenden un compuesto según la fórmula I pueden utilizarse para estimular la regeneración de células ciliadas sensoriales perdidas o dañadas.

“Estimulación de la regeneración de células ciliadas sensoriales” se refiere al mantenimiento, inducción, estimulación, aceleración o revitalización del crecimiento de las células ciliadas sensoriales.

- 15 El compuesto de la presente exposición resulta útil en el tratamiento de la presbicusis en mamíferos y, de esta manera, puede utilizarse para estimular, incrementar o ayudar al crecimiento de las células ciliadas cocleares. Las células ciliadas cocleares de mamífero presentan dos tipos anatómica y funcionalmente diferentes: las células ciliadas externas e internas. Los pacientes pueden ser hombres o mujeres. La presbicusis puede estar causada por la pérdida lenta de audición que se produce como resultado del envejecimiento, tras la exposición repetida a ruidos fuertes, o como síntoma de determinadas condiciones médicas o medicaciones. En el ser humano se reconocen múltiples tipos y causas de presbicusis, incluyendo, por ejemplo, la arterioesclerosis (puede reducir la vascularidad de la cóclea, reduciendo de esta manera su suministro de oxígeno), la diabetes mellitus (puede causar vasculitis y proliferación endotelial en los vasos sanguíneos de la cóclea, reduciendo de esta manera su riego sanguíneo), una mala alimentación (la ingesta incrementada de grasas saturadas puede acelerar los cambios ateroscleróticos), el estrés, las enfermedades cardíacas, las complicaciones de la diabetes en los vasos sanguíneos, la presión sanguínea elevada, el tabaquismo (que se ha afirmado que acentúa los cambios ateroscleróticos en los vasos sanguíneos) y las infecciones víricas o bacterianas. Entre los fármacos, medicaciones, sustancias o toxinas que pueden causar presbicusis como síntoma se incluyen, por ejemplo, aminoglucósidos (gentamicina, estreptomina, etc.) y otros antibióticos (macrólidos y vancomicina), agentes antineoplásicos (los compuestos a base de platino, cisplatino y carboplatino), salicilatos (aspirina), quinina y diuréticos del asa (ácido etacrínico, furosemida, bumetanida, etc.).

- 35 La expresión tratar la presbicusis se refiere tanto al tratamiento de los pacientes con pérdida total de la audición como a la pérdida parcial de audición. El tratamiento con éxito resulta en una mejora de la audición del paciente.

- 40 Un compuesto para la utilización en la estimulación de la regeneración de las células ciliadas sensoriales según la presente exposición o una sal farmacológicamente aceptable del mismo puede aplicarse en un compuesto eficaz en el oído de los mamíferos. Por ejemplo, el compuesto puede aplicarse en el oído interno, o mediante la inyección intratimpánica en la membrana de la ventana redonda o en proximidad a la misma.

Trastornos neurológicos

- 45 El compuesto según la presente exposición puede modular el destino celular de las células madre neurales y estimular la diferenciación de estos precursores neurales en neuronas funcionales y células gliales.

Las composiciones que comprenden un compuesto según la fórmula I pueden utilizarse para tratar las enfermedades neurodegenerativas.

- 50 Entre los ejemplos no limitativos de enfermedades neurodegenerativas se incluyen la enfermedad de Alzheimer, la esquizofrenia o el trastorno esquizoafectivo, el trastorno bipolar o el trastorno unipolar, la depresión, la drogadicción, las enfermedades neurodegenerativas, el autismo o los trastornos del espectro autista, o un trastorno que resulta de daños neurales, tales como las lesiones espinales o las lesiones cerebrales. La enfermedad neurodegenerativa puede ser, por ejemplo, la esclerosis lateral amiotrófica (enfermedad de Lou Gehrig) o la enfermedad de Parkinson.

- 55 Entre otros ejemplos no limitativos de enfermedades neurodegenerativas se incluyen enfermedades oculares, incluyendo, aunque sin limitarse a ellas, la degeneración macular asociada a la edad, la degeneración macular asociada a la edad seca, la atrofia geográfica, la retinopatía diabética, el edema macular diabético, el desprendimiento retiniano, la oclusión de la vena retiniana, la retinopatía del prematuro, la retinitis pigmentosa, las retinopatías, la amaurosis congénita de Leber y el glaucoma.

La exposición proporciona además un compuesto de fórmula I para la utilización en el tratamiento de las lesiones cerebrales que resultan de una lesión traumática o ictus.

- 65 Otro aspecto de la exposición es un compuesto de fórmula I para la utilización en la potenciación de la proliferación y diferenciación de progenitores neurales.

En un aspecto, la exposición proporciona un compuesto de fórmula I para la utilización en la potenciación de la generación nerviosa.

- 5 En otro aspecto, la presente exposición proporciona un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para la utilización en el tratamiento de una enfermedad neurodegenerativa.

El compuesto según la presente exposición puede administrarse solo o en combinación con otro agente activo. En una realización, un compuesto proporcionado en la presente memoria puede coadministrarse con un inhibidor de acetilcolinesterasa (p.ej., Aricept) para la enfermedad de Alzheimer o L-DOPA para la enfermedad de Parkinson.

Formación ósea

15 Las composiciones que comprenden un compuesto de fórmula I pueden utilizarse para tratar, prevenir o aliviar las condiciones óseas. La presente exposición proporciona un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para la utilización en (i) la reducción de la pérdida de masa ósea, (ii) el incremento de la masa ósea, (iii) el mantenimiento de la masa ósea, y/o (iv) la reducción de la pérdida del calcio del hueso. El compuesto podría utilizarse para tratar, prevenir o retrasar una condición ósea. La exposición proporciona además un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para la utilización en la estimulación de la curación de las fracturas óseas o defectos óseos. Cualquiera de los usos anteriormente mencionados puede implicar la administración conjunta de un agente que incrementa la masa ósea o evita la pérdida de masa ósea.

25 Tal como se utiliza en la presente memoria, la expresión “condición ósea” incluye cualquier condición en la que resulta deseable incrementar la masa ósea o la densidad ósea y/o prevenir la pérdida de masa ósea o densidad ósea. Una condición ósea incluye cualquier condición que incrementa el número de osteoclastos, incrementa la actividad de osteoclastos, incrementa la resorción ósea, incrementa la fibrosis de la médula o altera el contenido de calcio del hueso.

30 Entre los ejemplos no limitativos de las condiciones óseas se incluyen condiciones óseas metabólicas, tales como la osteodistrofia renal, formas primarias de osteoporosis (p.ej., osteoporosis postmenopáusica y senil) y formas secundarias de osteoporosis que se desarrollan como resultado de un estado patológico subyacente. Por ejemplo, la osteoporosis puede desarrollarse en pacientes que presentan trastornos endocrinos, tales como hiperparatiroidismo, hipotiroidismo e hipertiroidismo, hipogonadismo, hipercalcemia debido a neoplasia maligna, tumores pituitarios, diabetes de tipo I o enfermedad de Addison. Las neoplasias, tales como el mieloma múltiple y la carcinomatosis también pueden llevar al desarrollo de osteoporosis. Además, algunos problemas gastrointestinales, tales como la malnutrición, la malabsorción, la insuficiencia hepática y las deficiencias de vitamina C o D, y la administración crónica de fármacos, tales como anticoagulantes, quimioterapéuticos, corticoesteroides, anticonvulsivos y alcohol puede conducir al desarrollo de osteoporosis.

40 Entre los ejemplos no limitativos de condiciones óseas se incluyen además osteonecrosis, osteoartritis, artritis reumatoide, enfermedad de Paget, osteogénesis imperfecta, hiperparatiroidismo crónico, hipertiroidismo, enfermedad de Gorham-Stout, síndrome de McCune-Albright y pérdida de hueso de la cresta alveolar.

45 Entre las condiciones óseas pueden incluirse, además, aunque sin limitarse a ellas, condiciones que resultan en la pérdida ósea, por ejemplo cánceres y tumores (tales como osteosarcoma y mieloma múltiple), enfermedades renales (incluyendo la insuficiencia renal aguda, la insuficiencia renal crónica, la distrofia ósea renal y el daño por reperfusión renal), las enfermedades renales y el fallo ovárico prematuro.

50 Los trastornos endocrinos, las deficiencias de vitaminas y las infecciones víricas también pueden conducir al desarrollo de condiciones óseas que pueden tratarse tal como se describe en la presente memoria. Un ejemplo de una condición ósea causada por un trastorno nutricional es la osteomalacia, un trastorno nutricional causado por una deficiencia de vitamina D y calcio. Se denomina “raquitismo” en niños y “osteomalacia” en adultos. Está marcada por un ablandamiento de los huesos (debido a una mineralización alterada, con acumulación excesiva de osteoides), dolor, sensibilidad, atrofia y debilidad muscular, anorexia y pérdida global de peso. Puede resultar de una mala alimentación, embarazos repetidos y lactancia (que agota o reduce las reservas de vitamina D y calcio) y la resistencia a la vitamina D.

Entre las condiciones óseas se incluyen condiciones resultantes del tratamiento de un paciente con fármacos, por ejemplo la osteopenia resultante del tratamiento con ciclosporina A o FK506.

60 Entre las condiciones óseas se incluyen además fracturas óseas, traumatismos óseos, condiciones asociadas a cirugía ósea post-traumática, post-cirugía prostética de cadera, post-cirugía ósea plástica, post-cirugía dental, quimioterapia ósea, post-cirugía dental y radioterapia ósea. Entre las fracturas se incluyen todos los tipos de fractura microscópica y macroscópica. Entre los ejemplos de fracturas se incluyen fractura de avulsión, fractura conminuta, fractura transversal, fractura oblicua, fractura espiral, fractura segmentaria, fractura desplazada, fractura impactada,

fractura en tallo verde, fractura en rodete, fractura por fatiga, fractura intraarticular (fractura epifisaria), fractura cerrada (fractura simple), fractura abierta (fractura compuesta) y fractura oculta.

Entre otros ejemplos no limitativos de condiciones óseas se incluyen la deformación ósea, la deformación espinal, el aflojamiento prostético, la displasia ósea, la escoliosis, la enfermedad y defectos periodontales, la reparación dental y la osteítis fibrosa.

La exposición proporciona además un compuesto de fórmula I para la utilización en el tratamiento de un paciente que necesita la reparación ósea tras la cirugía, tal como la reparación craneo-maxilofacial tras la extirpación tumoral, la reconstrucción ósea quirúrgica tras lesión traumática, la reparación de anomalías hereditarias u otras anomalías físicas y la estimulación de la cicatrización ósea en la cirugía plástica.

La exposición proporciona además un compuesto de fórmula I para la utilización en el tratamiento de un paciente que necesita de reparación ósea tras recibir un implante (incluyendo las sustituciones articulares y los implantes dentales), prótesis o injerto óseo.

La exposición proporciona además un compuesto de fórmula I para la utilización en el tratamiento de un paciente que:

a) requiere una densidad ósea incrementa o cicatrización ósea, b) se ha sometido o se está sometiendo actualmente a terapia de corticosteroides, diálisis, quimioterapia para la pérdida ósea postmenopáusica, terapia de radiación para cáncer, o terapia de sustitución hormonal, c) está inmovilizado o sometido a reposo prolongado en cama debido a lesión ósea, d) sufre de alcoholismo, diabetes, hiperprolactinemia, anorexia nerviosa, amenorrea primaria y secundaria, u ooforectomía, e) sufre de insuficiencia renal, f) tiene 50 o más años, o g) es una mujer.

La exposición proporciona además un compuesto de fórmula I para la utilización en el tratamiento de un paciente afectado por una enfermedad seleccionada de calcificación arterial, espondilitis anquilosante, osificación del ligamento longitudinal posterior, miositis osificante, hiperostosis esquelética idiopática difusa, tendinitis calcificante, enfermedad del manguito rotador del hombro, espolones óseos, degeneración del cartílago o ligamento debida al depósito de cristales de hidroxipatito y condrocalcinosis.

La exposición proporciona además un compuesto de fórmula I para la utilización en el tratamiento de un paciente junto con un agente que incrementa la masa ósea o evita la pérdida de masa ósea. En una realización, el agente que incrementa la masa ósea es un factor de crecimiento, un mineral, una vitamina, una hormona, una prostaglandina, un inhibidor de 15-lipooxigenasa, una proteína morfogénica ósea u otro elemento de la superfamilia de TGF-beta que incrementa la formación de hueso, un inhibidor de la ACE, una proteína Hedgehog, exametasona, calcitonina o un fragmento activo de la misma. En una realización, el agente que evita la pérdida de masa ósea es progestina, estrógeno, una combinación de estrógeno/progestina, estrona, estriol, 17 α - o 17 β -etil estradiol, SB242784, polifosfonatos, bisfosfonatos o un fragmento activo de los mismos.

Enfermedades intestinales

El compuesto según la fórmula I también puede utilizarse en el tratamiento de la inflamación gastrointestinal. La expresión "inflamación gastrointestinal" tal como se utiliza en la presente memoria se refiere a la inflamación de una capa mucosa del tracto gastrointestinal y comprende condiciones inflamatorias agudas y crónicas. La inflamación aguda se caracteriza generalmente por un tiempo corto de aparición y la infiltración o flujo de entrada de neutrófilos.

La expresión "inflamación gastrointestinal crónica" se refiere a la inflamación de la mucosa del tracto gastrointestinal que se caracteriza por un periodo de inicio relativamente más largo, es de larga duración (p.ej., de varios días, semanas, meses o años y hasta de toda la vida del paciente) y se asocia a la infiltración o flujo de entrada de células mononucleares y puede estar adicionalmente asociada a periodos de remisión espontánea y aparición espontánea. De esta manera, los pacientes con inflamación gastrointestinal crónica pueden esperar que se requiera un periodo largo de supervisión, observación o cuidado. Entre las "condiciones inflamatorias gastrointestinales crónicas" (también denominadas "enfermedades inflamatorias gastrointestinales crónicas") con tal inflamación crónica se incluyen, aunque sin limitarse necesariamente a la enfermedad intestinal inflamatoria (EII), colitis inducida por insultos ambientales (p.ej., inflamación gastrointestinal (p.ej., colitis) causada o asociada a (p.ej., como efecto secundario) un régimen terapéutico, tal como la administración de quimioterapia, terapia de radiación, y similares), colitis en condiciones tales como la enfermedad granulomatosa crónica, enfermedad celíaca, esprúe celíaco (una enfermedad hereditaria en la que el revestimiento intestinal está inflamado en respuesta a la ingestión de una proteína conocida como gluten), alergias alimentarias, gastritis, gastritis infecciosa o enterocolitis (p.ej., gastritis activa crónica infectada por *Helicobacter pylori*) y otras formas de inflamación gastrointestinal causadas por un agente infeccioso, y otras condiciones similares.

Tal como se utiliza en la presente memoria, "enfermedad intestinal inflamatoria" o "EII" se refiere a cualquiera de entre una diversidad de enfermedades caracterizadas por inflamación de la totalidad o parte de los intestinos. Entre los ejemplos de enfermedades intestinales inflamatorias se incluyen, aunque sin limitarse a ellas, la enfermedad de

Crohn y la colitis ulcerosa. La referencia a EII durante toda la memoria se utiliza a lo largo de la misma como ejemplo de las condiciones inflamatorias gastrointestinales proporcionadas en la presente memoria y no pretende ser limitativa.

- 5 El compuesto según la fórmula I puede administrarse en un paciente antes de la aparición de síntomas más graves (p.ej., antes del inicio de un ataque inflamatorio agudo) o después de la aparición de síntomas agudos o crónicos (p.ej., después del inicio de un ataque inflamatorio agudo). De esta manera, los agentes pueden administrarse en cualquier tiempo y pueden administrarse en cualquier intervalo. En una realización, un compuesto según la fórmula I puede administrarse aproximadamente 8 horas, aproximadamente 12 horas, aproximadamente 24 horas, aproximadamente 2 días, aproximadamente 4 días, aproximadamente 8 días, aproximadamente 16 días, aproximadamente 30 días o 1 mes, aproximadamente 2 meses, aproximadamente 4 meses, aproximadamente 8 meses o aproximadamente 1 año después de la aparición inicial de síntomas asociados a inflamación gastrointestinal y/o después del diagnóstico de inflamación gastrointestinal en el paciente.
- 10
- 15 En el caso de que se administren dosis múltiples, pueden administrarse dosis posteriores dentro de las aproximadamente 16 semanas, aproximadamente 12 semanas, aproximadamente 8 semanas, aproximadamente 6 semanas, aproximadamente 4 semanas, aproximadamente 2 semanas, aproximadamente 1 semana, aproximadamente 5 días, aproximadamente 72 horas, aproximadamente 48 horas, aproximadamente 24 horas, aproximadamente 12 horas, aproximadamente 8 horas, aproximadamente 4 horas, o aproximadamente 2 horas o menos posteriores a la dosis anterior. En una realización, las dosis se administran a intervalos comprendidos entre por lo menos cada dos semanas y cada cuatro semanas (p.ej., intervalos mensuales) con el fin de mantener el efecto terapéutico deseado máximo (p.ej., para proporcionar el mantenimiento o alivio de los síntomas asociados a EII).
- 20
- 25 El compuesto según la fórmula I también puede administrarse para la utilización en el tratamiento de la mucositis. El término "mucositis" tal como se utiliza en la presente memoria se refiere a lesiones inflamatorias y/o ulcerosas en cualquier sitio a lo largo del tracto gastrointestinal (GI). Las enfermedades infecciosas, la inmunodeficiencia y las medicaciones pueden ser causativas. Una de las causas principales de mucositis es la terapia de cáncer a dosis alta. En algunas realizaciones, la mucositis es mucositis de tracto alimentario o mucositis oral. La mucositis del tracto alimentario se refiere a la expresión de la lesión mucosa del continuo de la mucosa oral y gastrointestinal, de boca a ano. La mucositis oral se refiere a la inflamación particular y ulceración que se produce en la boca. La mucositis oral es una complicación común y con frecuencia debilitante del tratamiento del cáncer.
- 30

Medicine regenerativa

- 35 Las células madre pluripotentes (células MP) son capaces de diferenciarse en cualquier tipo celular del cuerpo y conservar la propiedad de autorrenovación, proporcionando de esta manera una fuente potencialmente ilimitada de nuevo tejido sano. A este respecto, las células MP han atraído mucha atención debido a su utilización potencial para terapias a base de tejidos y células. La derivación de células MP originalmente dependía de la expresión vírica de los cuatro factores de transcripción, es decir, Oct4, Sox2, Klf4 y c-Myc. Sin embargo, esfuerzos recientes para evitar la manipulación genética con el objetivo final de aplicaciones clínicas han conducido a los investigadores a definir adicionalmente las rutas de señalización implicadas en la reprogramación celular con el objetivo de sustituir la expresión génica ectópica con proteínas o moléculas pequeñas. La señalización de Wnt/ β -catenina en particular se ha destacado como una de las rutas clave en este proceso.
- 40
- 45

- Las células somáticas tal como se denominan en la presente exposición se refieren a células que han alcanzado la diferenciación en células que componen diversos órganos del cuerpo. En algunas realizaciones, pueden utilizarse dos o más células somáticas en los métodos descritos en la presente memoria. Por ejemplo, puede utilizarse una combinación de una línea celular epitelial y células mesenquimales, una combinación de células endoteliales y células mesenquimales, o una combinación de células epiteliales y células mesenquimales.
- 50

- No existen limitaciones particulares de órganos capaces de formarse con las células somáticas proporcionadas en la presente memoria. Entre los ejemplos no limitativos se incluyen diversos órganos, tales como folículo piloso, pulmón, riñón, hígado, páncreas, bazo, corazón, vesícula biliar, intestino delgado, colon, intestino grueso, articulación, hueso, diente, vaso sanguíneo, conducto linfático, córnea, cartílago, órgano olfativo o órgano auditivo.
- 55

- Pueden utilizarse diversos mamíferos sin limitación como origen de las células proporcionadas en la presente memoria dependiendo del propósito pretendido final de las células. Por ejemplo, entre los mamíferos se incluyen chimpancés, otros primates, animales domésticos tales como perros o gatos, animales de granja, tales como vacas, cerdos, caballos, ovejas o cabras, animales de laboratorios tales como conejos, ratas, ratones o cobayas. En algunas realizaciones, los mamíferos son ratones desnudos, ratones SCID o ratas desnudas. Además, las combinaciones de células pueden incluir combinaciones homogéneas o combinaciones heterogéneas. En algunas realizaciones, la combinación es una combinación homogénea. En algunas realizaciones, el cultivo de células somáticas de uno o más tipos de células somáticas diferenciadas tal como se ha indicado anteriormente puede combinarse con uno o más activadores de la ruta de señalización de Wnt/ β -catenina según la fórmula I.
- 60
- 65

Definiciones

A menos que se indique lo contrario, todos los términos técnicos y científicos utilizados en la presente memoria presentan los mismos significados entendidos comúnmente por el experto ordinario en la materia a la que se refiere la presente exposición. Todas las patentes, solicitudes, solicitudes publicadas y otras publicaciones se incorporan como referencia en su totalidad. En el caso de que exista una pluralidad de definiciones para un término en la presente memoria, aquellos en la presente sección prevalecerán, a menos que se indique lo contrario.

El experto en la materia reconocerá que algunas estructuras descritas en la presente memoria pueden ser formas de resonancia o tautómeros de compuestos que pueden representarse razonablemente mediante otras estructuras químicas, aunque cinéticamente el experto reconozca que tales estructuras son sólo una parte muy pequeña de una muestra de tal compuesto o compuestos. Tales compuestos se encuentran claramente contemplados dentro del alcance de la presente exposición, aunque tales formas de resonancia o tautómeros no están representados en la presente memoria.

Los compuestos proporcionados en la presente memoria pueden comprender diversas formas estereoquímicas. Los compuestos comprenden además diastereómeros, así como isómeros ópticos, p.ej., mezclas de enantiómeros, incluyendo mezclas racémicas, así como enantiómeros y diastereómeros individuales, que aparecen como consecuencia de la asimetría estructural en determinados compuestos. La separación de los isómeros individuales o síntesis selectiva de los isómeros individuales se lleva a cabo mediante la aplicación de diversos métodos que son bien conocidos por el experto en la materia. A menos que se indique lo contrario, cuando se hace referencia a un compuesto dado a conocer o se ilustra mediante una estructura sin especificar la estereoquímica y presenta uno o más centros quirales, se entiende que representa todos los posibles estereoisómeros del compuesto.

El término “administración” o “administrar” se refiere a un método para proporcionar una dosis de un compuesto o composición farmacéutica en un vertebrado o invertebrado, incluyendo un mamífero, un ave, un pez o un anfibio, en donde el método es, p.ej., la vía oral, subcutánea, intravenosa, intralinfática, intranasal, tópica, transdérmica, intraperitoneal, intramuscular, intrapulmonar, vaginal, rectal, otológica, neuro-otológica, intraocular, subconjuntival, mediante inyección en la cámara anterior del ojo, intravítrea, intraperitoneal, intratecal, intracística, intrapleural, mediante irrigación de heridas, intrabucal, intraabdominal, intraarticular, intraaural, intrabronquial, intracapsular, intrameningea, mediante inhalación, mediante instilación endotraqueal o endobronquial, mediante instilación directa en las cavidades pulmonares, intraespinal, intrasinoval, intratorácica, mediante irrigación por toracostomía, epidural, intratimpánica, intracisternal, intravascular, intraventricular, intraósea, mediante irrigación del hueso infectado, o mediante aplicación como parte de cualquier mezcla con un dispositivo protésico. El método de administración puede variar dependiendo de diversos factores, p.ej., los componentes de la composición farmacéutica, el sitio de la enfermedad, la enfermedad implicada y la gravedad de la enfermedad.

Un “diagnóstico” tal como se utiliza en la presente memoria es un compuesto, método, sistema o dispositivo que ayuda a la identificación o caracterización de un estado de salud o enfermedad. El diagnóstico puede utilizarse en ensayos estándares tal como es conocido de la técnica.

La expresión “portador farmacéuticamente aceptable”, “diluyente farmacéuticamente aceptable” o “excipiente farmacéuticamente aceptable” incluye todos y cada uno de los solventes, cosolventes, agentes acomplejantes, medios de dispersión, recubrimientos, agentes isotónicos y de retraso de la absorción y similares que no resultan indeseables biológicamente o de otro modo. La utilización de tales medios y agentes para sustancias farmacéuticamente activas es bien conocida de la técnica. Excepto en la medida en que cualquier medio o agente convencional sea incompatible con el ingrediente activo, se encuentra contemplada su utilización en las composiciones terapéuticas. También pueden incorporarse ingredientes activos complementarios en las composiciones. Además, pueden incluirse diversos adyuvantes, tales como los utilizados comúnmente en la técnica. Estos compuestos y otros compuestos similares se describen en la literatura, p.ej., en Merck Index, Merck & Company, Rahway, NJ. Se describen consideraciones para la inclusión de diversos componentes en las composiciones farmacéuticas en, p.ej., Gilman et al. (editores) (2010); Goodman and Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics, 12a ed., The McGraw-Hill Companies.

La expresión “sal farmacéuticamente aceptable” se refiere a sales que conservan la eficacia y propiedades biológicas de los compuestos proporcionados en la presente memoria y que no resultan indeseables biológicamente o de otro modo. En muchos casos, los compuestos proporcionados en la presente memoria son capaces de formar sales de ácido y/o base en virtud de la presencia de grupos amino y/o carboxilo o grupos similares a los mismos. Pueden formarse sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables con ácidos inorgánicos y ácidos orgánicos. Entre los ácidos inorgánicos a partir de los cuales pueden derivarse sales se incluyen, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares. Entre los ácidos orgánicos a partir de los cuales pueden formarse sales se incluyen, por ejemplo, ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido salicílico y similares. Pueden formarse sales de adición de base farmacéuticamente aceptables con bases inorgánicas y bases orgánicas. Entre las bases inorgánicas a partir de las cuales se derivan

sales se incluyen, por ejemplo, sodio, potasio, litio, amonio, calcio, magnesio, hierro, cinc. Cobre, manganeso, aluminio y similares; resultan particularmente preferentes las sales de amonio, potasio, sodio, calcio y magnesio. Entre las bases orgánicas a partir de las cuales pueden derivarse sales se incluyen, por ejemplo, aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas, incluyendo aminas sustituidas naturales, aminas cíclicas, resinas de intercambio iónico básicas, y similares, específicamente tales como isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, tripropilamina y etanolamina. Muchas de tales sales son conocidas en la técnica, por ejemplo tal como se describen en el documento nº WO 87/05297.

“Solvato” se refiere al compuesto formado por la interacción de un solvente y un activador de la ruta de Wnt tal como se proporciona en la presente memoria o una sal del mismo. Los solvatos adecuados son solvatos farmacéuticamente aceptables, incluyendo hidratos.

El término “paciente” tal como se utiliza en la presente memoria se refiere a un ser humano o a un mamífero no humano, p.ej., un perro, un gato, un ratón, una rata, una vaca, una oveja, un cerdo, una cabra, un primate no humano, o un ave, p.ej., un pollo, así como cualquier otro vertebrado o invertebrado. En algunas realizaciones, el paciente es un ser humano.

El término “mamífero” se utiliza en su sentido biológico habitual. De esta manera, incluye específicamente seres humanos, vacas, caballos, monos, perros, gatos, ratones, ratas, vacas, ovejas, cerdos, cabras y primates no humanos, aunque también incluye muchas otras especies.

El término “vertebrado” se utiliza en su sentido biológico habitual. De esta manera, incluye específicamente las clases Agnatha (peces sin mandíbulas), condroictios (peces cartilaginosos), osteictios (peces óseos), anfibios (Amphibia), reptiles (Reptilia), aves (Aves) y mamíferos (Mammalia).

La expresión “cantidad terapéuticamente eficaz” o “cantidad farmacéuticamente eficaz” de un compuesto tal como se proporciona en la presente memoria es una que resulta suficiente para conseguir el efecto fisiológico deseado y puede variar según la naturaleza y gravedad de la condición patológica, y la potencia del compuesto. La expresión “cantidad terapéuticamente eficaz” también pretende incluir el compuesto de fórmula I en combinación con otro u otros agentes que resultan eficaces para tratar las enfermedades y/o condiciones relacionadas con Wnt. La combinación de compuestos puede ser una combinación sinérgica. La sinergia, tal como se describe, por ejemplo, en Chou y Talalay, *Advances in Enzyme Regulation* (1984), 22, 27-55, se produce cuando el efecto de los compuestos administrados en combinación es superior al efecto aditivo de los compuestos administrados por separado como agentes individuales. En general, se demuestra más claramente un efecto sinérgico a concentraciones subóptimas de los compuestos. Se apreciará que pueden utilizarse concentraciones diferentes para la profilaxis y para el tratamiento de una enfermedad activa. Esta cantidad además puede depender de la altura, peso, sexo, edad e historial médico del paciente.

Un efecto terapéutico alivia, en cierta medida, uno o más de los síntomas de la enfermedad y puede incluir la curación de la misma. “Curación” se refiere a que los síntomas de una enfermedad resultan eliminados. Sin embargo, pueden existir determinados efectos a largo plazo o permanentes de la enfermedad incluso tras conseguirse una cura (tal como un daño tisular extensivo).

“Tratar”, “tratamiento” o “tratando”, tal como se utilizan en la presente memoria, se refieren a la administración de un compuesto o composición farmacéutica tal como se proporciona en la presente memoria con fines terapéuticos. La expresión “tratamiento terapéutico” se refiere a administrar un tratamiento en un paciente que ya sufre de una enfermedad, causando de esta manera un efecto terapéutico beneficioso, tal como la mejora de los síntomas existentes, la prevención de síntomas adicionales, la mejora o prevención de causas metabólicas subyacentes de síntomas, el retraso o bloqueo del desarrollo posterior de un trastorno, y/o la reducción de la gravedad de los síntomas que se desarrollarán o que se espera que se desarrollen.

La expresión “de elución de compuesto” debe entenderse que se refiere a todos y cada uno de los mecanismos, p.ej., difusión, migración, permeación y/o desorción, por los que el compuesto o compuestos incorporados en el material o recubrimiento de elución de compuesto pasa desde el mismo al tejido corporal circundante con el tiempo.

La expresión “liberación controlada” comprende muchos tipos de liberación controlada, incluyendo, por ejemplo, la liberación inmediata, la liberación pulsada, la liberación lenta, la liberación sostenida y la liberación retardada, para conseguir un perfil de administración deseado de un compuesto.

La expresión “material de elución de compuesto” y/o “recubrimiento de elución de compuesto” y/o “material de liberación controlada” deben entenderse en la presente memoria como referidos a cualquier material natural, sintético o semisintético en el que puede incorporarse uno o más compuestos y a partir del cual el compuesto o compuestos incorporados puede eluirse con el tiempo. Entre los materiales para la administración de un compuesto se incluyen un amplio abanico de polímeros y matrices de molécula pequeña. Para muchos sistemas de compuesto-polímero, la liberación del compuesto está dominada por la difusión del compuesto a través de una matriz de polímero. Los materiales de polímero para recubrimientos de administración de compuesto pueden ser duraderos o

degradables [ver, p.ej., Current Pharmaceutical Design 16(36):3978-3988, 2010]. Se utilizan polímeros duraderos en dispositivos tales como las endoprótesis Cordis Cypher, Boston Scientific Taxus, Boston Scientific Promus, Abbott Science y Medtronic Resolute. Los polímeros duraderos pueden permitir tiempos de administración más largos y la matriz subyacente no cambia con el tiempo. Los recubrimientos de polímero degradables se utilizan en dispositivos tales como la endoprótesis OrbusNeich Combo. Estos materiales permiten controlar la liberación de un compuesto tanto mediante difusión (similar a los sistemas durables) como mediante degradación del polímero, los cuales pueden cambiar la Tg del polímero, el grosor del recubrimiento y el encapsulado del compuesto con el tiempo. Algunos dispositivos utilizan recubrimientos tanto duraderos como biodegradables, tales como una endoprótesis de recubrimiento en la luz interna y externa para dos mecanismos diferentes de administración de compuesto en un único dispositivo. En algunas realizaciones, los compuestos insolubles en agua/hidrofóbicos pueden utilizarse para recubrir directamente el dispositivo con o sin uno o más aditivos [nº de solicitud de patente US (2004) US20040224003 y solicitud de patente internacional PCT nº (2013) WO/2013/169724].

Las abreviaturas siguientes presentan los significados indicados:

EA = enfermedad de Alzheimer

APC = adenomatosis poliposis coli

L-DOPA = L-3,4-dihidroxifenilalanina

Fpl = factor potenciador linfóide

VTMR = virus del tumor mamario del ratón

IDCG = inmunodeficiencia combinada grave

FCT = factor de células T

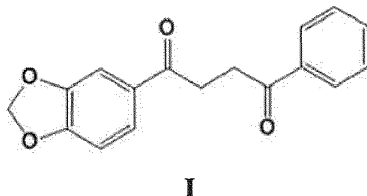
FCT = factor de crecimiento transformante

Wnt = miembro de la familia de sitio de integración de VTMR de tipo Wingless

Compuestos

Los compuestos y composiciones indicados en la presente memoria son capaces de activar la ruta de señalización Wnt/ β -catenina. La ruta de señalización de Wnt/ β -catenina se ha encontrado que desempeña un papel en la diferenciación y desarrollo de células nerviosas para el sistema nervioso central, la formación de hueso, el desarrollo y regeneración de folículos pilosos y la estimulación del crecimiento, mantenimiento y diferenciación de las células madre.

Algunas realizaciones de la presente exposición incluyen un compuesto de fórmula (I):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Administración y composiciones farmacéuticas

Algunas realizaciones incluyen composiciones farmacéuticas que comprenden: (a) una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto proporcionado en la presente memoria, o su diastereoisómero o tautómero correspondiente, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y (b) un portador farmacéuticamente aceptable.

El compuesto proporcionado en la presente memoria también puede resultar útil en combinación (administrado conjunta o secuencialmente) con otros agentes conocidos.

Son ejemplos no limitativos de enfermedades que pueden tratarse utilizando una combinación del compuesto de fórmula I y otros agentes conocidos, alopecia, fibrosis pulmonar idiopática, pérdida de audición sensorineural (SNHL, por sus siglas en inglés), lesión de la médula espinal, osteoporosis, enfermedad de Alzheimer, degeneración macular y retinitis pigmentosa.

En algunas realizaciones, puede utilizarse una combinación del compuesto de fórmula I y uno o más de monóxido (Rogaine) y finastérido (Propecia) para el tratamiento de la alopecia.

En algunas realizaciones, puede aplicarse una composición que contiene el compuesto de fórmula I después de que un cirujano dermatológico trasplante microinjertos de piel que contienen folículos pilosos. En algunas realizaciones, los microinjertos se trasplantan de una zona a otra del cuero cabelludo.

En algunas realizaciones, puede aplicarse una composición que contiene el compuesto de fórmula I tras la reducción del cuero cabelludo, que es la extirpación quirúrgica de la piel del cuero cabelludo sin piel, o después de la cirugía de colgajo, que implica trasladar el cuero cabelludo con cabello a una zona contigua que carece de cabello.

En algunas realizaciones, una combinación del compuesto de fórmula I y uno o más de pirfenidona (Esbriet), prednisona, azatioprina, N-acetilcisteína, interferón gamma-Ib, bosentán, nintedanib (BIBF-1120), QAX576 y un agente antiinflamatorio, tal como un corticoesteroide, puede utilizarse para el tratamiento de la fibrosis pulmonar idiopática.

En algunas realizaciones, una combinación del compuesto de fórmula I y una o más de las terapias siguientes: (a) regeneración de las células pilosas utilizando células madre y terapia génica, (b) con audífonos, (c) con implantes cocleares, (d) con idebenona o combinado con vitamina E, (e) con un agente antiinflamatorio, tal como un corticoesteroide, o (f) con dosis altas de vitaminas A, C y E, y magnesio, puede utilizarse para el tratamiento de la pérdida de audición sensorineural (SNHL).

En algunas realizaciones, una combinación del compuesto de fórmula I y una o más de las terapias siguientes: (a) cirugía para eliminar cualesquiera fragmentos óseos del canal espinal y para estabilizar la columna, (b) un agente antiinflamatorio, tal como un corticoesteroide, tal como metilprednisolona, (c) con terapia física y/o dispositivos mecánicos, (d) con la estimulación del brote/regeneración axonal mediante la coadministración de hidrogeles o nanofibras autoensamblantes, (e) mediante la coadministración de nanotubos de carbono, o (f) mediante la coadministración de microfibras de ácido poliláctico, puede utilizarse para tratar las lesiones de la médula espinal.

En algunos casos, el compuesto según la fórmula I se administra en combinación con uno o más segundos agentes terapéuticos, p.ej. agentes terapéuticos útiles en el tratamiento de trastornos o condiciones óseas descritas en la presente memoria. Por ejemplo, determinados segundos agentes terapéuticos pueden estimular el crecimiento de tejidos o la infiltración, tal como de factores de crecimiento. Entre los factores de crecimiento ejemplares se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, el factor de crecimiento epidérmico (FCE), el factor de crecimiento endotelial vascular (FCEV), el factor de crecimiento fibroblástico (FCF), el factor de crecimiento derivado de plaquetas (FCDP), los factores de crecimiento transformante (FCT), la hormona paratiroidea (HPT), el factor inhibidor de la leucemia (FIL) y los factores de crecimiento similares a la insulina (FCI). Otros segundos agentes terapéuticos pueden estimular el crecimiento óseo, tal como las proteínas morfogenéticas óseas (patente US nº 4.761.471; publicación de patente PCT nº WO 90/11366), osteogenina [Sampath et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA (1987), 84(20), 7109-7113], NaF [Tencer, et al., Journal of Biomedical Materials Research (1989), 23(6), 571-589], y secuencias peptídicas, tales como IKVAV [Tashiro, et al., The Journal of Biological Chemistry (1989), 264(27), 16174-16182].

En algunas realizaciones, una combinación del compuesto de fórmula I y uno o más de: alendronato (Fosamax), risedronato (Actonel, Atelvia), ibandronato (Boniva), ácido zoledrónico (Reclast, Zometa), teriparatide, raloxifeno, denosumab y ranelato de estroncio, puede utilizarse para tratar la osteoporosis.

En algunas realizaciones, una combinación del compuesto de fórmula I y una o más de las terapias siguientes: (a) terapia de hormona sistémica (p.ej., estrógeno), (b) estrógeno junto con progesterona y/o progestina, y (c) con ejercicio y/o cambios en la dieta (p.ej., un incremento de la ingesta de fuentes de calcio y vitamina D, y/o un incremento de la ingesta de fuentes de vitamina D y/o vitamina K) puede utilizarse para el tratamiento de la osteoporosis.

En algunas realizaciones, una combinación del compuesto de fórmula I y uno o más de: inhibidores de colinesterasa, tales como donepezilo (Aricept), glutamina (Razadyne) y rivastigmina (Exelon), memantina, o con bloqueantes de producción para reducir la cantidad de beta-amiloide formada en el cerebro, puede utilizarse para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.

En algunas realizaciones, una composición que contiene el compuesto de fórmula I podría combinarse con estrategias de inmunización para la utilización en la prevención de agregación del beta-amiloide en placas y para ayudar al cuerpo a eliminarla del cerebro.

En algunas realizaciones, una combinación del compuesto de fórmula I y uno o más de: bevacizumab (avastina), ranibizumab (Lucentis), pegaptanib (Macugen), o Aflibercept (Eylea) pueden utilizarse para el tratamiento de la degeneración macular.

En algunas realizaciones, una combinación del compuesto de fórmula I y una o más de las terapias siguientes: (a) terapia fotodinámica (TFD) (en algunos casos en combinación con un compuesto como verteporfina (Visudyne), (b) tratamiento láser, o (c) incremento de la ingesta de vitaminas antioxidantes y/o cinc, puede utilizarse para el tratamiento de la degeneración macular. Se sugieren las vitaminas siguientes: vitamina C, vitamina E, β -caroteno (con frecuencia vitamina A), cinc (como óxido de cinc) y cobre.

En algunas realizaciones, una combinación del compuesto de fórmula I y uno o más de los agentes activos o

terapias siguientes: (a) palmitato de vitamina A, (b) el implante retiniano Argus II, (c) UF-021 (Ocuseva), (d) células madre y/o terapia génica, o (e) puede utilizarse Pikachurin para el tratamiento de la retinitis pigmentosa.

La administración del compuesto dado a conocer en la presente memoria o las sales farmacéuticamente aceptables del mismo puede llevarse a cabo mediante cualquiera de los modos aceptados de administración para agentes que sirven a utilidades similares, incluyendo, aunque sin limitarse a ellas, las vías oral, subcutánea, intravenosa, intralinfática, intranasal, tópica, transdérmica, intraperitoneal, intramuscular, intrapulmonar, vaginal, rectal, otológica, neuro-otológica, intraocular, subconjuntival, mediante inyección en la cámara anterior del ojo, intravítrea, intraperitoneal, intratecal, intracística, intrapleural, mediante irrigación de la herida, intrabucal, intraabdominal, intraarticular, intraaural, intrabronquial, intracapsular, intrameningea, mediante inhalación, mediante instilación endotraqueal o endobronquial, mediante instilación directa en las cavidades pulmonares, intraespinal, intrasinovial, intratorácica, mediante irrigación de toracostomía, epidural, intratimpánica, intracisternal, intravascular, intraventricular, intraósea, mediante irrigación del hueso infectado, o mediante aplicación como parte de cualquier mezcla con un dispositivo protésico. En algunas realizaciones, el compuesto se administra por vía oral o parenteral.

El compuesto proporcionado en la presente memoria destinado para la utilización farmacéutica puede administrarse en forma de productos cristalinos o amorfos. Entre las composiciones farmacéuticamente aceptables pueden incluirse sólidos, semisólidos, líquidos, soluciones, coloides, liposomas, emulsiones, suspensiones, complejos, coacervados y aerosoles. Las formas de administración, tales como, p.ej., tabletas, cápsulas, polvos, líquidos, suspensiones, supositorios, aerosoles, implantes, liberación controlada o similares, se proporcionan en la presente memoria. Las formas de administración pueden obtenerse, por ejemplo, como tapones sólidos, polvos o películas mediante métodos tales como la precipitación, cristalización, molienda, trituración, procesamiento de líquidos supercríticos, coacervado, coacervado de complejos, encapsulado, emulsificación, acomplejado, liofilización, secado mediante pulverización o secado evaporativo. También puede utilizarse el secado mediante microondas o radiofrecuencias. El compuesto también puede administrarse en formas de administración de liberación sostenida o controlada, incluyendo inyecciones de depósito, bombas osmóticas, píldoras (tabletas y/o cápsulas), parches transdérmicos (incluyendo de electrotransporte), implantes y similares, para la administración pulsada prolongada y/o temporizada a una tasa predeterminada.

Los sistemas de liberación controlada pueden incluir un componente seleccionado del grupo que consiste en uno o más componentes de liberación inmediata, uno o más componentes de liberación pulsátil, uno o más componentes de liberación retardada, uno o más componentes de liberación sostenida y combinaciones de los mismos. Los sistemas pueden encontrarse en, por ejemplo, la forma de una matriz, reservorio/membrana, bomba osmótica o híbridos de los mismos. En algunas realizaciones, un sistema de liberación controlada puede incluir compuestos atrapados o de otro modo incorporados o acoplados con portadores de polímero o dispositivos poliméricos, tales como micelas, nanopartículas, microesferas, hidrogeles y otros tipos de portadores de polímero o dispositivos. En algunas realizaciones, el sistema de liberación controlada administra un compuesto proporcionado en la presente memoria a una tasa controlada durante un periodo de tiempo prolongado. En otra realización, el sistema de liberación controlada localiza la acción de un compuesto mediante la colocación espacial en un punto próximo a donde se requiere el compuesto. En otra realización, el sistema de liberación controlada incluye la administración dirigida de un compuesto a un tipo celular particular.

El compuesto puede administrarse solo o más típicamente en combinación con un portador, excipiente, diluyente farmacéutico convencional o similar. El término "excipiente" se utiliza en la presente memoria para describir cualquier ingrediente diferente del compuesto o compuestos proporcionados en la presente memoria. Entre los excipientes farmacéuticamente aceptables se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, intercambiadores iónicos, alúmina, estearato de aluminio, lecitina, sistemas de administración de fármaco autoemulsionantes (SEDDS, por sus siglas en inglés), tales como succinato de d- α -tocoferol polietilenglicol-1000; surfactantes utilizados en formas de administración farmacéutica, tales como los Tween, poloxámeros u otras matrices de administración polimérica similares; proteínas séricas, tales como la albúmina sérica humana; sustancias tampón, tales como fosfatos, tris, glicina, ácido sórbico, sorbato de potasio, mezclas de glicéridos parciales de ácidos grasos vegetales saturados, agua, sales o electrolitos, tales como sulfato de protamina, hidrogenofosfato disódico, hidrogenofosfato de potasio, cloruro sódico, sales de cinc, sílice coloidal, trisilicato de magnesio, polivinil pirrolidona, sustancias a base de celulosa, polietilenglicol, carboximetilcelulosa sódica, poliacrilatos, ceras, polímeros en bloque de polietileno-polioxiopropileno y lanolina. También pueden utilizarse ciclodextrinas, tales como α -, β y γ -ciclodextrina, o derivados modificados químicamente, tales como hidroxialquilciclodextrinas, incluyendo 2- y 3-hidroxipropil- β -ciclodextrinas u otros derivados solubilizados, para la administración mejorada de compuestos indicados en la presente memoria. Pueden prepararse formas de administración o composiciones que contienen el compuesto tal como se indica en la presente memoria en una proporción en el intervalo de 0,005% a 100%, con el resto hasta el total constituido por portador no tóxico. Las composiciones contempladas pueden contener 0,001% a 100% de ingrediente activo; en una realización, 0,1% a 95%, en otra realización, 75% a 85%; en una realización adicional, 20% a 80%. Los métodos reales de preparación de tales formas de administración son conocidos o resultarán evidentes para el experto en la materia; ver Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 22a edición (Pharmaceutical Press, London, UK, 2012).

En una realización, las composiciones pueden adoptar la forma de una forma de administración unitaria, tal como

- una píldora o tableta y, de esta manera, la composición puede contener, junto con el ingrediente activo, un diluyente, tal como lactosa, sacarosa, fosfato dicálcico, o similar; un lubricante, tal como estearato de magnesio o similar, y un ligante, tal como almidón, goma acacia, polivinilpirrolidona, gelatina, celulosa, derivados de celulosa o similares. En otra forma de administración sólida, unos polvos, 'marume', solución o suspensión (p.ej., en carbonato de propileno, aceites vegetales, PEG, poloxámero 124 o triglicéridos) se encapsulan en una cápsula (cápsula de base de gelatina o celulosa) o como polvos secos. Las formas de administración unitaria en las que se separan físicamente dos ingredientes activos también se encuentran contempladas; p.ej., cápsulas con gránulos (o tabletas en una cápsula) de cada fármaco; tabletas de dos capas; cápsulas gelatinosas de dos compartimientos, etc. Las formas de administración oral de recubrimiento entérico o de liberación retardada también se encuentran contempladas.
- En otra realización preferente, las composiciones descritas en la presente memoria se utilizan como composiciones de elución de compuesto (p.ej., de liberación controlada) para un dispositivo médico que incluye, aunque sin limitación, un implante temporal o permanente, esponja, polímero o gel.
- El implante según una realización de la exposición es un implante ortopédico que incluye, aunque sin limitación: (i) una articulación de cadera, (ii) tornillos, tornillos canulados, clavos, mallas, jaulas, alambres, pines, clavos intramedulares, barras, postes, anclajes y placas destinadas a unir o enganchar fragmentos, trozos o partes óseas entre sí, (iii) fijadores esqueléticos externos, tales como fijadores monolaterales, multiplanares o híbridos, (iv) implantes destinados al tratamiento de inestabilidades degenerativas, fracturas, tumores y deformidades con respecto a la columna, (v) implantes craneo-maxilofaciales destinados al tratamiento de fracturas, reconstrucción y corrección de deformidades de la mandíbula, parte media del rostro o cráneo, (vi) endoprótesis quirúrgicas, endoprótesis de colágeno, endoprótesis óseas intramedulares, (vii) sistemas de reconstrucción de ligamento cruzado anterior (LCA) y/o cruzado posterior (LCP), y (viii) implantes dentales.
- Pueden prepararse composiciones farmacéuticamente administrables líquidas, por ejemplo, mediante disolución, dispersión, etc. De un compuesto tal como se proporciona en la presente memoria y adyuvantes farmacéuticos opcionales en un portador (p.ej., agua, solución salina, dextrosa acuosa, glicerol, glicoles, etanol o similares) para formar una solución, coloide, liposoma, emulsión, complejos (incluyendo complejos de inclusión), coacervado o suspensión. Si se desea, la composición farmacéutica puede contener además sustancias auxiliares, tales como agentes humectantes, agentes emulsionantes, cosolventes, agentes solubilizadores, agentes tamponadores del pH y similares (p.ej., acetato sódico, citrato sódico, ciclodextrinas y derivados, monolaurato de sorbitano, acetato de trietanolamina, oleato de trietanolamina y similares).
- En algunas realizaciones, la dosis unitaria del compuesto de fórmula I para la administración sistémica oral es de entre aproximadamente 0,25 mg/kg y aproximadamente 50 mg/kg.
- En algunas realizaciones, la dosis unitaria del compuesto de fórmula I para la administración sistémica oral es de entre aproximadamente 0,25 mg/kg y aproximadamente 20 mg/kg.
- En algunas realizaciones, la dosis unitaria del compuesto de fórmula I para la administración local es de entre aproximadamente 0,050 µg/kg y aproximadamente 50 µg/kg.
- En algunas realizaciones, la dosis unitaria del compuesto de fórmula I para la administración tópica es de entre aproximadamente 0,1 µg/cm² y aproximadamente 20 µg/cm².
- En algunas realizaciones, la dosis unitaria del compuesto de fórmula I es de entre aproximadamente 1,0 µg/ojo y aproximadamente 1 mg/ojo.
- En algunas realizaciones, la dosis unitaria del compuesto de fórmula I que se carga en un implante de elución de compuesto es de entre aproximadamente 0,1 µg/kg y aproximadamente 1 mg/kg.
- En algunas realizaciones, la dosis unitaria del compuesto de fórmula I para la administración pulmonar es de entre aproximadamente 1 µg/dosis y aproximadamente 15 mg/dosis.
- En algunas realizaciones, la dosis unitaria del compuesto de fórmula I para la administración parenteral es de entre aproximadamente 0,05 mg/kg y aproximadamente 15 mg/kg.
- En algunas realizaciones, la dosis unitaria del compuesto de fórmula I es de entre aproximadamente 2,0 mg/kg y aproximadamente 13 mg/kg en seres humanos.
- En algunas realizaciones, la dosis unitaria del compuesto de fórmula I es de entre aproximadamente 3,0 mg/kg y aproximadamente 12 mg/kg en seres humanos.
- En algunas realizaciones, la dosis unitaria del compuesto de fórmula I es de entre aproximadamente 4,0 mg/kg y aproximadamente 11 mg/kg en seres humanos.

En algunas realizaciones, la dosis unitaria del compuesto de fórmula I es de entre aproximadamente 5,0 mg/kg y aproximadamente 10 mg/kg en seres humanos.

5 En algunas realizaciones, las composiciones se proporcionan en formas de dosis unitaria adecuadas para la administración individual.

En algunas realizaciones, las composiciones se proporcionan en formas de dosis unitaria adecuadas para la administración dos veces al día.

10 En algunas realizaciones, las composiciones se proporcionan en formas de dosis unitaria adecuadas para la administración tres veces al día.

15 Pueden prepararse inyectables en formas convencionales, como soluciones líquidas, coloides, liposomas, complejos (como complejos de inclusión), coacervados o suspensiones, como emulsiones, o en formas sólidas adecuadas para la reconstitución en líquidos antes de la inyección. El porcentaje de un compuesto proporcionado en la presente memoria contenido en tales composiciones parenterales depende del trastorno específico bajo tratamiento, de la actividad del compuesto y de las necesidades del paciente. Sin embargo, pueden utilizarse porcentajes del compuesto ingrediente de entre aproximadamente 0,01% y aproximadamente 10% en solución y podrían ser más elevados si la composición es un sólido concentrado o suspensión, que podría diluirse posteriormente.

En algunas realizaciones, una composición puede comprender entre aproximadamente 0,01% y aproximadamente 10% del compuesto en solución.

25 En algunas realizaciones, la composición comprenderá entre aproximadamente 0,01% y aproximadamente 5% del compuesto en solución.

En algunas realizaciones, la composición comprenderá entre aproximadamente 0,01% y aproximadamente 4% del compuesto en solución.

30 En algunas realizaciones, la composición comprenderá entre aproximadamente 0,05% y aproximadamente 3% del compuesto en solución.

35 En algunas realizaciones, la composición comprenderá entre aproximadamente 0,02% y aproximadamente 2% del compuesto en solución.

En algunas realizaciones, las composiciones se proporcionan en formas de administración para la administración continua mediante infusión intravenosa durante un periodo de entre aproximadamente 1 y aproximadamente 96 horas.

40 En algunas realizaciones, las composiciones se proporcionan en formas de administración para la administración continua mediante infusión intravenosa durante un periodo de entre aproximadamente 1 y aproximadamente 72 horas.

45 En algunas realizaciones, las composiciones se proporcionan en formas de administración para la administración continua mediante infusión intravenosa durante un periodo de entre aproximadamente 1 y aproximadamente 48 horas.

50 En algunas realizaciones, las composiciones se proporcionan en formas de administración para la administración continua mediante infusión intravenosa durante un periodo de entre aproximadamente 1 y aproximadamente 24 horas.

55 En algunas realizaciones, las composiciones se proporcionan en formas de administración para la administración continua mediante infusión intravenosa durante un periodo de entre aproximadamente 1 y aproximadamente 12 horas.

60 En algunas realizaciones, las composiciones se proporcionan en formas de administración para la administración continua mediante infusión intravenosa durante un periodo de entre aproximadamente 1 y aproximadamente 6 horas.

En algunas realizaciones, estas composiciones pueden administrarse mediante infusión intravenosa en seres humanos a dosis de entre aproximadamente 1,5 mg/m² y aproximadamente 300 mg/m².

65 En algunas realizaciones, estas composiciones pueden administrarse mediante infusión intravenosa en seres humanos a dosis de entre aproximadamente 1,5 mg/m² y aproximadamente 200 mg/m².

En algunas realizaciones, estas composiciones pueden administrarse mediante infusión intravenosa en seres humanos a dosis de entre aproximadamente 1,5 mg/m² y aproximadamente 100 mg/m².

- 5 En algunas realizaciones, estas composiciones pueden administrarse mediante infusión intravenosa en seres humanos a dosis de entre aproximadamente 1,0 mg/m² y aproximadamente 50 mg/m².

En algunas realizaciones, estas composiciones pueden administrarse mediante infusión intravenosa en seres humanos a dosis de entre aproximadamente 50 mg/m² y aproximadamente 200 mg/m².

- 10 En algunas realizaciones, estas composiciones pueden administrarse mediante infusión intravenosa en seres humanos a dosis de entre aproximadamente 75 mg/m² y aproximadamente 175 mg/m².

- 15 En algunas realizaciones, estas composiciones pueden administrarse mediante infusión intravenosa en seres humanos a dosis de entre aproximadamente 100 mg/m² y aproximadamente 150 mg/m².

- 20 Debe indicarse que las concentraciones y valores de dosis también pueden variar dependiendo de la gravedad de la condición que debe aliviarse. Debe entenderse, además, que para cualquier paciente particular, los regímenes de dosis específicos pueden ajustarse con el tiempo según las necesidades individuales y el criterio profesional de la persona que administra o supervisa la administración de las composiciones, y que los intervalos de concentración indicados en la presente memoria son sólo ejemplares y no pretenden ser limitativos del alcance o práctica de las composiciones reivindicadas.

- 25 En una realización, las composiciones pueden administrarse en el tracto respiratorio (incluyendo por vía nasal y pulmonar), p.ej., mediante un nebulizador, inhaladores de dosis medida, atomizador, nebulizador, aerosol, inhalador de polvos secos, insuflador, instilación de líquidos u otro dispositivo o técnica adecuada.

- 30 En algunas realizaciones, los aerosoles destinados a la administración en la mucosa nasal se proporcionan para la inhalación por la nariz. Para la administración en las cavidades nasales, pueden utilizarse tamaños de las partículas inhaladas de entre aproximadamente 5 y aproximadamente 100 micrómetros, por ejemplo tamaños de partícula de entre aproximadamente 10 y aproximadamente 60 micrómetros. Para la administración nasal, puede utilizarse un tamaño de partícula inhalada más grande. En algunas realizaciones, las partículas de mayor tamaño pueden maximizar el impacto sobre la mucosa nasal o minimizar o bloquear el depósito pulmonar de la formulación administrada. En algunas realizaciones, los aerosoles destinados a la administración en los pulmones se proporcionan para la inhalación por la nariz o la boca. Para la administración en el pulmón, pueden utilizarse tamaños de partícula aerodinámica inhalada aproximadamente inferiores a 10 µm, por ejemplo puede utilizarse un tamaño de partícula aerodinámica de entre aproximadamente 1 y aproximadamente 10 micrómetros. Las partículas inhaladas pueden definirse como gotas líquidas que contienen compuesto disuelto, gotas líquidas que contienen partículas de compuesto en suspensión (en casos en que el compuesto es insoluble en el medio de suspensión), partículas secas de compuesto puro, compuesto incorporado con excipientes, liposomas, emulsiones, sistemas coloidales, coacervados, agregados de nanopartículas de compuesto, o partículas secas de un diluyente que contienen nanopartículas de compuesto incluidas.

- 45 En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula I dado a conocer en la presente memoria destinado para la administración respiratoria (sistémica o local) puede administrarse como formulaciones acuosas, como soluciones o suspensiones no acuosas, como suspensiones o soluciones en propelentes de hidrocarburo halogenado con o sin alcohol, como sistema coloidal, como emulsiones, coacervados o como polvos secos. Las formulaciones acuosas pueden aerosolizarse con nebulizadores líquidos utilizando la atomización hidráulica o ultrasónica o con sistemas de microbomba modificada (tales como inhaladores de niebla suave, los sistemas Aerodose®, o AERx®). Los sistemas a base de propelente pueden utilizar inhaladores de dosis medida presurizados (IDMp). Los polvos secos pueden utilizar dispositivos inhaladores de polvos secos (IPS), los cuales son capaces de dispersar la sustancia compuesto eficazmente. Puede obtenerse un tamaño de partícula y distribución deseados mediante la selección de un dispositivo apropiado.

- 55 En algunas realizaciones, la composición de fórmula I dada a conocer en la presente memoria puede administrarse en el oído mediante diversos métodos. Por ejemplo, puede utilizarse un catéter de ventana redonda (p.ej., las patentes US nº 6.440.102 y nº 6.648.873).

- 60 Alternativamente, pueden incorporarse formulaciones en una mecha para la utilización entre el oído externo y el oído medio (p.ej., patente US nº 6.120.484) o adsorberse a una esponja de colágeno u otro soporte sólido (p.ej., patente US nº 4.164.559).

- Si se desea, las formulaciones de la exposición pueden incorporarse en una formulación de gel (p.ej., patente US nº 4.474.752 y nº 6.911.211).

- 65 En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula I dado a conocer en la presente memoria destinada a la

administración en el oído puede administrarse mediante una bomba y sistema de administración implantados (p.ej., mediante una aguja directamente en el oído medio o interno (cóclea) o mediante un canal de electrodo estilete de implante coclear o canal de administración de compuesto preparado alternativamente, tal como, aunque sin limitación, una aguja a través del hueso temporal hacia el interior de la cóclea).

Entre otras opciones se incluyen la administración mediante una bomba a través de una película delgada de recubrimiento sobre un electrodo multicanal o electrodo con un canal (rutas) de administración de compuesto especialmente incluido excavado en la película delgada con este propósito. En otras realizaciones, un compuesto proporcionado en la presente memoria puede administrarse a partir del reservorio de un sistema de bombeo implantado externo o interno.

Las formulaciones de la exposición también pueden administrarse en el oído mediante inyección intratimpánica en el oído medio, oído interno o cóclea (p.ej., la patente US nº 6.377.849 y nº de serie 11/337.815).

La inyección intratimpánica de agente terapéutico es la técnica de inyectar un agente terapéutico detrás de la membrana timpánica en el oído medio y/o interno. En una realización, las formulaciones descritas en la presente memoria se administran directamente sobre la membrana de ventana redonda mediante inyección transtimpánica. En otra realización, las formulaciones de agente modulador de canales iónicos aceptables por el oído descritas en la presente memoria se administran en la membrana de la ventana redonda mediante un enfoque no transtimpánico en el oído interno. En realizaciones adicionales, las formulaciones descritas en la presente memoria se administran sobre la membrana de la ventana redonda mediante un enfoque quirúrgico de la membrana de ventana redonda que comprende la modificación de la cresta de la ventana redonda.

En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula I se formula en composiciones rectales, tales como enemas, geles rectales, espumas rectales, aerosoles rectales, supositorios, supositorios de gelatina o enemas de retención, que contienen bases de supositorio convencionales, tales como manteca de cacao u otros glicéridos, así como polímeros sintéticos, tales como polivinilpirrolidona, PEG (como pomadas de PEG) y similares.

Pueden prepararse supositorios para la administración rectal del compuesto (como solución, coloide, suspensión o complejo) mediante la mezcla del compuesto con un excipiente no irritante adecuado que es sólido a temperaturas ordinarias pero líquido a la temperatura rectal y que, por lo tanto, se fundirá o erosionará/disolverá en el recto, liberando el compuesto. Tales materiales se incluyen manteca de cacao, gelatina glicerizada, aceites vegetales hidrogenados, poloxámeros, mezclas de polietilenglicoles de diversos pesos moleculares y ésteres de ácido graso de polietilenglicol.

Pueden proporcionarse composiciones sólidas en diversos tipos diferentes de formas de administración, dependiendo de las propiedades físicoquímicas del compuesto, la tasa deseada de disolución, consideraciones de coste y otros criterios. En una de las realizaciones, la composición sólida es una única unidad. Lo anterior implica que una dosis unitaria del compuesto está comprendida en una única forma sólida o artículo conformado físicamente. En otras palabras, la composición sólida es coherente, lo que contrasta con una forma de administración de múltiples unidades, en la que las unidades son incoherentes.

Entre los ejemplos de unidades individuales que pueden utilizarse como formas de administración para la composición sólida se incluyen tabletas, tales como tabletas comprimidas, unidades de tipo película, unidades de tipo lámina, obleas, unidades de matriz liofilizadas y similares. En algunas realizaciones, la composición sólida es una forma liofilizada altamente porosa. Tales liofilizados, en ocasiones también denominados obleas o tabletas liofilizadas, pueden resultar útiles por su rápida desintegración, que pueden permitir la rápida disolución del compuesto.

En algunas realizaciones, la composición sólida también puede formarse como una forma de administración de múltiples unidades, tal como se ha definido anteriormente. Son ejemplos de múltiples unidades, polvos, gránulos, micropartículas, pellets, minitabledas, perlas, polvos liofilizados y similares. En una realización, la composición sólida son unos polvos liofilizados. Tal sistema liofilizado dispersado comprende una multitud de partículas de polvos, y debido al procedimiento de liofilización utilizado en la formación de los polvos, cada partícula presenta una microestructura porosa irregular mediante la que los polvos son capaces de absorber agua muy rápidamente, resultando en una disolución rápida. Las composiciones efervescentes también se encuentran contempladas para ayudar a la rápida dispersión y absorción del compuesto.

Otro tipo de sistema multiparticulado que también es capaz de conseguir una rápida disolución del compuesto es de polvos, gránulos o pellets de excipientes solubles en agua que se recubren con el compuesto de manera que éste se encuentra situado en la superficie externa de las partículas individuales. En este tipo de sistema, un excipiente de bajo peso molecular soluble en agua puede resultar útil para preparar los núcleos de tales partículas recubiertas, que posteriormente pueden recubrirse con una composición de recubrimiento que comprende el compuesto y, en algunos casos, uno o más excipientes adicionales, tales como un ligante, un formador de poro, un sacárido, un alcohol de azúcar, un polímero formador de película, un plastificador u otros excipientes utilizados en las composiciones de recubrimiento farmacéutico.

Además, en la presente memoria se proporcionan kits. Típicamente, un kit incluye un compuesto o una o más composiciones tal como se indica en la presente memoria. En determinadas realizaciones, un kit puede incluir uno o más sistemas de administración, p.ej. para liberar o administrar un compuesto tal como se proporciona en la presente memoria, e instrucciones para la utilización del kit (p.ej., instrucciones para tratar el paciente). En otra realización, el kit puede incluir un compuesto o composición tal como se describe en la presente memoria y una etiqueta que indica que el contenido debe utilizarse para la administración en el paciente con uno o más de osteoporosis y osteoartropatía, osteogénesis imperfecta, defectos óseos, fracturas óseas, enfermedad periodontal, otosclerosis, cicatrización de heridas, defectos craneofaciales, enfermedad ósea oncolítica, lesiones cerebrales traumáticas relacionadas con la diferenciación y desarrollo del sistema nervioso central, que comprende enfermedad de Parkinson, ictus, enfermedad cerebral isquémica, epilepsia, enfermedad de Alzheimer, depresión, trastorno bipolar, esquizofrenia, trastornos óticos como la pérdida de células ciliadas cocleares; enfermedades oculares, incluyendo, aunque sin limitarse a ellas, degeneración macular asociada a la edad húmeda, degeneración macular asociada a la edad seca, atrofia geográfica, retinopatía diabética, edema macular diabético, desprendimiento retiniano, degeneración retiniana, oclusión de la vena retiniana, retinopatía del prematuro, retinitis pigmentosa, retinopatías, amaurosis congénita de Leber y glaucoma, y enfermedades relacionadas con la diferenciación y crecimiento de las células madre, que comprende la pérdida de pelo, enfermedades relacionadas con la hematopoyesis, enfermedades relacionadas con la regeneración de tejidos y otras enfermedades asociadas a anomalías en el desarrollo, diferenciación de las células madre y proliferación celular.

En algunas realizaciones, en la presente memoria se proporciona un recubrimiento de elución de compuesto o un sistema de liberación controlada que comprende el compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunas realizaciones, en la presente memoria se proporciona un dispositivo médico que comprende el compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunas realizaciones, en la presente memoria se proporciona un implante, esponja, polímero, pomada, crema o composición de gel adecuada para la utilización in vivo que comprende el compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Usos

El compuesto y composiciones proporcionados en la presente memoria pueden utilizarse como activadores de uno o más miembros de la ruta de Wnt, incluyendo una o más proteínas Wnt, y de esta manera, puede utilizarse para tratar una diversidad de trastornos y enfermedades en las que está implicada la señalización aberrante de Wnt, tal como la osteoporosis y la osteoartropatía, osteogénesis imperfecta, defectos óseos, fracturas óseas, enfermedad periodontal, otosclerosis, cicatrización de heridas, defectos craneofaciales, enfermedad ósea oncolítica, lesiones cerebrales traumáticas relacionadas con la diferenciación y desarrollo del sistema nervioso central, que comprende enfermedad de Parkinson, ictus, enfermedad cerebral isquémica, epilepsia, enfermedad de Alzheimer, depresión, trastorno bipolar, esquizofrenia, enfermedades oculares, incluyendo, aunque sin limitarse a ellas, degeneración macular asociada a la edad húmeda, degeneración macular asociada a la edad seca, atrofia geográfica, retinopatía diabética, edema macular diabético, desprendimiento retiniano, degeneración retiniana, oclusión de la vena retiniana, retinopatía del prematuro, retinitis pigmentosa, retinopatías, amaurosis congénita de Leber y glaucoma y enfermedades relacionadas con la diferenciación y crecimiento de las células madre, que comprende la pérdida de pelo, enfermedades relacionadas con la hematopoyesis, enfermedades relacionadas con la regeneración de tejidos y otras enfermedades asociadas a anomalías en el desarrollo, diferenciación de las células madre y proliferación celular.

Con respecto a la pérdida de peso, la ruta de señalización *Wnt*/β-catenina canónica se ha asociado al desarrollo y regeneración de los folículos pilosos. De acuerdo con lo anterior, el compuesto y composiciones descritos en la presente memoria pueden utilizarse típicamente para tratar la pérdida de pelo mediante la modulación de la ruta de señalización de *Wnt*/β-catenina.

Con respecto a las enfermedades neurodegenerativas, el sistema de transducción de señales de *Wnt*/β-catenina desempeña un papel en la diferenciación y desarrollo de las células nerviosas para el sistema nervioso central. En consecuencia, los compuestos y composiciones descritos en la presente memoria pueden utilizarse para reactivar la función de señalización de *Wnt* perdida que participa en la neurodegeneración.

El compuesto y composiciones descritos en la presente memoria pueden utilizarse para tratar otras enfermedades neurodegenerativas.

Más particularmente, el compuesto y composiciones descritas en la presente memoria pueden utilizarse para tratar las enfermedades neurodegenerativas:

la enfermedad de Parkinson, esquizofrenia, enfermedad de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica (enfermedad de

Lou Gehrig), esclerosis lateral primaria (ELP), atrofia muscular progresiva (AMP), trastorno bipolar, depresión, ictus, lesión de la médula espinal, enfermedad cerebral isquémica, epilepsia, daños cerebrales y ataxia espinocerebelar de tipo 1 (AEC1).

5 Con respecto a las enfermedades oculares, el sistema de transducción de señales de *Wnt*/β-catenina se cree que regula el mantenimiento de una población de progenitores retinianos en la zona marginal ciliar (ZMC) y puede funcionar de esta manera como factor putativo de células madre en la retina.

10 El compuesto y composiciones descritos en la presente memoria pueden utilizarse para tratar otras enfermedades oculares, en particular:

degeneración macular asociada a la edad húmeda, degeneración macular asociada a la edad seca, atrofia geográfica, retinopatía diabética, edema macular diabético, desprendimiento retiniano, degeneración retiniana, oclusión de la vena retiniana, retinopatía del prematuro, retinitis pigmentosa, retinopatías, amaurosis congénita de Leber y glaucoma.

15 Con respecto a enfermedades asociadas a la diferenciación y crecimiento de las células madre, la señalización de *Wnt*/β-catenina participa en la autorrenovación de las células madre en muchos tejidos diferentes, incluyendo la piel, intestinos, cerebro y sangre. Por lo tanto, los compuestos y composiciones descritos en la presente memoria pueden utilizarse para tratar trastornos y enfermedades relacionados con anomalías en el desarrollo.

En algunas realizaciones, el trastorno o enfermedad es una enfermedad neurodegenerativa.

25 En algunas realizaciones, la enfermedad neurodegenerativa es enfermedad de Parkinson, ictus, lesión de la médula espinal, enfermedad cerebral isquémica, epilepsia, enfermedad de Alzheimer, demencia, depresión, trastorno bipolar o esquizofrenia.

En algunas realizaciones, el trastorno o enfermedad es una enfermedad ocular.

30 En algunas realizaciones, entre las enfermedades oculares se incluyen, aunque sin limitarse a ellas, degeneración macular asociada a la edad húmeda, degeneración macular asociada a la edad seca, atrofia geográfica, retinopatía diabética, edema macular diabético, desprendimiento retiniano, degeneración retiniana, oclusión de la vena retiniana, retinopatía del prematuro, retinitis pigmentosa, retinopatías, amaurosis congénita de Leber y glaucoma.

35 En algunas realizaciones, el trastorno o enfermedad está relacionado con la diferenciación y crecimiento de las células madre, tal como la pérdida de pelo, enfermedades relacionadas con la hematopoyesis, enfermedades relacionadas con la regeneración de tejidos y otras enfermedades asociadas a anomalías en el desarrollo, diferenciación de las células madre y proliferación celular.

40 En algunas realizaciones, el trastorno o enfermedad es osteoporosis, osteoartritis, osteogénesis imperfecta, defectos óseos, fracturas óseas, enfermedad periodontal, otosclerosis, cicatrización de heridas, mucositis (oral y gastrointestinal), defectos craneofaciales y enfermedad ósea oncolítica.

45 En algunas realizaciones, el paciente es un mamífero. En algunas realizaciones, el paciente es un ser humano.

En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula I está destinado a la utilización en la activación de una o más proteínas en la ruta de Wnt.

50 En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula I está destinado a la utilización en la activación de la señalización inducida por una o más proteínas Wnt.

En algunas realizaciones, las proteínas Wnt se seleccionan de: WNT1, WNT2, WNT2B, WNT3, WNT3A, WNT4, WNT5A, WNT5B, WNT6, WNT7A, WNT7B, WNT8A, WNT8B, WNT9A, WNT9B, WNT10A, WNT10B, WNT11 y WNT16.

55 En algunas realizaciones, una composición farmacéutica proporcionada en la presente memoria comprende una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

60 En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de fórmula I, en el que la composición resulta adecuada para la utilización como inclusión en un recubrimiento de elución de compuesto para un dispositivo médico.

Ejemplos

65 Preparación de compuesto

Las materias primas utilizadas en la preparación del compuesto de la exposición son conocidas, se preparan mediante métodos conocidos o se encuentran disponibles comercialmente. Resultará evidente al experto en la materia que los métodos para preparar precursores y los compuestos relacionados funcionalmente con el compuesto proporcionado en la presente memoria se encuentran generalmente descritos en la literatura. El experto en la materia, dada la literatura y la presente exposición, estará bien equipado para preparar cualquiera de los compuestos.

Se reconoce que el experto en la materia de la química orgánica podrá llevar a cabo fácilmente manipulaciones sin instrucciones adicionales, es decir, se encuentra perfectamente comprendido dentro del alcance y práctica del experto en la materia la ejecución de estas manipulaciones. Entre ellas se incluyen la reducción de compuestos carbonilo en sus alcoholes correspondientes, oxidaciones, acilaciones, sustituciones aromáticas, tanto electrofílicas como nucleofílicas, eterificaciones, esterificación y saponificación y similares. Estas manipulaciones se comentan en textos estándares, tales como March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, 7a ed., John Wiley & Sons (2013), Carey and Sundberg, Advanced Organic Chemistry 5a ed., Springer (2007), Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Transformations, 2a ed., John Wiley & Sons (1999) y similares.

El experto en la materia apreciará fácilmente que determinadas reacciones se llevan a cabo mejor cuando otras funcionalidades se enmascaran o protegen en la molécula, evitando de esta manera cualesquiera reacciones secundarias no deseables y/o el incremento del rendimiento de la reacción. Con frecuencia, el experto en la materia utiliza grupos protectores para conseguir tales rendimientos incrementados o para evitar las reacciones no deseadas. Estas reacciones se encuentran en la literatura y también se encuentran perfectamente dentro del alcance de los conocimientos del experto en la materia. Pueden encontrarse ejemplos de muchas de estas manipulaciones en, por ejemplo, T. Greene y P. Wuts Protective Groups in Organic Synthesis, 4a ed., John Wiley & Sons (2007).

Las marcas comerciales utilizadas en la presente memoria son sólo ejemplos y reflejan materiales ilustrativos utilizados en el momento de la invención. El experto en la materia reconocerá que se esperan variaciones en el lote, procedimientos de fabricación y similares. Por lo tanto, los ejemplos y las marcas comerciales utilizadas en ellos, no son limitativos, sino que son meramente ilustrativos de cómo un experto en la materia puede elegir llevar a cabo una o más de las realizaciones de la exposición.

Se midieron los espectros de resonancia magnética nuclear (^1H) (RMN) en los solventes indicados en un espectrómetro de RMN Bruker (Avance TM DRX300, 300 MHz para ^1H o Avance TM DRX500, 500 MHz para ^1H) o el espectrómetro de RMN Varian (Mercury 400BB, 400 MHz para ^1H). Las posiciones de los picos se expresan en partes por millón (ppm) campo abajo del tetrametilsilano. Las multiplicidades de pico se indican de la manera siguiente: s, singulete; d, doblete; t, triplete; q, cuarteto; ABq, cuarteto AB; quin, quinteto; sex, sexteto; sep, septeto; non, noneto; dd, doblete de dobletes; ddd, doblete de dobletes de dobletes; d/ABq, doblete de cuartetos AB; dt, doblete de tripletes; td, triplete de dobletes; dq, doblete de cuartetos; m, multiplete.

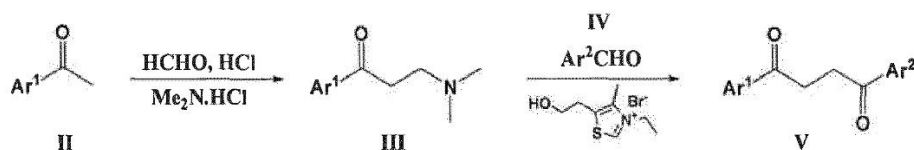
Las abreviaturas siguientes presentan los significados indicados:

CDCl₃ = cloroformo deuterado
 DCM = diclorometano
 DMSO-d₆ = dimetilsulfóxido deuterado
 ESIMS = espectrometría de masas con electropulverización
 EtOAc = acetato de etilo
 HCl = ácido clorhídrico
 MgSO₄ = sulfato de magnesio
 RMN = resonancia magnética nuclear
 TEA = trietilamina

Los esquemas de ejemplo siguientes se proporcionan para guiar al lector y colectivamente representan métodos ejemplares para preparar el compuesto preparado en la presente memoria. Además, otros métodos para preparar el compuesto de la exposición resultarán fácilmente evidentes al experto ordinario en la materia a la luz de los esquemas de reacción y ejemplos siguientes. El experto en la materia está totalmente equipado para preparar estos compuestos mediante dichos métodos dada la literatura y la presente exposición. Las numeraciones de los compuestos utilizadas en los esquemas sintéticos ilustrados después están destinados a dichos esquemas específicos únicamente, y no deben interpretarse o confundirse con las mismas numeraciones en otras secciones de la exposición. A menos que se indique lo contrario, todas las variables son tal como se ha definido anteriormente.

Procedimientos generales

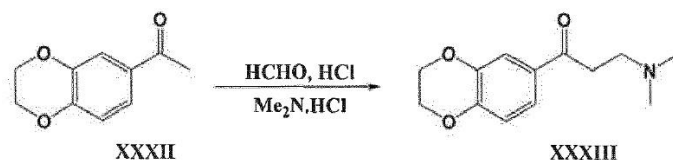
El compuesto de fórmula I de la presente exposición puede prepararse tal como se ilustra en el Esquema 1.

**Esquema 1**

En el Esquema 1, Ar¹ y Ar² son tal como se define en la fórmula I.

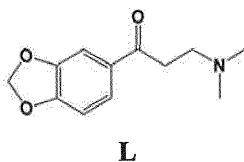
El Esquema 1 describe un método para la preparación de derivados 1,4-dicetona no sustituidos (V) mediante la reacción de Stetter modificada de una base de Mannich como precursor vinilcetona con aldehído. La base de Mannich se forma haciendo reaccionar en primer lugar una arilmetilcetona (II) con paraformaldehído e hidrocloreto de dimetilamina para formar la 3-dimetilamino-propán-1-ona (III). A continuación, la base de Mannich (III) se hizo reaccionar con diversos aldehídos de arilo (IV) bajo condiciones de Stetter estándares utilizando una sal tiazolio como catalizador rinde derivados 1,4-dicetona no sustituidos (V).

La preparación de 1-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxín-6-il)-3-(dimetilamino)propán-1-ona (XXXIII) se ilustra posteriormente, en el Esquema de referencia 7.

**Esquema de referencia 7****Etapas 1**

Una solución de 1-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxín-6-il)etanon (XXXII) (4,68 g, 26,3 mmoles), hidrocloreto de dimetilamina (2,78 g, 34,1 mmoles), paraformaldehído (1,18 g, 39,4 mmoles) y HCl 12 N (50 µl) en etanol (8,0 ml) se sometió a reflujo durante la noche. La solución se enfrió hasta la temperatura ambiente y el etanol se evaporó bajo vacío. El residuo se trató con EtOAc, se calentó ligeramente y se sonicó para la dispersión en partículas finas. Se filtraron los sólidos y se secaron a temperatura ambiente para producir hidrocloreto de 1-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxín-6-il)-3-(dimetilamino)propán-1-ona en forma de un sólido blanco (rendimiento cuantitativo: 7,73 g). El sólido se enfrió en una cantidad mínima de agua (12 ml) y se enfrió a 0°C. Se añadió una solución acuosa al 20% de NaOH hasta pH=10. La solución se extrajo con DCM, se secó y se evaporó para producir 1-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxín-6-il)-3-(dimetilamino)propán-1-ona (XXXIII) en forma de aceite incoloro (2,485 g, 10,6 mmoles, rendimiento: 40,2%). RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz): δ ppm 2,77 (s, 6H), 3,41 (m, 2H), 3,56 (m, 2H), 4,25 (m, 4H), 6,85 (m, 1H), 7,45 (m, 2H); ESIMS observado: C₁₃H₁₇NO₃ m/z 236 (M+H).

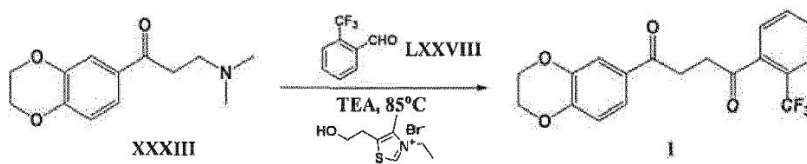
Se preparó el intermediario siguiente de acuerdo con el procedimiento descrito en el Esquema de referencia 7 anterior.



1-(Benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-3-(dimetilamino)propán-1-ona (**L**): Sólido blanco (16,9 g, 76,4 mmoles, rendimiento: 100%). RMN ¹H (DMSO-d₆, 500 MHz) δ ppm 2,79 (s, 6H), 3,35-3,38 (m, 2H), 3,51-3,54 (m, 2H), 6,16 (s, 2H), 7,09 (d, J=8,2Hz, 1H), 7,49 (d, J=1,7Hz, 1H), 7,67 (dd, J=1,7Hz, J=8,2Hz, 1H), 10,51 (brs, 1H); ESIMS observado: C₁₂H₁₅NO₃ m/z 221,9 (M+H).

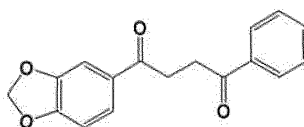
Ejemplo de referencia 1

La preparación de 1-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxín-6-il)-4-(3-(trifluorometil)fenil)butano-1,4-diona (**1**) se ilustra posteriormente en el Esquema 15.

**Esquema 15**Etapas

A una solución de 1-(2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-6-yl)-3-(dimetilamino)propán-1-ona (XXXIII) (1,05 g, 4,4 mmoles) y 2-(trifluorometil)benzaldehído (LXXVIII) (703 µl, 5,3 mmoles) en TEA (2,0 ml, 14,2 mmoles) y se añadió bromuro de 3-etil-5-(2-hidroxietil)-4-metiltiazolio (336 mg, 1,3 mmoles). La solución se calentó durante la noche a 85°C. La solución se enfrió y el exceso de solvente se evaporó bajo vacío. El residuo se repartió entre EtOAc y agua. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice utilizando (100% de hexano→EtOAc/hexano=1:9), rindiendo 1-(2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-6-yl)-4-(3-(trifluorometil)fenil)butano-1,4-diona **1** en forma de un aceite opaco (127,3 mg, 0,35 mmoles, rendimiento: 7,8%). RMN ¹H (DMSO-d₆, 500 MHz) δ ppm 3,22-3,25 (m, 2H), 3,33-3,35 (m, 2H), 4,29-4,30 (m, 2H), 4,33-4,35 (m, 2H), 6,99 (d, J=8,4Hz, 1H), 7,50 (d, J=2,2Hz, 1H), 7,55 (dd, J=8,4Hz, J=2,0Hz, 1H), 7,72-7,75 (m, 1H), 7,82-7,86 (m, 2H), 7,94 (d, J=7,5Hz, 1H); ESIMS observado: C₁₉H₁₅F₃O₄ m/z 365 (M+H).

Se preparó el compuesto siguiente con el procedimiento descrito en el Esquema de referencia 1 anterior.

**222**

1-(Benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)-4-fenilbutano-1,4-diona **222**.

Sólido blanco (48 mg, 0,17 mmoles). RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ ppm 3,39 (t, J=5,6Hz, 2H), 3,45 (t, J=5,6Hz, 2H), 6,06 (s, 2H), 6,88 (d, J=8,4Hz, 1H), 7,43-7,53 (m, 3H), 7,58 (t, J=7,6Hz, 1H), 7,68 (d, J=8,4Hz, 1H), 8,04 (d, J=7,6Hz, 2H); ESIMS observado: C₁₇H₁₄O₄ m/z 283.0 (M+H).

Evaluación de la actividad biológica

La actividad biológica del compuesto descrita en la presente memoria puede someterse a ensayo utilizando cualquier ensayo adecuado conocido por el experto en la materia, p.ej., los ensayos descritos en el documento n° WO 01/53268 o n° WO 2005/009997. Por ejemplo, la actividad del compuesto puede someterse a ensayo utilizando uno o más de los métodos de ensayo descritos posteriormente.

Ejemplo 5

El compuesto que potencia la actividad de Wnt, o Activador, se sometió a ensayo de la manera siguiente. Se generaron líneas celulares informadoras mediante la transducción estable de células de líneas celulares de cáncer de colon (con un constructo lentivírico que incluía un promotor sensible a Wnt que controla la expresión del gen de luciferasa de luciérnaga).

Se generaron constructos lentivíricos en los que el promotor SP5, un promotor con ocho sitios de unión de TCF/LEF derivados del promotor SP5, se unieron cadena arriba del gen de luciferasa de luciérnaga. Los constructos lentivíricos también incluían un gen de resistencia a higromicina como marcador seleccionable. El constructo de promotor SP5 se utilizó para transducir células SW480, una línea celular de cáncer de colon con un gen APC mutado que genera una proteína APC truncada, conduciendo a la acumulación desregulada de β-catenina.

Las células SW480 en cultivo portadoras de un constructo informador se distribuyeron como aproximadamente 10.000 células por pocillo en placas multipocillo de 384 o 96 pocillos. A continuación, los compuestos de una biblioteca de compuestos de molécula pequeña se añadieron a los pocillos en diluciones semilogarítmicas utilizando una concentración máxima de tres o diez micromolar. Una serie de pocillos de control de cada tipo celular recibió únicamente tampón y solvente de compuesto DMSO. Veinticuatro horas después de la adición de compuesto, se sometió a ensayo la actividad de informador para la luciferasa, por ejemplo mediante la adición del reactivo de luminiscencia BrightGlo (Promega) y el lector de placas Victor3 (Perkin Elmer). Las lecturas se normalizaron respecto a células tratadas con solo DMSO y cualesquiera actividades superiores a las de DMSO se consideraron

activación. Los compuestos se consideraron activadores si las actividades de informaron eran 2x veces o más las de DMSO. La EC_{50} es la concentración a una activación semimáxima. La Tabla 2 muestra la actividad del activador según la presente invención.

5

Tabla 2.

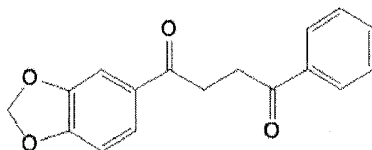
Compuesto	Activación de Wnt, EC_{50} (μ M)
222	0,003

La expresión “que comprende” tal como se utiliza en la presente memoria es sinónima de “que incluye”, “que contiene” o “caracterizado por” y es inclusiva o abierta y no excluye elementos o etapas de método adicionales no indicadas.

10

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. Composición farmacéutica que comprende un compuesto según la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

3. Compuesto según la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la utilización en el tratamiento de un trastorno o enfermedad en un paciente, en el que el trastorno o enfermedad se selecciona de un grupo que consiste en una enfermedad neurodegenerativa, enfermedad ocular, osteoporosis, osteoartropatía, osteogénesis imperfecta, defectos óseos, fracturas óseas, enfermedad periodontal, otosclerosis, cicatrización de heridas, mucositis oral, mucositis gastrointestinal, defectos craneofaciales y enfermedad ósea oncolítica.

4. Compuesto para la utilización según la reivindicación 3, en el que el trastorno o enfermedad es una enfermedad neurodegenerativa, en el que la enfermedad neurodegenerativa se selecciona de: enfermedad de Parkinson, ictus, lesión de la médula espinal, enfermedad cerebral isquémica, epilepsia, enfermedad de Alzheimer, demencia, depresión, trastorno bipolar y esquizofrenia.

5. Compuesto para la utilización según la reivindicación 3, en el que el trastorno o enfermedad es una enfermedad ocular seleccionada de: degeneración macular asociada a la edad húmeda, degeneración macular asociada a la edad seca, atrofia geográfica, retinopatía diabética, edema macular diabético, desprendimiento retiniano, degeneración retiniana, oclusión de la vena retiniana, retinopatía del prematuro, retinitis pigmentosa, retinopatías, amaurosis congénita de Leber y glaucoma.

6. Compuesto para la utilización según la reivindicación 3, en el que el trastorno o enfermedad se selecciona de un grupo que consiste en osteoporosis, osteoartropatía, osteogénesis imperfecta, defectos óseos, fracturas óseas, enfermedad periodontal, otosclerosis, cicatrización de heridas, mucositis oral, mucositis gastrointestinal, defectos craneofaciales y enfermedad ósea oncolítica.

7. Compuesto según la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la utilización en el tratamiento de un trastorno o enfermedad relacionada con la diferenciación y crecimiento de células madre en un paciente, en el que el trastorno o enfermedad se selecciona de un grupo que consiste en pérdida de pelo, enfermedades relacionadas con la hematopoyesis, enfermedades relacionadas con la regeneración de tejidos y otras enfermedades asociadas a anomalías en el desarrollo, diferenciación de células madre y proliferación celular.

8. Compuesto para la utilización según la reivindicación 7, en el que el trastorno o enfermedad es la pérdida de pelo.

9. Compuesto para la utilización según cualquiera de las reivindicaciones 3 a 8, en el que el paciente es un ser humano.