

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 724 275**

51 Int. Cl.:

C07D 249/08 (2006.01)

A61K 31/497 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **20.06.2014 PCT/US2014/043479**

87 Fecha y número de publicación internacional: **24.12.2014 WO14205389**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.06.2014 E 14738998 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.12.2018 EP 3010892**

54 Título: **1,2,4-triazoles como moduladores del transporte nuclear y usos de los mismos**

30 Prioridad:

21.06.2013 US 201361838172 P

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

09.09.2019

73 Titular/es:

**KARYOPHARM THERAPEUTICS INC. (100.0%)
85 Wells Avenue
Newton, MA 02459, US**

72 Inventor/es:

**BALOGLU, ERKAN;
SHACHAM, SHARON;
MCCAULEY, DILARA;
KASHYAP, TRINAYAN;
SENAPEDIS, WILLIAM;
LANDESMAN, YOSEF;
GOLAN, GALI;
KALID, ORI y
SHECHTER, SHARON**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 724 275 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

1,2,4-triazoles como moduladores del transporte nuclear y usos de los mismos

5 Solicitudes relacionadas

Esta solicitud reivindica el beneficio de la solicitud provisional de Estados Unidos n.º 61/838.172, presentada el 21 de junio de 2013.

10 Antecedentes de la invención

Las células de la mayoría de las neoplasias sólidas y hemáticas humanas exhiben una localización celular anormal de una variedad de proteínas oncogénicas, proteínas supresoras tumorales y reguladores del ciclo celular (Cronshaw et al., 2004, Falini et al. 2006). Por ejemplo, ciertas mutaciones de p53 conducen a la localización en el citoplasma en lugar del núcleo. Esto resulta en la pérdida de la regulación del crecimiento normal a pesar de la función supresora de tumores. En otros tumores, la p53 natural se secuestra en el citoplasma o se degrada rápidamente, conduciendo también a una pérdida de su función supresora. La restauración de la localización nuclear adecuada de la proteína p53 funcional puede normalizar algunas propiedades de las células neoplásicas (Cai et al., 2008; Hoshino et al. 2008; Lain et al. 1999a; Lain et al. 1999b; Smart et al. 1999), puede restituir la sensibilidad de las células cancerosas a los agentes que dañan el ADN (Cai et al., 2008) y pueden conducir a la regresión de tumores establecidos (Sharpless y DePinho 2007, Xue et al., 2007). Se han obtenido datos similares de otras proteínas supresoras de tumores, tales como forkhead (en cabeza de tenedor) (Turner y Sullivan 2008) y c-Abl (Vignari y Wang 2001). Además, la localización anormal de varias proteínas supresoras de tumores y reguladoras del crecimiento puede participar en la patogénesis de enfermedades autoinmunitarias (Davis 2007, Nakahara 2009). La inhibición de CRM1 puede ser de utilidad particularmente interesante en síndromes de cáncer familiar (por ejemplo, síndrome de Li-Fraumeni debido a pérdida de un alelo de p53, síndromes cancerosos de BRCA1 o 2), donde las proteínas supresoras de tumores (TSP) específicas se eliminan o son disfuncionales y donde el aumento de los niveles de TSP mediante la administración sistémica (o local) de inhibidores de CRM1 podría ayudar a restituir la función supresora tumoral.

Proteínas y ARN específicos se transportan dentro y fuera del núcleo por moléculas de transporte especializadas que se clasifican como importinas, si transportan moléculas al núcleo, y exportinas, si transportan moléculas fuera del núcleo (Terry et al., 2007; Sorokin et al. 2007). Las proteínas que se transportan hacia o fuera del núcleo contienen secuencias de importación/localización (NLS) o exportación (NES) nucleares que les permiten interactuar con los transportadores relevantes. La Región de Mantenimiento Cromosómico 1 (Crm1), también denominada exportina-1 o Xpo1, es una de las principales exportinas.

Se ha descrito la sobreexpresión de Crm1 en varios tumores, incluido cáncer de ovario humano (Noske et al., 2008), cáncer cervicouterino (van der Watt et al., 2009), cáncer pancreático (Huang et al., 2009), carcinoma hepatocelular (Pascale et al., 2005) y osteosarcoma (Yao et al., 2009) y se correlaciona independientemente con malos resultados clínicos en estos tipos de tumores.

La inhibición de Crm1 bloquea el éxodo de proteínas supresoras tumorales y/o reguladores del crecimiento tales como p53, c-Abl, p21, p27, pRB, BRCA1, IκB, ICP27, E2F4, KLF5, YAP1, ZAP, KLF5, HDAC4, HDAC5 o proteínas forkhead (por ejemplo, FOXO3a) desde el núcleo que están asociadas con la expresión génica, la proliferación celular, la angiogénesis y la epigenética. Se ha demostrado que los inhibidores de Crm1 inducen la apoptosis en células cancerosas, incluso en presencia de señales oncogénicas o estimuladoras del crecimiento, a la vez que precinden de células normales (sin transformar). La mayoría de los estudios de inhibición de Crm1 han utilizado el inhibidor de Crm1 natural: la Leptomomicina B (LMB). La LMB en sí misma es muy tóxica para las células neoplásicas, pero muy poco tolerada con una marcada toxicidad gastrointestinal en animales (Roberts et al., 1986) y humanos (Newlands et al., 1996). La derivación de LMB para mejorar las propiedades similares a fármacos conduce a compuestos que retienen actividad antitumoral y se toleran mejor en modelos de tumores de animales (Yang et al., 2007, Yang et al., 2008, Mutka et al., 2009). Por lo tanto, los inhibidores de la exportación nuclear podrían tener efectos beneficiosos en trastornos neoplásicos y otros trastornos proliferativos. Sin embargo, hasta la fecha, los inhibidores de Crm1 similares a fármacos de molécula pequeña para su uso *in vitro* e *in vivo* son poco comunes.

Además de proteínas supresoras tumorales, la Crm1 también exporta varias proteínas clave que participan en numerosos procesos inflamatorios. Estas incluyen IκB, NF-κB, Cox-2, RXRα, Commd1, HIF1, HMGB1, FOXO, FXP y otras. La familia de activadores transcripcionales del factor nuclear kappa B (NF-κB/rel), denominada así por el descubrimiento de que impulsa la expresión génica de inmunoglobulina kappa, regula la expresión de ARNm de varios genes que participan en la inflamación, proliferación, inmunidad y supervivencia celular. En condiciones basales, un inhibidor de proteínas de NF-κB, denominado IκB, se une a NF-κB en el núcleo y el complejo IκB-NF-κB inactiva la función transcripcional de NF-κB. En respuesta a los estímulos inflamatorios, el IκB se disocia del complejo IκB-NF-κB, que libera NF-κB y desenmascara su potente actividad transcripcional. Muchas señales que activan la NF-κB lo hacen dirigiéndose a IκB para la proteólisis (la fosforilación de IκB la vuelve "marcada" para la ubiquitinación y luego la proteólisis). El complejo IκBa-NF-κB nuclear se puede exportar al citoplasma por Crm1,

5 donde se disocia y NF- κ B puede reactivarse. El I κ B ubiquitinado también puede disociarse del complejo NF- κ B, restituyendo la actividad transcripcional de NF- κ B. La inhibición de la exportación inducida por Crm1 en neutrófilos humanos y células similares a macrófagos (U937) por parte de LMB no solo resulta en la acumulación de complejo I κ Ba-NF- κ B nuclear transcripcionalmente inactivo, sino que también previene la activación inicial de NF- κ B, incluso tras la estimulación celular (Ghosh 2008, Huang 2000). En un estudio diferente, el tratamiento con IL-1 β inhibida por LMB indujo la unión a ADN de NF- κ B (la primera etapa en la activación transcripcional de NF- κ B), la expresión de IL-8 y la expresión de moléculas de adhesión intercelular en células endoteliales microvasculares pulmonares (Walsh 2008). COMMD1 es otro inhibidor nuclear de la actividad transcripcional de NF- κ B y el factor 1 inducible por hipoxia (HIF1). El bloqueo de la exportación nuclear de COMMD1 mediante la inhibición de Crm1 resulta en un aumento de la inhibición de la actividad transcripcional de NF- κ B y HIF1 (Muller 2009).

15 Crm1 también media el transporte del receptor Retinoide X α (RXR α). El RXR α se expresa altamente en el hígado y juega un papel central en la regulación del ácido biliar, el colesterol, el ácido graso, el metabolismo esteroideo y xenobiótico y la homeostasis. Durante la inflamación hepática, los niveles de RXR α nuclear se reducen significativamente, principalmente debido a la exportación nuclear de RXR α mediada por la inflamación por parte de Crm1. Lep B es capaz de prevenir el aumento citoplasmático inducido por IL-1 β de los niveles de RXR α en células derivadas de hígado humano (Zimmerman 2006).

20 La función de la exportación nuclear mediada por Crm1 en la señalización de NF- κ B, HIF-1 y RXR α sugiere que el bloqueo de la exportación nuclear podría ser beneficioso en muchos procesos inflamatorios en múltiples tejidos y órganos, incluidos de la vasculatura (vasculitis, arteritis, polimialgia reumática, aterosclerosis), dermatológicos (véase anteriormente), reumatológicos (artritis reumatoide y relacionadas, artritis psoriásica, espondiloartropatías, artropatías por depósito de cristales, lupus eritematoso sistémico, enfermedad mixta del tejido conjuntivo, síndromes de miositis, dermatomiositis, miositis de cuerpos de inclusión, enfermedad indiferenciada del tejido conjuntivo, síndrome de Sjogren, esclerodermia y síndromes de superposición, etc.).

La inhibición de CRM1 afecta a la expresión génica mediante la inhibición/activación de una serie de factores de transcripción tales como I κ B27, E2F4, KLF5, YAP1, ZAP.

30 La inhibición de Crm1 tiene posibles efectos terapéuticos en muchos síndromes dermatológicos, incluidas dermatosis inflamatorias (atopía, dermatitis alérgica, dermatitis química, psoriasis), daño por sol (daño ultravioleta/UV) e infecciones. La inhibición de CRM1, mejor estudiada con LMB, mostró efectos mínimos en queratinocitos normales y ejerció una actividad antiinflamatoria en queratinocitos sometidos a UV, TNFa u otros estímulos inflamatorios (Kobayashi y Shinkai 2005, Kannan y Jaiswal 2006). La inhibición de Crm1 también regula por aumento la actividad de NRF2 (factor 2 relacionado con el factor nuclear eritroide), que protege los queratinocitos (Schafer et al., 2010, Kannan y Jaiswal 2006) y otros tipos de células (Wang et al., 2009) del daño oxidativo. La LMB induce la apoptosis en queratinocitos infectados con cepas de virus del papiloma humano (VPH) oncogénicas tales como HPV16, pero no en queratinocitos sin infectar (Jolly et al., 2009).

40 Crm1 también media el transporte de proteínas neuroprotectoras clave que pueden ser útiles en enfermedades neurodegenerativas, incluidas enfermedad de Parkinson (PD), enfermedad de Alzheimer y esclerosis lateral amiotrófica. Por ejemplo, a través de (1) forzar la retención nuclear de reguladores neuroprotectores clave tales como NRF2 (Wang 2009), FOXA2 (Kittappa et al., 2007), estacionar en células neuronales y/o (2) inhibir la actividad transcripcional de NF κ B mediante el secuestro de I κ B al núcleo en células gliales, la inhibición de Crm1 podría 45 ralentizar o prevenir la muerte celular neuronal encontrada en estos trastornos. También existe evidencia que vincula la proliferación anormal de células gliales con anomalías en los niveles de CRM1 o la función de CR1 (Shen 2008).

La exportación nuclear intacta, principalmente mediada por CRM1, también es necesaria para la maduración intacta de muchos virus. Los virus en los que la exportación nuclear, y/o la CRM1 en sí misma, se ha implicado en su ciclo de vida incluyen virus de inmunodeficiencia humana (VIH), adenovirus, retrovirus de los simios de tipo 1, virus de la enfermedad de Borna, gripe (cepas comunes, así como también las cepas H1N1 y H5N1 aviar), los virus de la hepatitis B (VHB) y C (VHC), virus del papiloma humano (VPH), virus sincitial respiratorio (VSR), Dungee, coronavirus del síndrome respiratorio agudo severo, virus de la fiebre amarilla, virus del Nilo Occidental, virus del herpes simple (VHS), citomegalovirus (CMV) y poliomavirus de células de Merkel (VCM). (Bhuvanakantham 2010, Cohen 2010, Whittaker 1998). Se prevé que en el futuro cercano se descubrirán infecciones víricas adicionales que dependan de la exportación nuclear intacta.

60 La proteína Rev de VIH-1, que trafica a través de los nucleolos y que se mueve entre el núcleo y el citoplasma, facilita la exportación de transcritos de VIH sin empalmar y empalmados de forma simple que contienen ARN de Elementos de Respuesta de Rev (RRE) mediante la vía de exportación de CRM1. La inhibición del transporte de ARN mediada por Rev que usa inhibidores de CRM1 tales como LepB o PKF050-638 puede detener el proceso transcripcional del VIH-1, inhibir la producción de nuevos viriones de VIH-1 y de este modo reducir los niveles de VIH-1 (Pollard 1998, Daelemans 2002).

65 El virus del dengue (DENV) es el agente causante de la enfermedad vírica transmitida por artrópodos común, la fiebre del dengue (DF), y su fiebre hemorrágica del dengue (DHF) más grave y potencialmente mortal. La DHF

parece ser el resultado de una respuesta inflamatoria exuberante al DENV. La NS5 es la mayor y más conservada proteína del DENV. La CRM1 regula el transporte de la NS5 del núcleo al citoplasma, donde se median la mayoría de las funciones de la NS5. La inhibición de la exportación mediada por CRM1 de NS5 resulta en una cinética alterada de la producción vírica y reduce la inducción de la quimiocina inflamatoria interleucina-8 (IL-8), lo que presenta un nuevo camino para el tratamiento de enfermedades causadas por el DENV y otros flavivirus médicamente importantes, incluidos el virus de la hepatitis C (Rawlinson 2009).

Otras proteínas que se unen a ARN codificadas por virus que usan CRM1 para salir del núcleo incluyen la proteína del tegumento de tipo 1 del VHS (VP13/14 o hUL47), la proteína del CMV humano pp65, la proteína ORF 3b del coronavirus del SARS y la proteína de la matriz (M) del VSR (Williams 2008, Sanchez 2007, Freundt 2009, Ghildyal 2009).

Cabe destacar que muchos de estos virus se asocian con tipos específicos de cánceres humanos, incluidos carcinoma hepatocelular (HCC) debido a infección crónica por VHB o VHC, cáncer de cuello de útero debido a VPH y carcinoma de células de Merkel asociado con VCM. Por lo tanto, los inhibidores de CRM1 podrían tener efectos beneficiosos tanto en procesos infecciosos víricos como en procesos de transformación neoplásica debido a estos virus.

La CRM1 controla la localización nuclear y, por lo tanto, la actividad de múltiples enzimas que metabolizan ADN que incluyen desacetilasas de histonas (HDAC), acetiltransferasas de histonas (HAT) y metiltransferasas de histonas (HMT). Se ha demostrado la supresión de hipertrofia cardiomiocítica con inhibidores de CRM1 irreversibles y se cree que está ligada a la retención (y activación) nuclear de HDAC 5, una enzima conocida por suprimir un programa genético hipertrófico (Monovich et al., 2009). Por lo tanto, la inhibición de CRM1 puede tener efectos beneficiosos en síndromes hipertróficos, incluidas ciertas formas de insuficiencia cardíaca congestiva y cardiomiopatías hipertróficas.

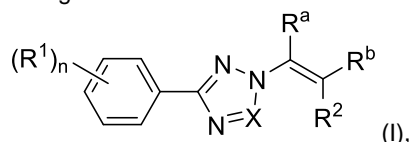
La CRM1 también se ha vinculado con otros trastornos. El trastorno de Leber, un trastorno hereditario caracterizado por la degeneración de células ganglionares de la retina y la pérdida de la vista, se asocia con la inacción del cambio de CRM1 (Gupta N 2008). También existe evidencia que vincula los trastornos neurodegenerativos con anomalías en el transporte nuclear. El documento WO 2011/109799 (publicado el 9 de septiembre de 2011), el documento WO 2012/099807 (publicado el 26 de julio de 2012), el documento WO 2013/019548 (publicado el 7 de febrero de 2013) y el documento WO 2013/019561 (publicado el 7 de febrero de 2013) divulgan diversos compuestos como moduladores del transporte nuclear.

Teniendo en cuenta lo antedicho, el descubrimiento de compuestos que modulen el transporte nuclear es deseable.

Compendio de la invención

Como se define en las reivindicaciones adjuntas, la presente invención se refiere a compuestos y composiciones farmacéuticamente aceptables, y a dichos compuestos y composiciones para su uso en el tratamiento de trastornos (como se define en las reivindicaciones adjuntas) asociados con la actividad de CRM1 o en la promoción de la curación de heridas en un sujeto que lo necesita. En este documento también se divulgan compuestos, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, útiles como moduladores del transporte nuclear; composiciones farmacéuticamente aceptables que comprenden compuestos de la presente invención o sus sales farmacéuticamente aceptables; y dichos compuestos, sales y composiciones para su uso en los métodos de tratamiento de diversos trastornos.

Se divulgan compuestos que tienen fórmula general I:



donde cada variable es como se define y describe en este documento.

Los compuestos de fórmula I y sales farmacéuticamente aceptables y composiciones de los mismos pueden ser útiles para tratar una diversidad de enfermedades, trastornos o afecciones asociadas con respuestas celulares anormales desencadenadas por un transporte nuclear incorrecto. Una realización de la presente invención es compuestos y composiciones como se define en las reivindicaciones adjuntas para su uso en método para tratar enfermedades, trastornos o afecciones asociadas con la actividad de CRM1, como se define en las reivindicaciones adjuntas, en un sujeto que lo necesita, comprendiendo el método administrar al sujeto que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de dicho compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable o composición del mismo.

Los compuestos divulgados en este documento también pueden ser útiles para el estudio de la modulación del transporte nuclear en fenómenos biológicos y patológicos; el estudio de vías de transducción de señales intracelulares mediadas, por ejemplo, por cinasas; y la evaluación comparativa de nuevos moduladores del transporte nuclear.

Breve descripción de las figuras

5 Lo que antecede será evidente a partir de la siguiente descripción más particular de realizaciones ilustrativas de la invención.

La FIG. 1 es una imagen de un análisis de transferencia de Western y muestra que el tratamiento de células HT1080 con el Compuesto 124 resulta en una degradación dependiente de la dosis de CRM1.

10 La FIG. 2 es una gráfica del puntaje clínico medio para todas las patas en el modelo de ratón CAIA de artritis reumatoide descrito en el Ejemplo 3 en función del día del estudio y muestra el efecto del tratamiento con vehículo solo y Compuesto 124 en puntajes clínicos medios para todas las patas de ratones en el estudio.

15 La FIG. 3A es una gráfica del volumen de tumor medio en función del tiempo y muestra los efectos del tratamiento con el Compuesto 124 o el Compuesto 149 en el volumen de tumor medio en ratones con xenoinjertos de MDA-MB-468.

20 La FIG. 3B es una gráfica del volumen de tumor medio en función del tiempo y muestra los efectos del tratamiento con el Compuesto 124 (5 mg/kg o 15 mg/kg) o ciclofosfamida en el volumen de tumor medio en ratones con xenoinjertos de Z-138.

25 La FIG. 3C es una gráfica del volumen de tumor medio en función del tiempo y muestra los efectos del tratamiento con el Compuesto 124 (5 mg/kg o 15 mg/kg) o doxorubicina en el volumen de tumor medio en ratones con xenoinjertos de Hep 3B.

La FIG. 3D es una gráfica del volumen de tumor medio en función del tiempo y muestra los efectos del tratamiento con el Compuesto 124 (5 mg/kg o 15 mg/kg) o 5-FU en el volumen de tumor medio en ratones con xenoinjertos de COLO 205.

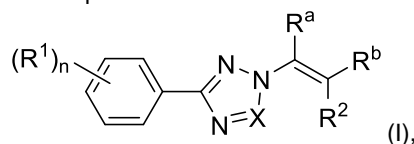
30 La FIG. 3E es una gráfica del volumen de tumor medio en función del tiempo y muestra los efectos del tratamiento con el Compuesto 124 (5 mg/kg o 15 mg/kg) o doxorubicina en el volumen de tumor medio en ratones con xenoinjertos de MOLT 4.

35 La FIG. 4 son imágenes de esferoides testigo de U87MG y U251MG y esferoides de U87MG y U251MG tratados con Compuesto 124 1 μ M y muestra los efectos del tratamiento con el Compuesto 124 en dos líneas celulares de glioblastoma.

Descripción detallada de la invención

40 *Compuestos de la invención*

En una primera divulgación, se divulga un compuesto de fórmula estructural I:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde:

45 X es -C(H)- o -N-;
 cada R¹ se selecciona independientemente de halo; haloalquilo; -(CH₂)₁₋₄R^o; -(CH₂)₀₋₄OR^o; -O-(CH₂)₀₋₄C(O)OR^o; -(CH₂)₀₋₄CH(OR^o)₂; -(CH₂)₀₋₄SR^o; -(CH₂)₀₋₄-carbociclilo, que puede sustituirse por R^o; -(CH₂)₀₋₄-arilo, que puede sustituirse por R^o; -(CH₂)₀₋₄-heterociclilo, que puede sustituirse por R^o; -(CH₂)₀₋₄-heteroarilo, que puede sustituirse por R^o; -CH=CH-carbociclilo, que puede sustituirse por R^o; -CH=CH-arilo, que puede sustituirse por R^o; -CH=CH-heterociclilo, que puede sustituirse por R^o; -CH=CH-heteroarilo, que puede sustituirse por R^o; -NO₂; -CN; -N₃; -(CH₂)₀₋₄N(R^o)₂; -(CH₂)₀₋₄N(R^o)C(O)R^o; -(CH₂)₀₋₄N(R^o)C(S)R^o; -(CH₂)₀₋₄N(R^o)C(O)NR^o₂; -(CH₂)₀₋₄N(R^o)C(S)NR^o₂; -(CH₂)₀₋₄N(R^o)C(O)OR^o; -(CH₂)₀₋₄N(R^o)N(R^o)C(O)R^o; -(CH₂)₀₋₄N(R^o)N(R^o)C(O)NR^o₂; -(CH₂)₀₋₄N(R^o)N(R^o)C(O)OR^o; -(CH₂)₀₋₄C(O)R^o; -(CH₂)₀₋₄C(S)R^o; -(CH₂)₀₋₄C(O)OR^o; -(CH₂)₀₋₄C(O)SR^o; -(CH₂)₀₋₄OC(O)R^o; -(CH₂)₀₋₄OC(O)(CH₂)₀₋₄SR^o; -(CH₂)₀₋₄SC(S)SR^o; -(CH₂)₀₋₄SC(O)R^o; -(CH₂)₀₋₄C(O)NR^o₂; -(CH₂)₀₋₄C(S)NR^o₂; -(CH₂)₀₋₄C(S)SR^o; -(CH₂)₀₋₄OC(O)NR^o₂; -(CH₂)₀₋₄C(O)N(OR^o)R^o; -(CH₂)₀₋₄C(O)C(O)R^o; -(CH₂)₀₋₄C(O)CH₂C(O)R^o; -(CH₂)₀₋₄C(NOR^o)R^o; -(CH₂)₀₋₄SSR^o; -(CH₂)₀₋₄S(O)₂R^o; -(CH₂)₀₋₄S(O)₂OR^o; -(CH₂)₀₋₄OS(O)₂R^o; -(CH₂)₀₋₄S(O)₂NR^o₂; -(CH₂)₀₋₄S(O)R^o; -(CH₂)₀₋₄N(R^o)S(O)₂NR^o₂; -(CH₂)₀₋₄N(R^o)S(O)₂R^o; -(CH₂)₀₋₄N(OR^o)R^o; -(CH₂)₀₋₄C(NH)NR^o₂; -(CH₂)₀₋₄P(O)₂R^o; -(CH₂)₀₋₄P(O)R^o₂; -(CH₂)₀₋₄OP(O)R^o₂; -(CH₂)₀₋₄OP(O)(OR^o)₂; -(CH₂)₀₋₄ON(R^o)₂; y -(CH₂)₀₋₄C(O)-N(R^o)₂, donde:
 55 cada R^o es independientemente hidrógeno, C₁₋₆ alifático, -CH₂-carbociclilo, -CH₂-arilo, -CH₂-heterociclilo, -CH₂-heteroarilo, -O(CH₂)₀₋₁-carbociclilo, -O(CH₂)₀₋₁-arilo, -O(CH₂)₀₋₁-heterociclilo, -O(CH₂)₀₋₁-heteroarilo, carbociclilo, arilo, heterociclilo o heteroarilo, o dos instancias independientes de R^o, junto con su o sus átomos intervinientes, forman un carbociclilo, arilo, heterociclilo o heteroarilo de 3-12 miembros; y

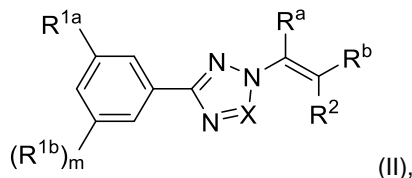
- 5 cada R^o y cada anillo formado a partir de dos instancias independientes de R^o, junto con su o sus átomos intervinientes, se sustituyen opcionalmente e independientemente por uno o más sustituyentes que se seleccionan del grupo que consiste en halo, CN, OH, alquilo C₁-C₃ sin sustituir, halo-alquilo C₁-C₃, -NH₂, -NO₂, -NH(alquilo C₁-C₃ sin sustituir), -N(alquilo C₁-C₃ sin sustituir)₂, -O-alquilo C₁-C₃, -C(O)OH, -C(O)O-(alquilo C₁-C₃ sin sustituir), -C(O)-(alquilo C₁-C₃ sin sustituir), -O-(alquilo C₁-C₃ sin sustituir) y -S-(alquilo C₁-C₃ sin sustituir);
- 10 R² se selecciona de heteroarilo opcionalmente sustituido y arilo opcionalmente sustituido; uno de R^a y R^b es hidrógeno, y el otro se selecciona de -C(O)-N(R⁵)(R⁶), -CN, -C(O)-O-R³, -C(S)-O-R³, -C(S)-N(R⁵)(R⁶), -C(O)-N(R⁷)-N(R⁵)(R⁶), -C(S)-N(R⁷)-N(R⁵)(R⁶), -C(O)-N(R⁷)-N(R⁷)-C(O)-R⁴, -C(S)-N(R⁷)-N(R⁷)-C(O)-R⁴, -C(O)-N(R⁷)-N(R⁷)-C(S)-R⁴, -C(S)-N(R⁷)-N(R⁷)-C(S)-R⁴, -C(O)-N(R⁷)-N(R⁷)-S(O)₁₋₂-R⁴ y -C(S)-N(R⁷)-N(R⁷)-S(O)₁₋₂-R⁴, donde:
- 15 R³ se selecciona de hidrógeno, alquilo C₁-C₄, alqueno C₂-C₄, alquino C₂-C₄, carbociclilo, arilo, heterociclilo y heteroarilo; R⁴ se selecciona de -N(H)(cicloalquilo C₃-C₆), -N(alquilo C₁-C₄)(cicloalquilo C₃-C₆), -alquilo C₁-C₆, -(alqueno C₀-C₄)-carbociclilo, -(alqueno C₀-C₄)-heterociclilo, -(alqueno C₀-C₄)-arilo y -(alqueno C₀-C₄)-heteroarilo;
- 20 R⁵ y R⁶ se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo C₁-C₄, alqueno C₂-C₄, alquino C₂-C₄, carbociclilo, arilo, heterociclilo y heteroarilo; o R⁵ y R⁶ tomados junto con el átomo de nitrógeno al que comúnmente están unidos forman un heterociclilo o heteroarilo; cada R⁷ es independientemente hidrógeno o alquilo C₁-C₄; y n es 0, 1, 2, 3, 4 o 5; donde: a menos que se indique de otra forma, cada alquilo, alqueno, alquino, alqueno, carbociclilo, arilo, cicloalquilo, heterociclilo y heteroarilo está opcionalmente e independientemente sustituido.
- 25 En un primer aspecto de la primera divulgación, uno de R^a y R^b es hidrógeno, y el otro se selecciona de -C(O)-O-R³, -C(O)-N(R⁵)(R⁶), -C(O)-N(R⁷)-N(R⁵)(R⁶), -C(O)-N(R⁷)-N(R⁷)-C(O)-R⁴ y -C(O)-N(R⁷)-N(R⁷)-S(O)₁₋₂-R⁴. Los valores para las variables remanentes son como se describen en la primera divulgación.
- 30 En un segundo aspecto de la primera divulgación, uno de R^a y R^b es hidrógeno, y el otro se selecciona de -C(O)-OH, -C(O)-NH₂, -C(O)-N(R⁷)-N(R⁵)(R⁶), -C(O)-N(R⁷)-N(R⁷)-C(O)-R⁴ y -C(O)-N(R⁷)-N(R⁷)-S(O)₁₋₂-R⁴. Los valores para las variables remanentes son como se describen en la primera divulgación, o primer aspecto de la misma.
- 35 En un tercer aspecto de la primera divulgación, uno de R^a y R^b es hidrógeno, y el otro es -C(O)-OH; o -C(O)-NH₂; o -C(O)-NH-NH(R⁶), y R⁶ es un heteroarilo opcionalmente sustituido; o -C(O)-NH-NH-C(O)-R⁴ o -C(O)-NH-NH-S(O)₁₋₂-R⁴, y R⁴ se selecciona de -N(H)(cicloalquilo C₃-C₆), -N(alquilo C₁-C₄)(cicloalquilo C₃-C₆), -alquilo C₁-C₆, -(alqueno C₀-C₄)-heterociclilo y -(alqueno C₀-C₄)-heteroarilo opcionalmente sustituidos. Los valores para las variables remanentes son como se describen en la primera divulgación, o primer o segundo aspecto de la misma.
- 40 En un cuarto aspecto de la primera divulgación, uno de R^a y R^b es hidrógeno y el otro es -C(O)NH₂. Los valores para las variables remanentes son como se describen en la primera divulgación, o del primer al tercer aspecto de la misma.
- 45 En un quinto aspecto de la primera divulgación, R^a es hidrógeno. Los valores para las variables remanentes son como se describen en la primera divulgación, o del primer al cuarto aspecto de la misma.
- 50 En un sexto aspecto de la primera divulgación, R² es un heteroarilo C₅-C₁₅ opcionalmente sustituido. Los valores para las variables remanentes son como se describen en la primera divulgación, o del primer al quinto aspecto de la misma.
- 55 En un séptimo aspecto de la primera divulgación, R² es un heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1, 2 o 3 heteroátomos que se seleccionan independientemente del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre. Los valores para las variables remanentes son como se describen en la primera divulgación, o del primer al sexto aspecto de la misma.
- 60 En un octavo aspecto de la primera divulgación, R² es un heteroarilo de 5 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1, 2 o 3 heteroátomos que se seleccionan independientemente del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre. Los valores para las variables remanentes son como se describen en la primera divulgación, o del primer al séptimo aspecto de la misma.
- 65 En un noveno aspecto de la primera divulgación, R² es un pirrolilo, furanilo, tiofenilo, pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, triazolilo, tiadiazolilo u oxadiazolilo opcionalmente sustituido. Los valores para las variables remanentes son como se describen en la primera divulgación, o del primer al octavo aspecto de la misma.
- En un décimo aspecto de la primera divulgación, R² es un heteroarilo de 6 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1, 2 o 3 heteroátomos que se seleccionan independientemente del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre. Los valores para las variables remanentes son como se describen en la primera divulgación, o del primer al noveno aspecto de la misma.

- 5 En un decimoprimer aspecto de la primera divulgación, R² es un piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo o triazinilo opcionalmente sustituido. Los valores para las variables remanentes son como se describen en la primera divulgación, o del primer al décimo aspecto de la misma.
- 10 En un decimosegundo aspecto de la primera divulgación, R² está opcionalmente sustituido por halógeno, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, tioalcoxi C₁-C₄, hidroxilo, amino, alquilamino C₁-C₄, dialquilamino C₁-C₄, sulfhidrilo o ciano. Los valores para las variables remanentes son como se describen en la primera divulgación, o del primer al decimoprimer aspecto de la misma.
- 15 En un decimoterter aspecto de la primera divulgación, R² está opcionalmente sustituido por halógeno, alquilo C₁-C₄ o alcoxi C₁-C₄. Los valores para las variables remanentes son como se describen en la primera divulgación, o del primer al decimosegundo aspecto de la misma.
- 20 En un decimocuarto aspecto de la primera divulgación, X es -C(H)-. Los valores para las variables remanentes son como se describen en la primera divulgación, o del primer al decimoterter aspecto de la misma.
- 25 En un decimoquinto aspecto de la primera divulgación, n es 0, 1 o 2. Los valores para las variables remanentes son como se describen en la primera divulgación, o del primer al decimocuarto aspecto de la misma.
- 30 En un decimosexto aspecto de la primera divulgación, cada R¹ se selecciona independientemente de -CF₃, -CN, halo, -OH, alquilo C₁-C₃, cicloalquilo C₃-C₆, heterocicloalquilo C₃-C₁₂, halo-alquilo C₁-C₃, -NH₂, -NO₂, -NH(alquilo C₁-C₃), -N(alquilo C₁-C₃)(alquilo C₁-C₃), -C(O)OH, -C(O)O-(alquilo C₁-C₆), -C(O)-(alquilo C₁-C₃), -O-(alquilo C₁-C₃), -O-(haloalquilo C₁-C₃), y -S-(alquilo C₁-C₃), o está ausente. Los valores para las variables remanentes son como se describen en la primera divulgación, o del primer al decimoquinto aspecto de la misma.
- 35 En un decimoséptimo aspecto de la primera divulgación, cada R¹ se selecciona independientemente de halo, -alquilo C₁-C₄, -haloalquilo C₁-C₄ y -O-alquilo C₁-C₄, o está ausente. Los valores para las variables remanentes son como se describen en la primera divulgación, o del primer al decimosexto aspecto de la misma.
- 40 En un decimoctavo aspecto de la primera divulgación, uno de R^a y R^b es hidrógeno, y el otro es -C(O)OH; o -C(O)NH₂; o -C(O)-NH-NH(R⁶), y R⁶ es un heteroarilo C₅-C₆ opcionalmente sustituido; o -C(O)-NH-NH-C(O)-R⁴ o -C(O)-NH-NH-S(O)₁₋₂-R⁴, y R⁴ se selecciona de -N(H)(cicloalquilo C₃-C₆) opcionalmente sustituido, -N(alquilo C₁-C₄)(cicloalquilo C₃-C₆), -alquilo C₁-C₆, -(alquilenos C₀-C₄)-(C₃-C₇)heterociclilo y -(alquilenos C₀-C₄)-heteroarilo(C₅-C₆). Los valores para las variables remanentes son como se describen en la primera divulgación, o del primer al decimoséptimo aspecto de la misma.
- 45 En un decimonoveno aspecto de la primera divulgación, cada R⁷ es hidrógeno. Los valores para las variables remanentes son como se describen en la primera divulgación, o del primer al decimoctavo aspecto de la misma.
- 50 En un vigésimo aspecto de la primera divulgación, R⁵ se selecciona de hidrógeno y alquilo C₁-C₄; y R⁶ se selecciona de alquilo C₁-C₄, carbociclilo, arilo, heterociclilo y heteroarilo. Los valores para las variables remanentes son como se describen en la primera divulgación, o del primer al noveno aspecto de la misma.
- 55 En un vigesimoprimer aspecto de la primera divulgación, R⁵ y R⁶ tomados junto con el átomo de nitrógeno al que comúnmente están unidos forman un heterociclilo o heteroarilo. Los valores para las variables remanentes son como se describen en la primera divulgación, o del primer al vigésimo aspecto de la misma.
- 60 En un vigesimosegundo aspecto de la primera divulgación, R³ se selecciona de alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido, carbociclilo, arilo, heterociclilo y heteroarilo. Los valores para las variables remanentes son como se describen en la primera divulgación, o del primer al vigesimoprimer aspecto de la misma.
- 65 En un vigesimoterter aspecto de la primera divulgación, R⁴ se selecciona de -N(R⁸)(cicloalquilo C₃-C₆), -alquilo C₃-C₆, -(alquilenos C₀-C₁)-heterociclilo, y -(alquilenos C₀-C₁)-heteroarilo, donde R⁸ es hidrógeno o -alquilo C₁-C₄; cualquier porción de alquilo o alquilenos de R⁴ está opcionalmente e independientemente sustituida por uno o más sustituyentes que se seleccionan del grupo que consiste en oxo y -N(R⁹)₂, donde cada R⁹ se selecciona independientemente de hidrógeno y alquilo C₁-C₄; cualquier porción de heterociclilo de R⁴ comprende al menos un átomo de nitrógeno en un anillo, y está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes que se seleccionan del grupo que consiste en alquilo C₁-C₄ y oxo; y cualquier porción de heteroarilo de R⁴ comprende al menos un átomo de nitrógeno en un anillo y está opcionalmente sustituido por uno o más alquilo C₁-C₄. Los valores para las variables remanentes son como se describen en la primera divulgación, o del primer al vigesimosegundo aspecto de la misma.
- En un vigesimocuarto aspecto de la primera divulgación, R² está opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes que se seleccionan independientemente de halógeno, alquilo C₁-C₄, halo-alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, tioalcoxi C₁-C₄, hidroxilo, amino, alquilamino C₁-C₄, dialquilamino C₁-C₄, sulfhidrilo, ciano, arilo C₆ y heteroarilo C₅-C₆. Los valores

para las variables son como se describen en la primera divulgación, o del primer al vigesimotercer aspecto de la misma.

5 En un vigesimoquinto aspecto de la primera divulgación, R² está opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes que se seleccionan independientemente de fluoro, cloro, alquilo C₁-C₄, -CF₃, amino y ciano. Los valores para las variables son como se describen en la primera divulgación, o del primer al vigesimocuarto aspecto de la misma.

En una segunda divulgación, se divulga un compuesto de fórmula estructural II:



10 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde:

R^{1a} y R^{1b} se seleccionan cada uno independientemente de halo; haloalquilo; -(CH₂)₁₋₄R^o; -(CH₂)₀₋₄OR^o; -O-(CH₂)₀₋₄C(O)OR^o; -(CH₂)₀₋₄CH(OR^o)₂; -(CH₂)₀₋₄SR^o; -(CH₂)₀₋₄-carbociclilo, que puede sustituirse por R^o; -(CH₂)₀₋₄-arilo, que puede sustituirse por R^o; -(CH₂)₀₋₄-heterociclilo, que puede sustituirse por R^o; -(CH₂)₀₋₄-heteroarilo, que puede sustituirse por R^o; -CH=CH-carbociclilo, que puede sustituirse por R^o; -CH=CH-arilo, que puede sustituirse por R^o; -CH=CH-heterociclilo, que puede sustituirse por R^o; -CH=CH-heteroarilo, que puede sustituirse por R^o; -NO₂; -CN; -N₃; -(CH₂)₀₋₄N(R^o)₂; -(CH₂)₀₋₄N(R^o)C(O)R^o; -(CH₂)₀₋₄N(R^o)C(S)R^o; -(CH₂)₀₋₄N(R^o)C(O)NR^o₂; -(CH₂)₀₋₄N(R^o)C(S)NR^o₂; -(CH₂)₀₋₄N(R^o)C(O)OR^o; -(CH₂)₀₋₄N(R^o)N(R^o)C(O)R^o; -(CH₂)₀₋₄N(R^o)N(R^o)C(O)NR^o₂; -(CH₂)₀₋₄N(R^o)N(R^o)C(O)OR^o; -(CH₂)₀₋₄C(O)R^o; -(CH₂)₀₋₄C(S)R^o; -(CH₂)₀₋₄C(O)OR^o; -(CH₂)₀₋₄C(O)SR^o; -(CH₂)₀₋₄OC(O)R^o; -(CH₂)₀₋₄OC(O)(CH₂)₀₋₄SR^o; -(CH₂)₀₋₄SC(S)SR^o; -(CH₂)₀₋₄SC(O)R^o; -(CH₂)₀₋₄C(O)NR^o₂; -(CH₂)₀₋₄C(S)NR^o₂; -(CH₂)₀₋₄C(S)SR^o; -(CH₂)₀₋₄OC(O)NR^o₂; -(CH₂)₀₋₄C(O)N(OR^o)R^o; -(CH₂)₀₋₄C(O)C(O)R^o; -(CH₂)₀₋₄C(O)CH₂C(O)R^o; -(CH₂)₀₋₄C(NOR^o)R^o; -(CH₂)₀₋₄SSR^o; -(CH₂)₀₋₄S(O)₂R^o; -(CH₂)₀₋₄S(O)₂OR^o; -(CH₂)₀₋₄OS(O)₂R^o; -(CH₂)₀₋₄S(O)₂NR^o₂; -(CH₂)₀₋₄S(O)R^o; -(CH₂)₀₋₄N(R^o)S(O)₂NR^o₂; -(CH₂)₀₋₄N(R^o)S(O)₂R^o; -(CH₂)₀₋₄N(OR^o)R^o; -(CH₂)₀₋₄C(NH)NR^o₂; -(CH₂)₀₋₄P(O)₂R^o; -(CH₂)₀₋₄P(O)R^o₂; -(CH₂)₀₋₄OP(O)R^o₂; -(CH₂)₀₋₄OP(O)(OR^o)₂; -(CH₂)₀₋₄ON(R^o)₂; y -(CH₂)₀₋₄C(O)-N(R^o)₂, donde:

25 cada R^o es independientemente hidrógeno, alifático C₁₋₆, -CH₂-carbociclilo, -CH₂-arilo, -CH₂-heterociclilo, -CH₂-heteroarilo, -O(CH₂)₀₋₁-carbociclilo, -O(CH₂)₀₋₁-arilo, -O(CH₂)₀₋₁-heterociclilo, -O(CH₂)₀₋₁-heteroarilo, carbociclilo, arilo, heterociclilo o heteroarilo, o dos instancias independientes de R^o, junto con su o sus átomos intervinientes, forman un carbociclilo, arilo, heterociclilo o heteroarilo de 3-12 miembros; y

30 cada R^o y cada anillo formado a partir de dos instancias independientes de R^o, junto con su o sus átomos intervinientes, se sustituyen opcionalmente e independientemente por uno o más sustituyentes que se seleccionan del grupo que consiste en halo, CN, OH, alquilo C₁-C₃ sin sustituir, halo-alquilo C₁-C₃, -NH₂, -NO₂, -NH(alquilo C₁-C₃ sin sustituir), -N(alquilo C₁-C₃ sin sustituir)₂, -O-alquilo C₁-C₃, -C(O)OH, -C(O)O-(alquilo C₁-C₃ sin sustituir), -C(O)-(alquilo C₁-C₃ sin sustituir), -O-(alquilo C₁-C₃ sin sustituir) y -S-(alquilo C₁-C₃ sin sustituir); y m es 0 o 1.

35 Los valores para las variables remanentes son como se describen en la primera divulgación, o cualquier aspecto de la misma.

40 En un primer aspecto de la segunda divulgación, m es 1. Los valores para las variables remanentes son como se describen en la primera divulgación, o cualquier aspecto de la misma, o la segunda divulgación.

En un segundo aspecto de la segunda realización, R^{1a} es halo o -haloalquilo C₁-C₄. Los valores para las variables remanentes son como se describen en la primera divulgación, o cualquier aspecto de la misma, o la segunda divulgación, o primer aspecto de la misma.

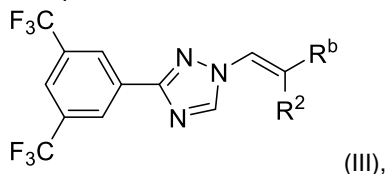
45 En un tercer aspecto de la segunda divulgación, R^{1a} es -haloalquilo C₁-C₄. Los valores para las variables remanentes son como se describen en la primera divulgación, o cualquier aspecto de la misma, o la segunda divulgación, o primer o segundo aspecto de la misma.

50 En un cuarto aspecto de la segunda divulgación, R^{1b} es -haloalquilo C₁-C₄ o -O-alquilo C₁-C₄. Los valores para las variables remanentes son como se describen en la primera divulgación, o cualquier aspecto de la misma, o la segunda divulgación, o del primer al tercer aspecto de la misma.

55 En un quinto aspecto de la segunda divulgación, R^{1b} es -haloalquilo C₁-C₄. Los valores para las variables remanentes son como se describen en la primera divulgación, o cualquier aspecto de la misma, o la segunda divulgación, o del primer al cuarto aspecto de la misma.

60 En un sexto aspecto de la segunda divulgación, R^{1a} es -CF₃ y R^{1b} es -CF₃. Los valores para las variables remanentes son como se describen en la primera divulgación, o cualquier aspecto de la misma, o la segunda divulgación, o del primer al quinto aspecto de la misma.

En una tercera divulgación, se divulga un compuesto de fórmula estructural III:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde:

5 R^b se selecciona de $-C(O)OH$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)-N(R^7)-N(R^5)(R^6)$, $-C(O)-N(R^7)-N(R^7)-C(O)-R^4$ y $-C(O)-N(R^7)-N(R^7)-S(O)_{1-2}-R^4$; donde:

R^4 se selecciona de $-N(H)$ (cicloalquilo C_3-C_6), $-N$ (alquilo C_1-C_4)(cicloalquilo C_3-C_6), $-alquilo C_1-C_6$, $-(alquileno C_0-C_4)$ -carbociclilo, $-(alquileno C_0-C_4)$ -heterociclilo, $-(alquileno C_0-C_4)$ -arilo y $-(alquileno C_0-C_4)$ -heteroarilo;

R^5 y R^6 se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo C_1-C_4 , alqueno C_2-C_4 , alquino C_2-C_4 , carbociclilo, arilo, heterociclilo y heteroarilo; o

10 R^5 y R^6 tomados junto con el átomo de nitrógeno al que comúnmente están unidos forman un heterociclilo o heteroarilo; y

cada R^7 es independientemente hidrógeno o alquilo C_1-C_4 ; y

R^2 es un heteroarilo C_5-C_{15} opcionalmente sustituido, donde:

15 a menos que se indique de otra forma, cada alquilo, alqueno, alquino, alqueno, carbociclilo, arilo, cicloalquilo, heterociclilo y heteroarilo está opcionalmente e independientemente sustituido.

Los valores alternativos para las variables en la fórmula estructural III son como se describen en la primera divulgación, o cualquier aspecto de la misma.

20 En un primer aspecto de la tercera divulgación, R^b es $-C(O)OH$; o $-C(O)NH_2$; o $-C(O)-NH-NH(R^6)$, y R^6 es un heteroarilo opcionalmente sustituido; o $-C(O)-NH-NH-C(O)-R^4$ o $-C(O)-NH-NH-S(O)_{1-2}-R^4$, y R^4 se selecciona de $-N(H)$ (cicloalquilo C_3-C_6) opcionalmente sustituido, $-N$ (alquilo C_1-C_4)(cicloalquilo C_3-C_6), $-alquilo C_1-C_6$, $-(alquileno C_0-C_4)$ -heterociclilo y $-(alquileno C_0-C_4)$ -heteroarilo. Los valores para las variables remanentes son como se describen en la primera divulgación, o cualquier aspecto de la misma, o la tercera divulgación.

25 En un segundo aspecto de la tercera divulgación, R^b es $-C(O)NH_2$. Los valores para las variables remanentes son como se describen en la primera divulgación, o cualquier aspecto de la misma, o la tercera divulgación, o primer aspecto de la misma.

30 En un tercer aspecto de la tercera divulgación, R^2 es un heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1, 2 o 3 heteroátomos que se seleccionan independientemente del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre. Los valores para las variables remanentes son como se describen en la primera divulgación, o cualquier aspecto de la misma, o la tercera divulgación, o primer o segundo aspecto de la misma.

35 En un cuarto aspecto de la tercera divulgación, R^2 es un heteroarilo de 5 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1, 2 o 3 heteroátomos que se seleccionan independientemente del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre. Los valores para las variables remanentes son como se describen en la primera divulgación, o cualquier aspecto de la misma, o la tercera divulgación, o del primer al tercer aspecto de la misma.

40 En un quinto aspecto de la tercera divulgación, R^2 es un pirrolilo, furanilo, tiofenilo, pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, triazolilo, tiadiazolilo u oxadiazolilo opcionalmente sustituido. Los valores para las variables remanentes son como se describen en la primera divulgación, o cualquier aspecto de la misma, o la tercera divulgación, o del primer al cuarto aspecto de la misma.

45 En un sexto aspecto de la tercera divulgación, R^2 es un heteroarilo de 6 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1, 2 o 3 heteroátomos que se seleccionan independientemente del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre. Los valores para las variables remanentes son como se describen en la primera divulgación, o cualquier aspecto de la misma, o la tercera divulgación, o del primer al quinto aspecto de la misma.

50 En un séptimo aspecto de la tercera realización, R^2 es un piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo o triazinilo opcionalmente sustituido. Los valores para las variables remanentes son como se describen en la primera divulgación, o cualquier aspecto de la misma, o la tercera divulgación, o del primer al sexto aspecto de la misma.

55 En un octavo aspecto de la tercera divulgación, R^2 está opcionalmente sustituido por halógeno, alquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_4 , tioalcoxi C_1-C_4 , hidroxilo, amino, alquilamino C_1-C_4 , dialquilamino C_1-C_4 , sulfhidrilo o ciano. Los valores para las variables remanentes son como se describen en la primera divulgación, o cualquier aspecto de la misma, o la tercera divulgación, o del primer al séptimo aspecto de la misma.

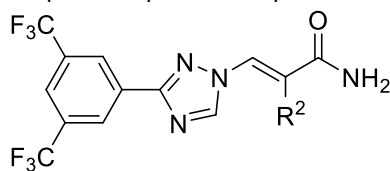
En un noveno aspecto de la tercera divulgación, R² está opcionalmente sustituido por halógeno, alquilo C₁-C₄ o alcoxi C₁-C₄. Los valores para las variables remanentes son como se describen en la primera divulgación, o cualquier aspecto de la misma, o la tercera realización, o del primer al octavo aspecto de la misma.

5 En un décimo aspecto de la tercera divulgación, R^b es -C(O)OH; o -C(O)NH₂; o -C(O)-NH-NH(R⁶), y R⁶ es un heteroarilo C₅-C₆ opcionalmente sustituido; o -C(O)-NH-NH-C(O)-R⁴ o -C(O)-NH-NH-S(O)₁₋₂-R⁴, y R⁴ se selecciona de -N(H)(cicloalquilo C₃-C₆) opcionalmente sustituido, -N(alquilo C₁-C₄)(cicloalquilo C₃-C₆), -alquilo C₁-C₆, -(alquilenos C₀-C₄)-(C₃-C₇)heterociclilo y -(alquilenos C₀-C₄)-heteroarilo(C₅-C₆). Los valores para las variables remanentes son como se describen en la primera divulgación, o cualquier aspecto de la misma, o la tercera divulgación, o del primer al noveno aspecto de la misma.

15 En un decimoprimer aspecto de la tercera divulgación, R² está opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes que se seleccionan independientemente de halógeno, alquilo C₁-C₄, halo-alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, tioalcoxi C₁-C₄, hidroxilo, amino, alquilamino C₁-C₄, dialquilamino C₁-C₄, sulfhidrilo, ciano, arilo C₆ y heteroarilo C₅-C₆. Los valores para las variables son como se describen en la primera divulgación, o cualquier aspecto de la misma, o la tercera divulgación, o del primer al décimo aspecto de la misma.

20 En un decimosegundo aspecto de la tercera divulgación, R² está opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes que se seleccionan independientemente de fluoro, cloro, alquilo C₁-C₄, -CF₃, amino y ciano. Los valores para las variables son como se describen en la primera divulgación, o cualquier aspecto de la misma, o la tercera divulgación, o del primero al decimoprimer aspecto de la misma.

La presente invención se refiere a un compuesto representado por la fórmula estructural IV):



25 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde R² se selecciona de heteroarilo opcionalmente sustituido y arilo opcionalmente sustituido, y donde los sustituyentes opcionales en los grupos R² son como se definen en las reivindicaciones adjuntas.

30 En un primer aspecto de la invención, R² es heteroarilo C₅-C₁₅ opcionalmente sustituido.

En un segundo aspecto de la invención, R² es un heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1, 2 o 3 heteroátomos que se seleccionan independientemente del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre.

35 En un tercer aspecto de la invención, R² es un heteroarilo de 5 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1, 2 o 3 heteroátomos que se seleccionan independientemente del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre.

En un cuarto aspecto de la invención, R² es un pirrolilo, furanilo, tioenilo, pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, triazolilo, tiadiazolilo u oxadiazolilo opcionalmente sustituido.

40 En un quinto aspecto de la invención, R² es un heteroarilo de 6 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1, 2 o 3 heteroátomos que se seleccionan independientemente del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre.

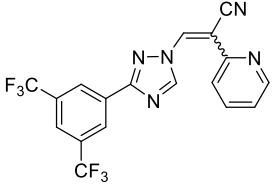
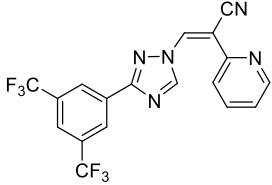
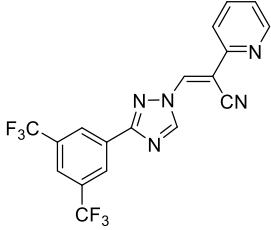
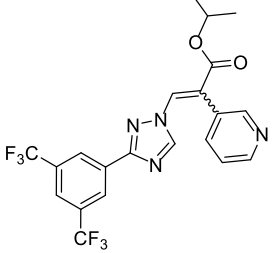
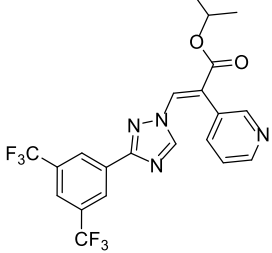
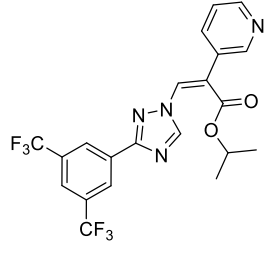
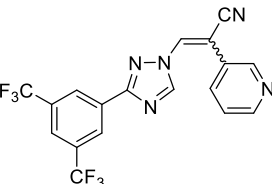
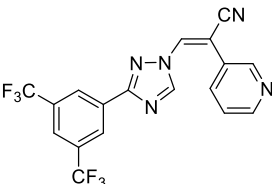
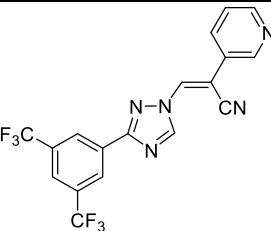
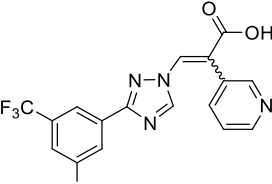
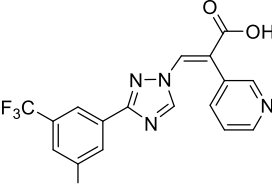
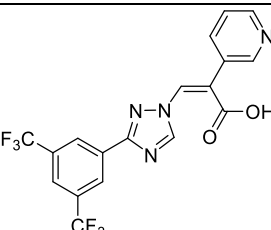
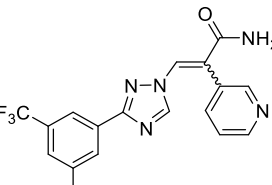
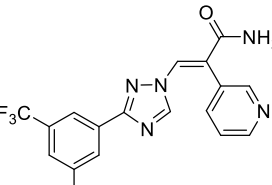
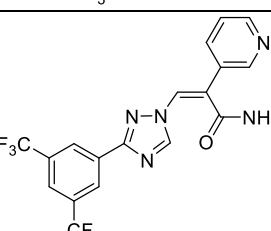
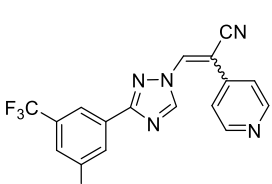
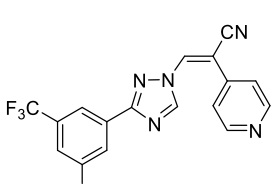
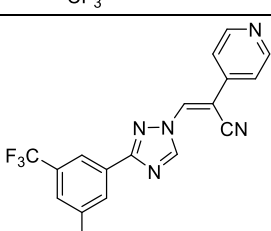
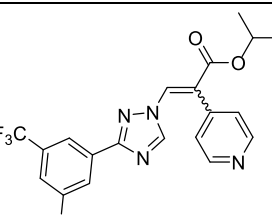
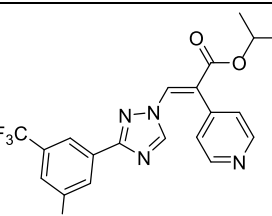
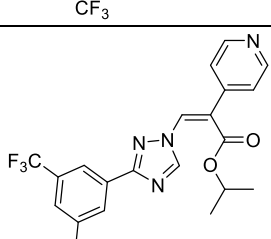
En un sexto aspecto de la invención, R² es un piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo o triazinilo opcionalmente sustituido.

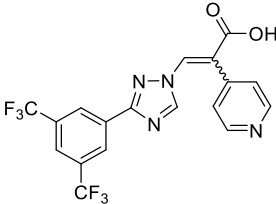
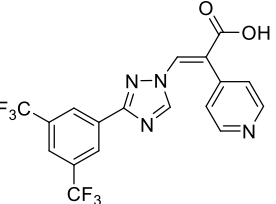
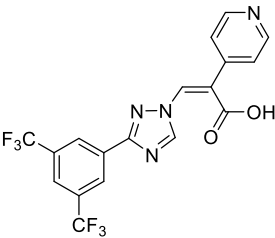
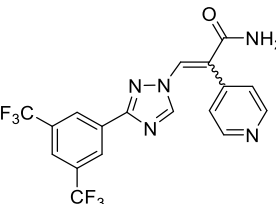
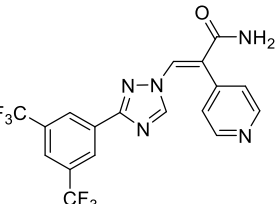
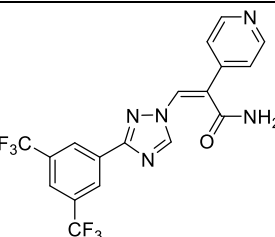
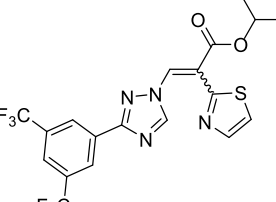
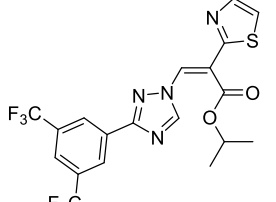
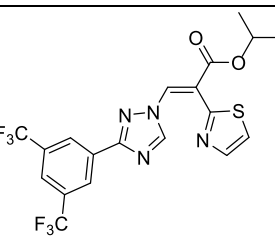
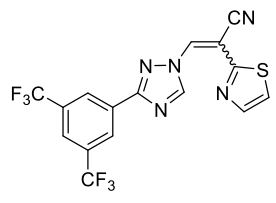
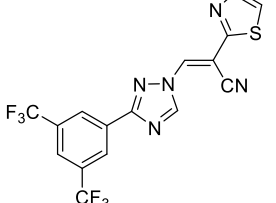
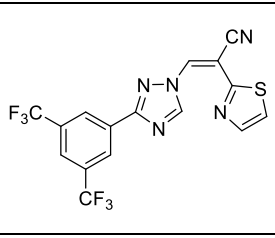
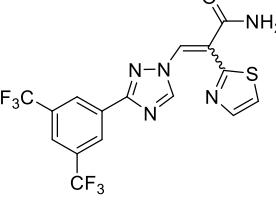
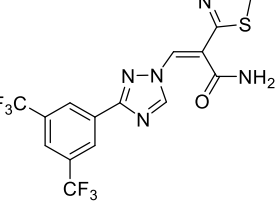
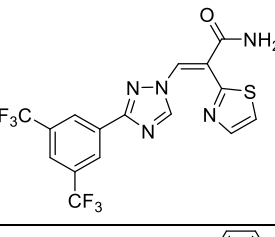
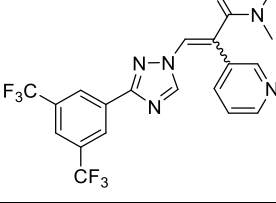
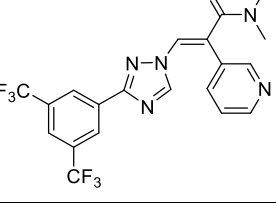
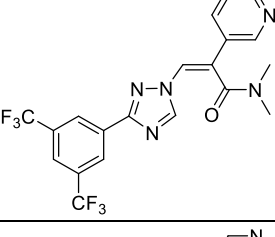
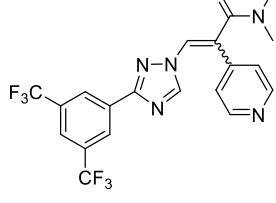
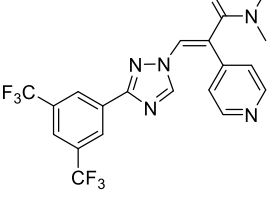
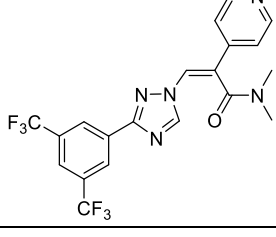
45 En la invención, R² está opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes que se seleccionan independientemente de halógeno, alquilo C₁-C₄, halo-alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, tioalcoxi C₁-C₄, hidroxilo, amino, alquilamino C₁-C₄, dialquilamino C₁-C₄, sulfhidrilo, ciano, arilo C₆ y heteroarilo C₅-C₆. Los valores y valores alternativos para R² son como se describen en el primero al sexto aspecto de la invención.

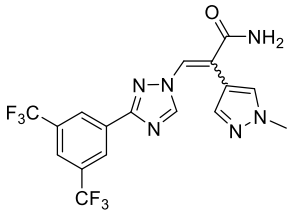
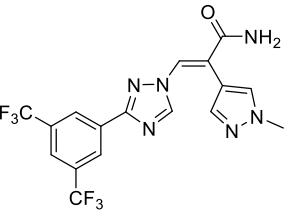
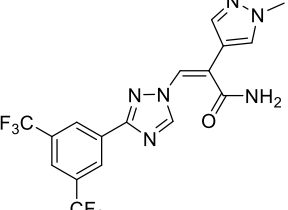
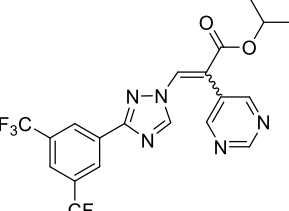
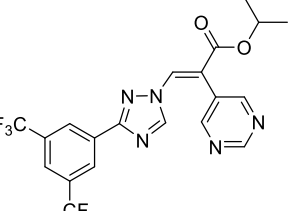
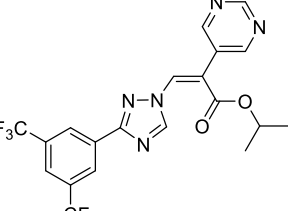
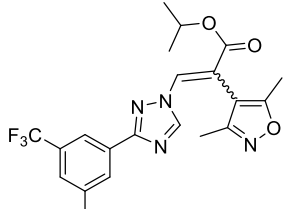
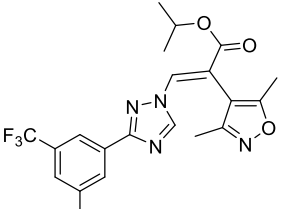
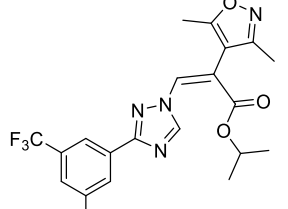
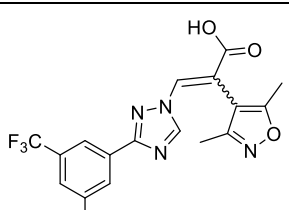
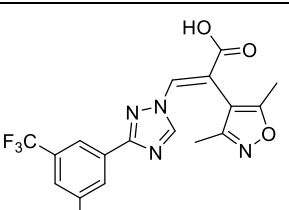
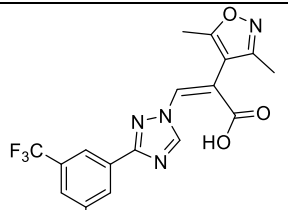
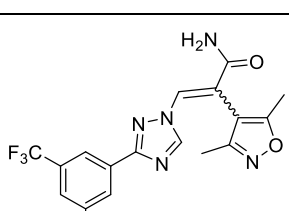
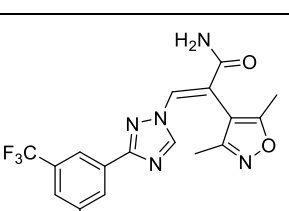
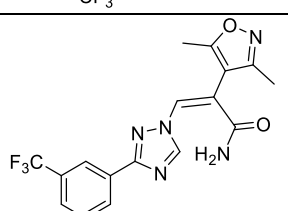
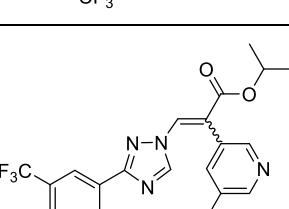
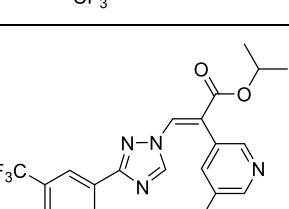
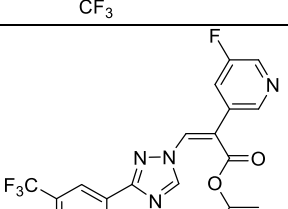
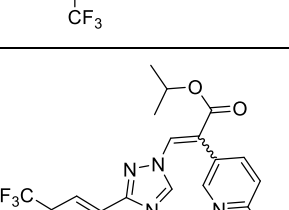
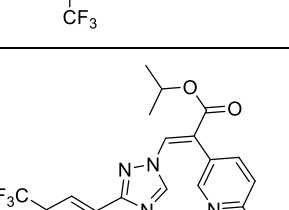
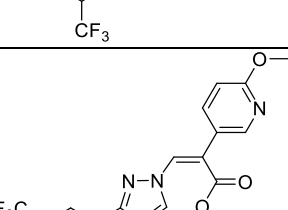
50 En un séptimo aspecto de la invención, R² está opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes que se seleccionan independientemente de fluoro, cloro, alquilo C₁-C₄, -CF₃, amino y ciano. Los valores y valores alternativos para R² son como se describen en el primero al sexto aspecto de la invención.

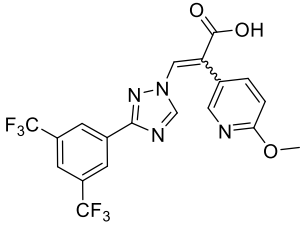
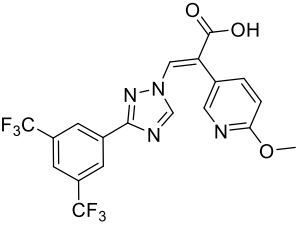
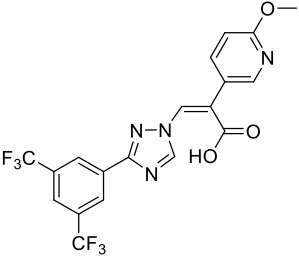
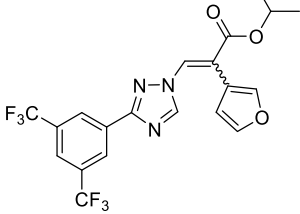
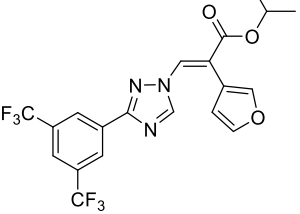
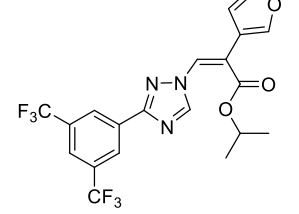
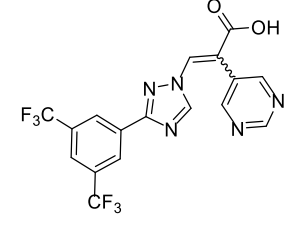
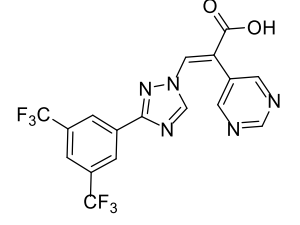
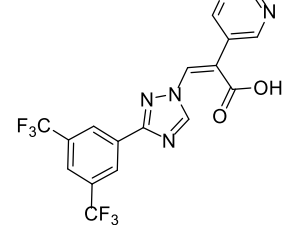
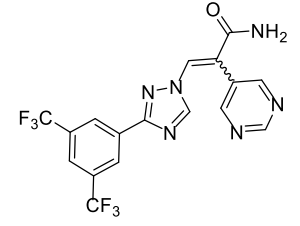
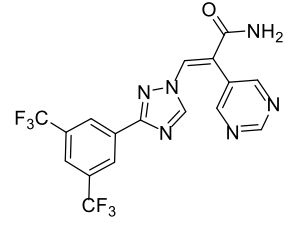
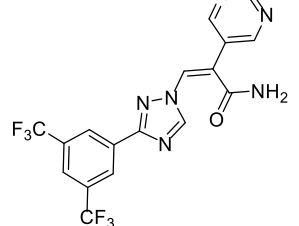
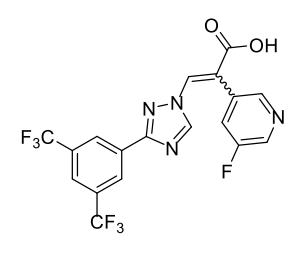
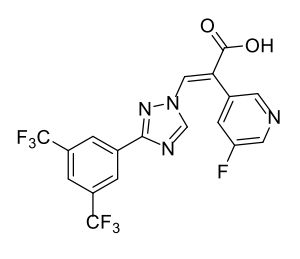
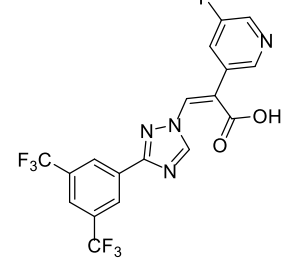
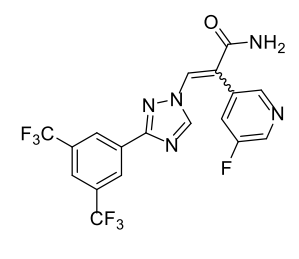
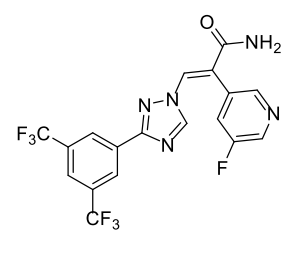
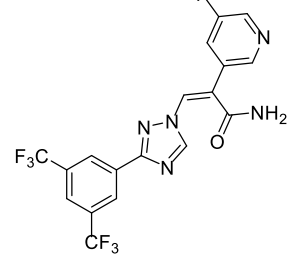
55 En la Tabla A y Tabla 1 se exponen compuestos ejemplares, incluyendo tanto compuestos de la presente invención como compuestos que simplemente se divulgan en este documento.

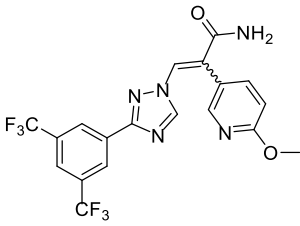
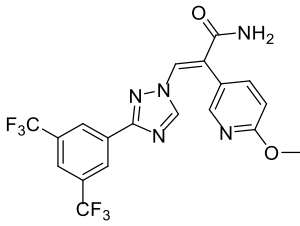
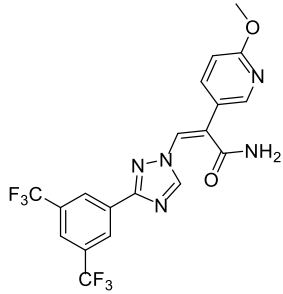
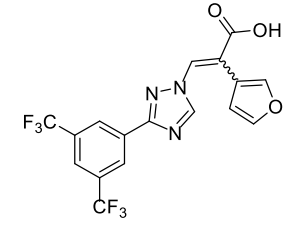
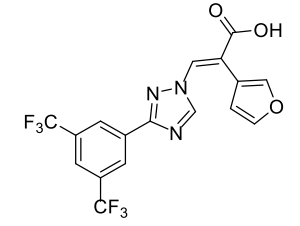
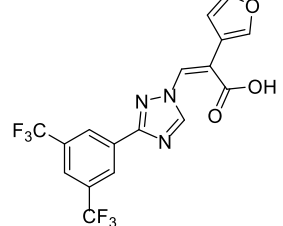
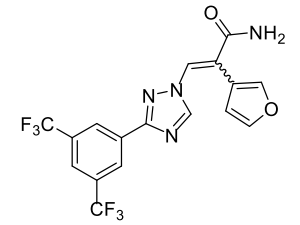
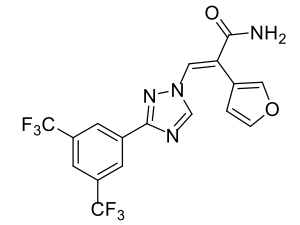
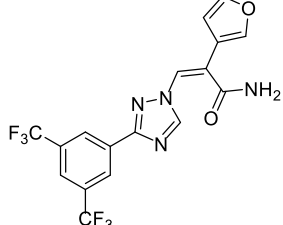
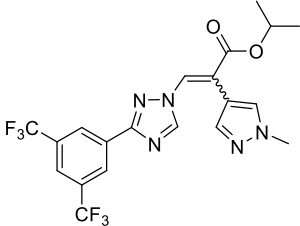
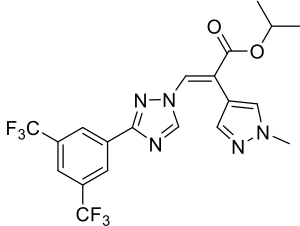
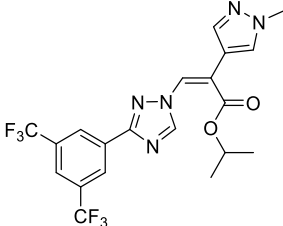
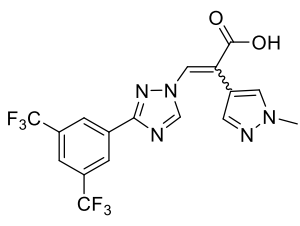
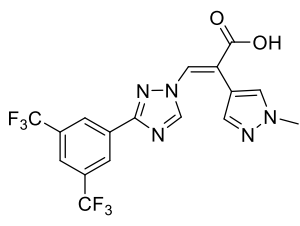
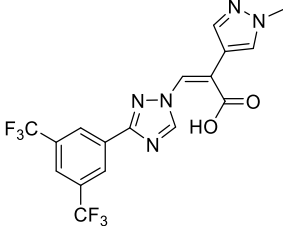
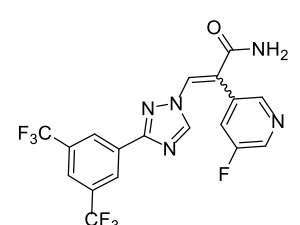
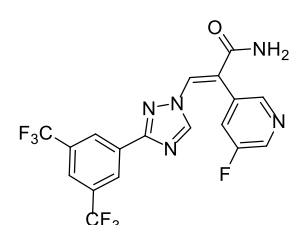
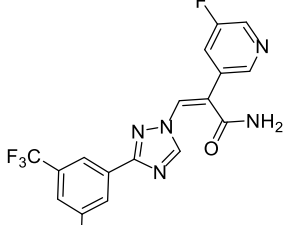
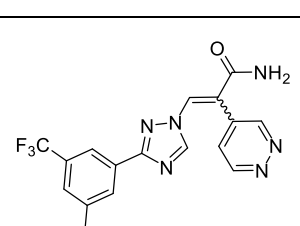
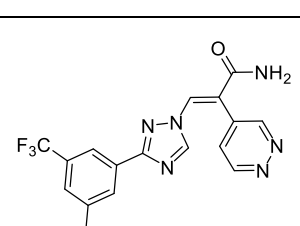
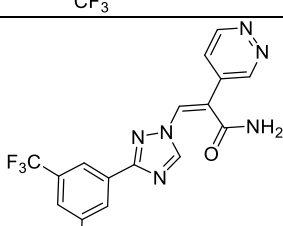
Tabla A

Estructura	Isómero E	Isómero Z
		
		
		
		
		
		
		

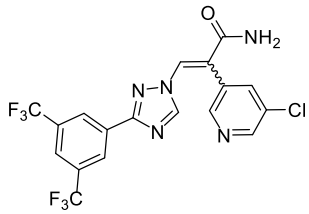
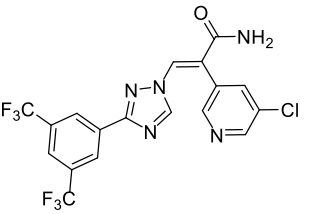
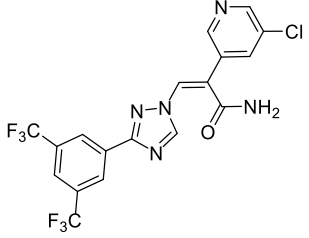
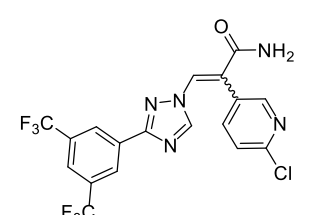
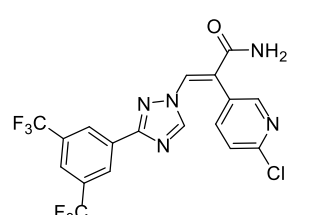
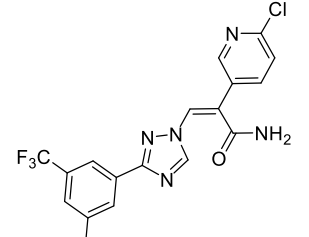
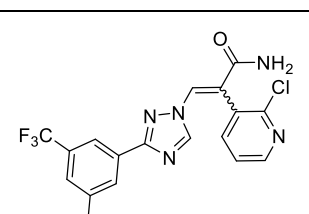
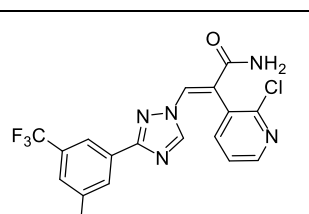
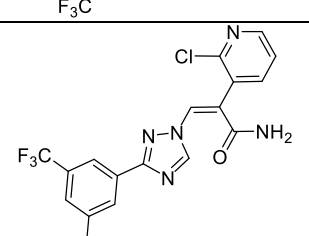
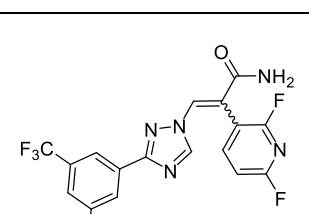
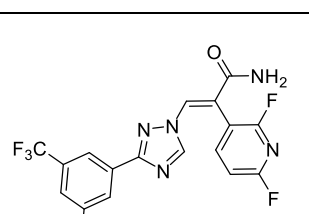
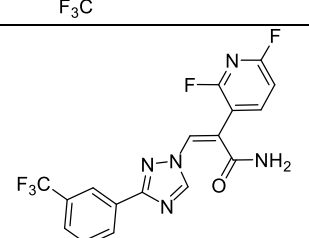
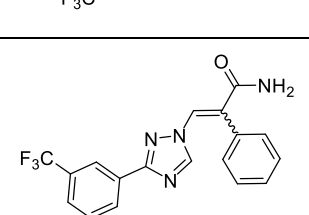
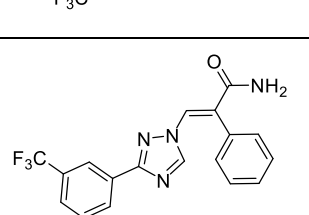
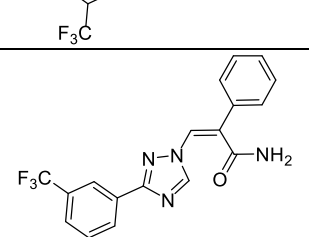
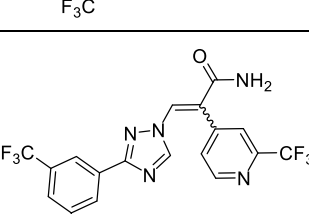
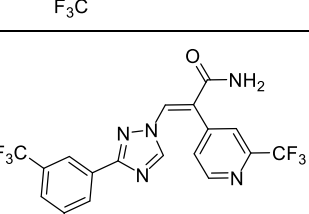
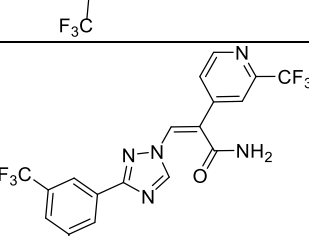
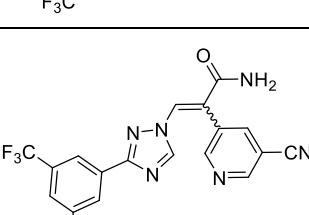
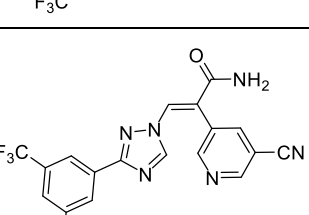
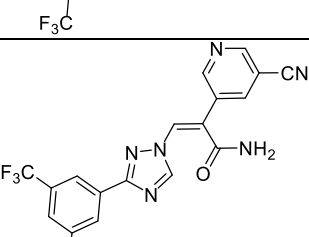
Estructura	Isómero <i>E</i>	Isómero <i>Z</i>
		
		
		
		
		
		
		

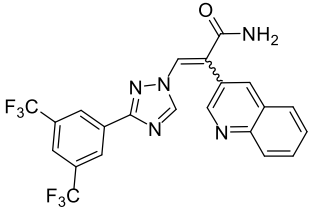
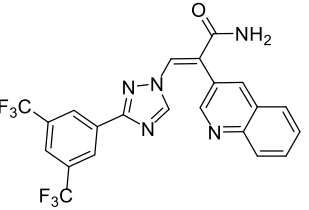
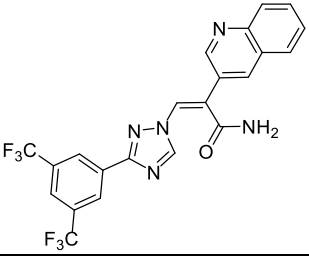
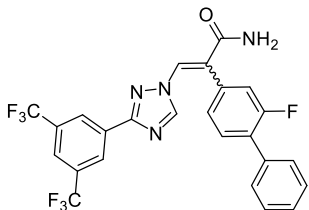
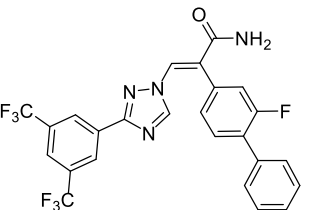
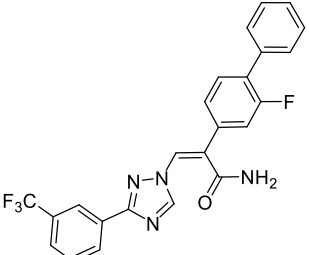
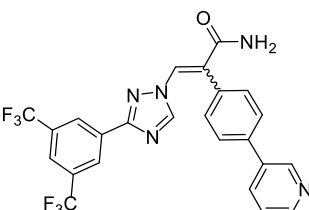
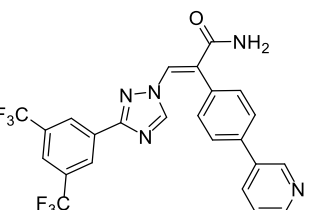
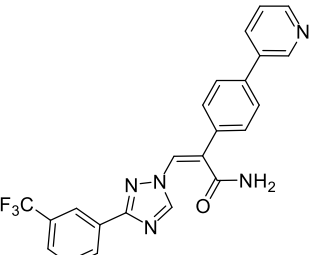
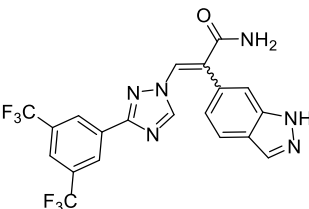
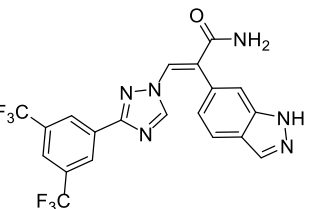
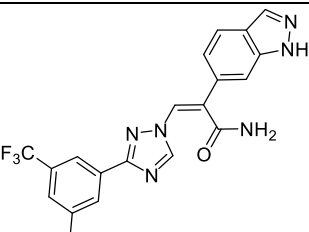
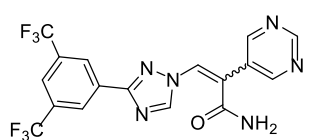
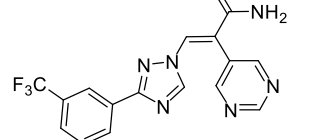
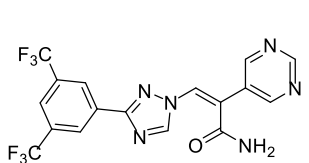
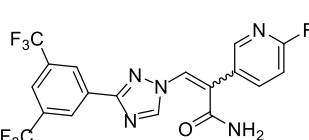
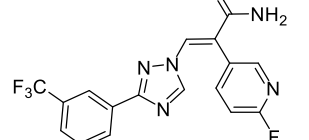
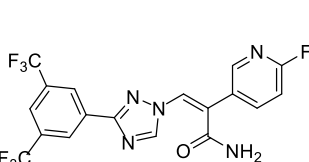
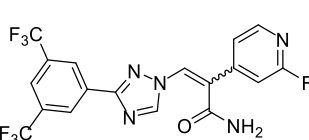
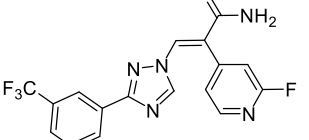
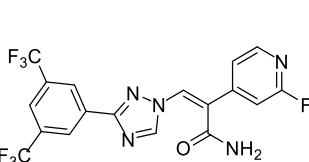
Estructura	Isómero <i>E</i>	Isómero <i>Z</i>
		
		
		
		
		
		
		

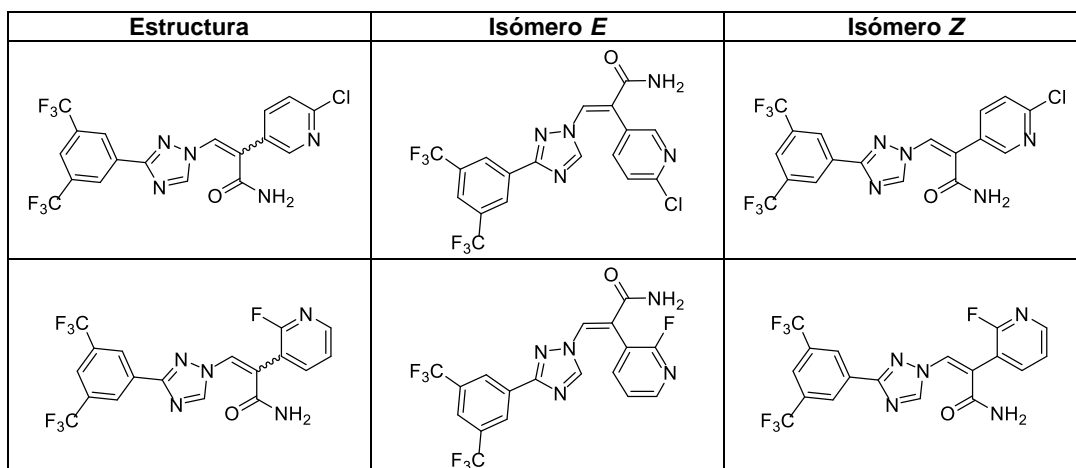
Estructura	Isómero <i>E</i>	Isómero <i>Z</i>
		
		
		
		
		
		

Estructura	Isómero <i>E</i>	Isómero <i>Z</i>
		
		
		
		
		
		
		

Estructura	Isómero E	Isómero Z

Estructura	Isómero <i>E</i>	Isómero <i>Z</i>
		
		
		
		
		
		
		

Estructura	Isómero E	Isómero Z
		
		
		
		
		
		
		



Compuestos y definiciones

Los compuestos de esta invención incluyen aquellos de fórmula IV descritos de forma general anteriormente y se ilustran adicionalmente mediante las clases, subclases y especies divulgadas en la presente. Tal como se usa en la presente, se aplicarán las siguientes definiciones salvo que se indique lo contrario. A los efectos de la presente invención, los elementos químicos se identifican de acuerdo con la Tabla Periódica de los Elementos, versión CAS, Handbook of Chemistry and Physics, 75.^a Ed. Adicionalmente, los principios generales de la química orgánica se describen en "Organic Chemistry", Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999, y "March's Advanced Organic Chemistry", 5.^a Ed., Ed.: Smith, M.B. y March, J., John Wiley & Sons, Nueva York: 2001.

A menos que se especifique de otra forma en la presente memoria descriptiva, la nomenclatura utilizada en esta memoria descriptiva generalmente sigue los ejemplos y reglas establecidos en la Nomenclatura de Química Orgánica, Secciones A, B, C, D, E, F y H, Pergamon Press, Oxford, 1979, que proporciona nombres de estructuras químicas ejemplares y reglas para denominar las estructuras químicas. Opcionalmente, el nombre de un compuesto puede generarse usando un programa de nombres químicos: ACD/ChemSketch, Versión 5.09/septiembre de 2001, Advanced Chemistry Development, Inc., Toronto, Canadá.

Los compuestos de la presente invención pueden tener centros asimétricos, ejes quirales y planos quirales (por ejemplo, como se describe en: E. L. Eliel y S. H. Wilen, Stereo-chemistry of Carbon Compounds, John Wiley & Sons, Nueva York, 1994, páginas 1119-1190) y producirse como racematos, mezclas racémicas y como diastereómeros o enantiómeros individuales, incluyéndose en la presente invención todos los isómeros posibles y mezclas de los mismos, incluidos isómeros ópticos.

El término "alifático" o "grupo alifático", tal como se utiliza en la presente, denota un radical hidrocarburo monovalente que es de cadena lineal (es decir, sin ramificar), ramificado o cíclico (incluido policíclico condensado, con puente y espiro-condensado). Un grupo alifático puede estar saturado o puede contener una o más unidades de insaturación, pero no es aromático. A menos que se indique de otra forma, los grupos alifáticos contienen 1-12 átomos de carbono. Como alternativa, un grupo alifático puede contener 1-6 o 2-8 átomos de carbono. En otras alternativas, los grupos alifáticos pueden contener 1-4 átomos de carbono y, en otras alternativas adicionales, los grupos alifáticos pueden contener 1-3 átomos de carbono. Grupos alifáticos adecuados incluyen, a modo no taxativo, grupos alquilo, alquenilo y alquinilo lineales o ramificados, e híbridos de los mismos, tales como (cicloalquil)alquilo, (cicloalquil)alquilo o (cicloalquil)alquenilo.

El término "alquilo", tal como se utiliza en la presente, a menos que se indique de otra forma, significa radicales hidrocarburo lineales o ramificados saturados monovalentes, típicamente C₁-C₁₂, preferiblemente C₁-C₆. Por lo tanto, "alquilo C₁-C₆" significa un radical hidrocarburo lineal o ramificado saturado monovalente que tiene de uno a seis átomos de carbono (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5 o 6). Ejemplos de grupos alquilo incluyen, a modo no taxativo, metilo, etilo, propilo, isopropilo y t-butilo.

El término "alcoxi", tal como se utiliza en la presente, significa un grupo "alquil-O-", donde alquilo es como se definió anteriormente. Ejemplos de alcoxi incluyen metoxi y etoxi.

Tal como se utiliza en la presente, el término "alquenilo" significa un hidrocarburo no cíclico saturado de cadena lineal o ramificada que tiene de 2 a 12 átomos de carbono y que tiene al menos un enlace doble carbono-carbono. Los grupos alquenilo pueden sustituirse opcionalmente con uno o más sustituyentes. El término "alquenilo" abarca radicales que tienen enlaces dobles carbono-carbono en las configuraciones "cis" y "trans" o, de forma alternativa, "E" y "Z". Si un grupo alquenilo incluye más de un enlace doble carbono-carbono, cada enlace doble carbono-carbono es independientemente un enlace doble cis o trans, o una mezcla de los mismos.

Tal como se utiliza en la presente, el término "alquinilo" significa un hidrocarburo no cíclico saturado de cadena lineal o ramificada que tiene de 2 a 12 átomos de carbono y que tiene al menos un enlace triple carbono-carbono. Los grupos alquinilo pueden sustituirse opcionalmente con uno o más sustituyentes.

Tal como se utiliza en la presente, el término "alquileo" se refiere a un grupo alquilo que tiene de 2 a 12 átomos de carbono y dos puntos de unión al resto del compuesto. Ejemplos no taxativos de grupos alquileo incluyen metileno (-CH₂-), etileno (-CH₂CH₂-), n-propileno (-CH₂CH₂CH₂-), isopropileno (-CH₂CH(CH₃)-) y similares. Los grupos alquileo pueden sustituirse opcionalmente con uno o más sustituyentes.

El término "amino", tal como se utiliza en la presente, se refiere a un resto químico que tiene la fórmula -N(R)₂, donde cada R se selecciona independientemente de hidrógeno y alquilo C₁-C₄.

El término "arilo", solo o en combinación, tal como se utiliza en la presente, significa un sistema aromático carbocíclico que contiene uno o más anillos, que puede estar unido de forma colgante o puede estar condensado. En particular, arilo puede tener uno, dos o tres anillos. En la invención definida en las reivindicaciones adjuntas, el arilo tiene de seis a doce átomos en el anillo. Dependiendo del número de átomos en el anillo presentes, el término "arilo" puede abarcar radicales aromáticos tales como fenilo, naftilo, tetrahidronaftilo, indanilo, bifenilo, fenantrilo, antrilo y acenaftilo. Un grupo arilo puede estar opcionalmente sustituido, tal como se define y describe en la presente.

Los términos "cicloalifático", "carbociclilo", "carbociclo" y "carbocíclico", usados solos o como parte de un resto más grande, se refieren a un sistema de anillos saturado o parcialmente insaturado cíclico alifático monocíclico o bicíclico, tal como se describe en la presente, que tiene de 3 a 12 miembros, donde el sistema de anillos alifático está opcionalmente sustituido tal como se define y describe en la presente. Los grupos cicloalifáticos incluyen, a modo no taxativo, cicloalquilo, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo y cicloalqueno, por ejemplo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo, ciclooctenilo y ciclooctadienilo. Los términos "cicloalifático", "carbociclilo", "carbociclo" y "carbocíclico" también incluyen anillos alifáticos que están condensados al o los anillos aromáticos o no aromáticos, tales como decahidronaftilo, tetrahidronaftilo, decalina o biciclo[2.2.2]octano.

El término "cicloalquilo", tal como se utiliza en la presente, significa hidrocarburos cíclicos saturados, es decir, compuestos donde todos los átomos del anillo son carbonos. Ejemplos de cicloalquilo incluyen, a modo no taxativo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo. En algunas alternativas, el cicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes que se seleccionan de -OH, -SH, halógeno, amino, nitro, ciano, grupo alquilo C₁-C₁₂, alqueno C₂-C₁₂ o alquinilo C₂-C₁₂, alcoxi C₁-C₁₂, haloalquilo C₁-C₁₂ y haloalcoxi C₁-C₁₂.

El término "halo" o "halógeno", tal como se utiliza en la presente, significa halógeno e incluye, por ejemplo, y a modo no taxativo, fluoro, cloro, bromo, yodo y similares, tanto en formas radiactivas como no radiactivas. En una realización preferida, halo se selecciona del grupo que consiste en fluoro, cloro y bromo.

El término "haloalquilo", tal como se utiliza en la presente, incluye un alquilo sustituido por uno o más F, Cl, Br o I, donde alquilo es como se definió anteriormente.

El término "heteroarilo", tal como se utiliza en la presente, se refiere a un grupo aromático que contiene uno o más heteroátomos (por ejemplo, uno o más heteroátomos que se seleccionan independientemente de O, S y N). Un grupo heteroarilo puede ser monocíclico o policíclico, por ejemplo, un anillo heteroarilo monocíclico condensado a uno o más grupos aromáticos carbocíclicos u otros grupos heteroarilo monocíclicos. Los grupos heteroarilo de esta invención también pueden incluir sistemas de anillos sustituidos por uno o más restos oxo. En la invención definida en las reivindicaciones adjuntas, heteroarilo tiene de cinco a quince átomos en el anillo y, preferiblemente, 5 o 6 átomos en el anillo. Ejemplos de grupos heteroarilo incluyen, a modo no taxativo, piridinilo, piridazinilo, imidazolilo, pirimidinilo, pirazolilo, triazolilo, pirazinilo, quinolilo, isoquinolilo, tetrazolilo, furilo, tienilo, isoxazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isotiazolilo, pirrolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, indolilo, benzimidazolilo, benzofuranilo, cinolinilo, indazolilo, indolizínilo, phthalazinilo, piridazinilo, triazinilo, isoindolilo, purinilo, oxadiazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, furazanilo, benzofurazanilo, benzotiofenilo, benzotriazolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, naftiridinilo, dihidroquinolilo, tetrahidroquinolilo, dihidroisoquinolilo, tetrahidroisoquinolilo, benzofurilo, furopiridinilo, pirolopirimidinilo y azaindolilo. Los grupos heteroarilo anteriores pueden estar unidos a C o unidos a N (cuando esto sea posible). Por ejemplo, un grupo derivado de pirrol puede ser pirrol-1-ilo (unido a N) o pirrol-3-ilo (unido a C).

"Heterociclilo" significa un anillo alifático saturado o insaturado cíclico de 3-12 miembros que contiene 1, 2, 3, 4 o 5 heteroátomos (por ejemplo, uno o más heteroátomos que se seleccionan independientemente de O, S y N). Cuando un heteroátomo es S, puede estar opcionalmente mono- o dioxigenado (es decir -S(O)- o -S(O)₂-). El heterociclilo puede ser monocíclico o policíclico, en cuyo caso los anillos pueden estar unidos juntos de manera colgante o pueden estar condensados o ser espiró. En un aspecto, un heterociclilo es un sistema de anillos de tres a siete miembros. Heterociclilos ejemplares incluyen, por ejemplo, y a modo no taxativo, piperidinilo, piperazinilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo y similares.

"Hidroxilo" significa -OH.

"Oxo" significa =O.

"Tioalcoxi" significa -S-alquilo, donde alquilo es como se definió anteriormente.

Se comprenderá que los expertos en la técnica podrán seleccionar los sustituyentes y patrones de sustitución en los compuestos de la invención para proporcionar compuestos que sean químicamente estables y que puedan sintetizarse fácilmente mediante técnicas conocidas en la técnica, así como aquellos métodos indicados más adelante. En general, el término "sustituido", ya sea precedido o no por el término "opcionalmente", significa que uno o más hidrógenos del resto designado se reemplazan por un sustituyente adecuado. A menos que se indique lo contrario, un "grupo opcionalmente sustituido" puede tener un sustituyente adecuado en cada posición sustituible del grupo, y cuando más de una posición en cualquier estructura dada se puede sustituir por más de un sustituyente seleccionado de un grupo especificado, el sustituyente puede ser el mismo o diferente en cada posición. De forma alternativa, un "grupo opcionalmente sustituido" puede estar sin sustituir.

Las combinaciones de sustituyentes y variables previstas por la presente invención son preferiblemente aquellas que resultan en la formación de compuestos estables o químicamente posibles. Si un sustituyente se sustituye a su vez por más de un grupo, se comprenderá que estos múltiples grupos pueden estar en el mismo átomo de carbono o en diferentes átomos de carbono, siempre y cuando resulte en una estructura estable. El término "estable", tal como se utiliza en la presente, se refiere a compuestos que no se alteran sustancialmente cuando se someten a condiciones para permitir su producción, detección y, en ciertas realizaciones, su recuperación, purificación y uso para uno o más de los propósitos divulgados en la presente.

Sustituyentes monovalentes adecuados en un átomo de carbono sustituible de un "grupo opcionalmente sustituido" son independientemente halógeno; $-(CH_2)_{0-4}R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}OR^\circ$; $-O(CH_2)_{0-4}R^\circ$; $-O-(CH_2)_{0-4}C(O)OR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}CH(OR^\circ)_2$; $-(CH_2)_{0-4}SR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}Ph$, que puede sustituirse por R° ; $-(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}Ph$ que puede sustituirse por R° ; $-NO_2$; $-CN$; $-N_3$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)_2$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)R^\circ$; $-N(R^\circ)C(S)R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)NR^\circ_2$; $-N(R^\circ)C(S)NR^\circ_2$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)OR^\circ$; $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)R^\circ$; $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)NR^\circ_2$; $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)OR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)R^\circ$; $-C(S)R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)OR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)SR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)OSiR^\circ_3$; $-(CH_2)_{0-4}OC(O)R^\circ$; $-OC(O)(CH_2)_{0-4}SR^\circ$; $SC(S)SR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}SC(O)R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)NR^\circ_2$; $-C(S)NR^\circ_2$; $-C(S)SR^\circ$; $-SC(S)SR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}OC(O)NR^\circ_2$; $-C(O)N(OR^\circ)R^\circ$; $-C(O)C(O)R^\circ$; $-C(O)CH_2C(O)R^\circ$; $-C(NOR^\circ)R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}SSR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}S(O)_2R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}S(O)_2OR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}OS(O)_2R^\circ$; $-S(O)_2NR^\circ_2$; $-(CH_2)_{0-4}S(O)R^\circ$; $-N(R^\circ)S(O)_2NR^\circ_2$; $-N(R^\circ)S(O)_2R^\circ$; $-N(OR^\circ)R^\circ$; $-C(NH)NR^\circ_2$; $-P(O)_2R^\circ$; $-P(O)R^\circ_2$; $-OP(O)R^\circ_2$; $-OP(O)(OR^\circ)_2$; SiR°_3 ; $-(alquileo\ C_{1-4}\ lineal\ o\ ramificado)O-N(R^\circ)_2$; o $-(alquileo\ C_{1-4}\ lineal\ o\ ramificado)C(O)O-N(R^\circ)_2$, donde cada R° puede sustituirse tal como se define más abajo y es independientemente hidrógeno, alifático C_{1-6} , $-CH_2Ph$, $-O(CH_2)_{0-1}Ph$, $-CH_2$ -(anillo heteroarilo de 5-6 miembros), o un anillo saturado, parcialmente saturado de 5-6 miembros, o arilo que tiene 0-4 heteroátomos que se selecciona independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre o, independientemente de la definición anterior, dos instancias independientes de R° , junto con su o sus átomos intervinientes, forman un anillo de 3-12 miembros saturado, parcialmente insaturado o arilo monocíclico o bicíclico que tiene 0-4 heteroátomos que se seleccionan independientemente de nitrógeno, oxígeno, y azufre, que puede sustituirse tal como se define más adelante.

Sustituyentes monovalentes adecuados en R° (o el anillo formado tomando dos instancias independientes de R° junto con sus átomos intervinientes) son independientemente halógeno, $-(CH_2)_{0-2}R^\bullet$, $-(haloR^\bullet)$, $-(CH_2)_{0-2}OH$, $-(CH_2)_{0-2}OR^\bullet$, $-(CH_2)_{0-2}CH(OR^\bullet)_2$; $-O(haloR^\bullet)$, $-CN$, $-N_3$, $-(CH_2)_{0-2}C(O)R^\bullet$, $-(CH_2)_{0-2}C(O)OH$, $-(CH_2)_{0-2}C(O)OR^\bullet$, $-(CH_2)_{0-2}SR^\bullet$, $-(CH_2)_{0-2}SH$, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$, $-(CH_2)_{0-2}NHR^\bullet$, $-(CH_2)_{0-2}NR^\bullet_2$, $-NO_2$, $-SiR^\bullet_3$, $-OSiR^\bullet_3$, $-C(O)SR^\bullet$, $-(alquileo\ C_{1-4}\ lineal\ o\ ramificado)C(O)OR^\bullet$ o $-SSR^\bullet$ donde cada R^\bullet está sin sustituir o donde está precedido por "halo" se sustituye solamente por uno o más halógenos, y se selecciona independientemente de alifático C_{1-4} , $-CH_2Ph$, $-O(CH_2)_{0-1}Ph$, o un anillo de arilo de 5-6 miembros saturado, parcialmente insaturado, o que tiene 0-4 heteroátomos que se seleccionan independientemente de nitrógeno, oxígeno, y azufre. Sustituyentes divalentes adecuados en un átomo de carbono saturado de R° incluyen =O y =S.

Sustituyentes divalentes adecuados en un átomo de carbono saturado de un "grupo opcionalmente sustituido" incluyen los siguientes: =O, =S, =NNR², =NNHC(O)R^{*}, =NNHC(O)OR^{*}, =NNHS(O)₂R^{*}, =NR^{*}, =NOR^{*}, $-O(C(R^2))_{2-3}O-$ y $-S(C(R^2))_{2-3}S-$, donde cada instancia independiente de R^* se selecciona de hidrógeno, alifático C_{1-6} que puede sustituirse tal como se define más abajo, o un anillo sin sustituir de 5-6 miembros saturado, parcialmente insaturado, o arilo que tiene 0-4 heteroátomos que se seleccionan independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. Sustituyentes divalentes adecuados que están unidos a carbonos sustituibles vecinos de un grupo "opcionalmente sustituido" incluyen: $-O(CR^2)_{2-3}O-$, donde cada instancia independiente de R^* se selecciona de hidrógeno, alifático C_{1-6} que puede sustituirse tal como se define más abajo, o un anillo sin sustituir de 5-6 miembros saturado, parcialmente insaturado, o arilo que tiene 0-4 heteroátomos que se seleccionan independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre.

5 Sustituyentes adecuados en el grupo alifático de R^{*} incluyen halógeno, -R^{*}, -(haloR^{*}), -OH, -OR^{*}, -O(haloR^{*}), -CN, -C(O)OH, -C(O)OR^{*}, -NH₂, -NHR^{*}, -NR^{*}₂ y -NO₂, donde cada R^{*} está sin sustituir o donde está precedido por "halo" está sustituido solamente por uno o más halógenos, y es independientemente alifático C₁₋₄, -CH₂Ph, -O(CH₂)₀₋₁Ph, o un anillo de 5-6 miembros saturado, parcialmente insaturado, o arilo que tiene 0-4 heteroátomos que se seleccionan independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre.

10 Sustituyentes adecuados en un nitrógeno sustituible de un "grupo opcionalmente sustituido" incluyen -R[†], -NR[†]₂, -C(O)R[†], -C(O)OR[†], -C(O)C(O)R[†], -C(O)CH₂C(O)R[†], -S(O)₂R[†], -S(O)₂NR[†]₂, -C(S)NR[†]₂, -C(NH)NR[†]₂ y -N(R[†])S(O)₂R[†]; donde cada R[†] es independientemente hidrógeno, alifático C₁₋₆ que puede sustituirse tal como se define más abajo, -OPh sin sustituir o un anillo sin sustituir de 5-6 miembros saturado, parcialmente insaturado, o arilo que tiene 0-4 heteroátomos que se seleccionan independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre o, independientemente de la definición anterior, dos instancias independientes de R[†], junto con su o sus átomos intervinientes, forman un anillo de arilo sin sustituir de 3-12 miembros saturado, parcialmente insaturado o monocíclico o bicíclico que tiene 0-4 heteroátomos que se seleccionan independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre.

20 Sustituyentes adecuados en el grupo alifático de R[†] son independientemente halógeno, -R^{*}, -(haloR^{*}), -OH, -OR^{*}, -O(haloR^{*}), -CN, -C(O)OH, -C(O)OR^{*}, -NH₂, -NHR^{*}, -NR^{*}₂ o -NO₂, donde cada R^{*} está sin sustituir o donde está precedido por "halo" está sustituido solamente por uno o más halógenos, y es independientemente alifático C₁₋₄, -CH₂Ph, -O(CH₂)₀₋₁Ph, o un anillo de 5-6 miembros saturado, parcialmente insaturado, o arilo que tiene 0-4 heteroátomos que se seleccionan independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre.

25 Sustituyentes en heteroarilo pueden seleccionarse del grupo que consiste en -OH, -SH, nitro, halógeno, amino, ciano, alquilo C_{1-C12}, alqueno C_{2-C12}, alquino C_{2-C12}, alcoxi C_{1-C12}, haloalquilo C_{1-C12}, haloalcoxi C_{1-C12} y tioalcoxi C_{1-C12}. Sustituyentes en alquilo, alqueno y heterocíclico incluyen los sustituyentes en heteroarilo y oxo. En una alternativa, el sustituyente en un alquilo, alqueno, heterocíclico o heteroarilo es un grupo amino que tiene la fórmula -N(R)₂, donde cada R se selecciona independientemente de hidrógeno y alquilo C_{1-C4}.

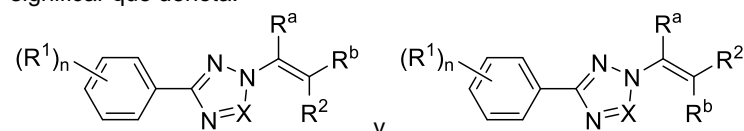
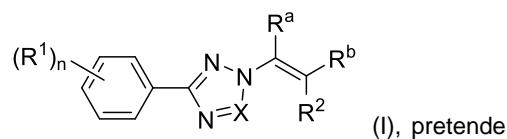
30 Tal como se utiliza en la presente, la expresión "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellas sales que sean, dentro del alcance de un juicio médico razonable, adecuadas para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales inferiores sin toxicidad, irritación, respuestas alérgicas y similares indebidas, acorde con una relación riesgo/beneficio razonable. Las sales farmacéuticamente aceptables se conocen bien en la técnica. Por ejemplo, S. M. Berge *et al.*, describen sales farmacéuticamente aceptables en detalle en *J. Pharmaceutical Sciences*, 1977, 66, 1-19. Sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la presente invención incluyen aquellas derivadas de ácidos inorgánicos y orgánicos y bases adecuadas. Ejemplos de sales de adición ácidas no tóxicas farmacéuticamente aceptables son sales de un grupo amino formado con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico y ácido perclórico o con ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido trifluoroacético (ácido 2,2,2-trifluoroacético), ácido oxálico, ácido maleico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido succínico o ácido malónico o utilizando otros métodos utilizados en la técnica tal como intercambio de iones. Otra sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales de adipato, alginato, ascorbato, aspartato, benzenosulfonato, benzoato, bisulfato, borato, butirato, alcanforato, alcanforsulfonato, citrato, ciclopentanopropionato, digluconato, dodecilsulfato, etanosulfonato, formiato, fumarato, glucoheptonato, glicerofosfato, gluconato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, yodhidrato, 2-hidroxi-etanosulfonato, lactobionato, lactato, laurato, laurilsulfato, malato, maleato, malonato, metanosulfonato, 2-naftalenosulfonato, nicotinato, nitrato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, fosfato, picrato, pivalato, propionato, estearato, succinato, sulfato, tartrato, tiocianato, p-toluenosulfonato, trifluoroacetato (2,2,2-trifluoroacetato), undecanoato, valerato y similares.

50 Las sales derivadas de bases apropiadas incluyen sales de metal alcalino, metal alcalinotérreo, amonio y N⁺(alquiloC₁₋₄)₄. Sales de metal alcalino o alcalinotérreo representativas incluyen sodio, litio, potasio, calcio, magnesio y similares. Sales farmacéuticamente aceptables adicionales incluyen, en caso de que sea apropiado, cationes de amonio no tóxico, amonio cuaternario y amina formados utilizando contraiones tales como haluro, hidróxido, carboxilato, sulfato, fosfato, nitrato, sulfonato de alquilo inferior y arilsulfonato.

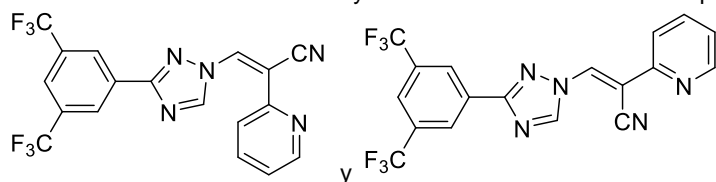
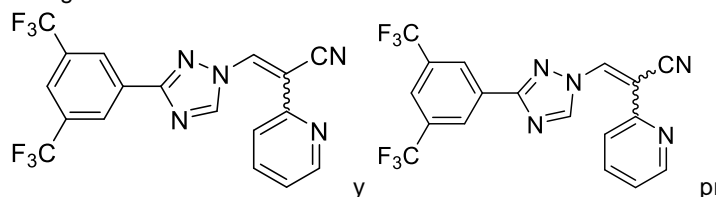
55 A menos que se establezca lo contrario, se pretende que las estructuras expresadas en la presente también incluyan todas las formas isoméricas (por ejemplo, enantioméricas, diastereoméricas y geométricas (o conformacionales)) de la estructura; por ejemplo, las configuraciones R y S para cada centro asimétrico, isómeros de enlace doble Z y E, e isómeros conformacionales Z y E. Por lo tanto, los estereoisómeros individuales, así como las mezclas enantioméricas, diastereoméricas y geométricas (o conformacionales) de los presentes compuestos están dentro del alcance de la invención. Salvo que se establezca de otro modo, todas las formas tautoméricas de los compuestos de la invención están dentro del alcance de la invención.

65 A menos que se indique específicamente (mediante un nombre químico u otro indicador que designe geometría de enlace doble, por ejemplo), cada fórmula estructural utilizada en la presente pretende incluir compuestos que tienen un enlace doble carbono-carbono (por ejemplo, un enlace doble exocíclico) con una configuración que es cis (o Z),

trans (o *E*) o una mezcla de cis y trans. Por ejemplo, la fórmula I:

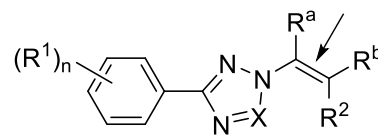


las siguientes fórmulas estructurales:



Tal como se utiliza en la presente, "enlace doble exocíclico" se refiere al enlace doble carbono-carbono en un

compuesto de fórmula I indicado con una flecha en la siguiente estructura:



algunas realizaciones de la invención descritas en las reivindicaciones adjuntas, el enlace doble exocíclico está en una configuración cis. En otras realizaciones, el enlace doble exocíclico está en una configuración trans.

La configuración del enlace doble exocíclico en los Compuestos 7, 104, 124 y 153 se ha establecido mediante cristalografía de rayos X. La ejemplificación refleja si en el enlace doble exocíclico en los Compuestos 7, 104, 125 y 153 existe en una configuración cis o trans mediante indicación de la configuración del enlace doble exocíclico en el nombre químico asociado con los Compuestos 7, 104, 124 y 153.

El Compuesto 7 y el Compuesto 104 sirven como intermediarios en la síntesis de otros compuestos descritos en la ejemplificación (por ejemplo, los Compuestos 115, 123, 124, etc.). Sin querer quedar ceñidos a una teoría en particular, se cree (y es respaldado por la cristalografía de rayos X) que las reacciones usadas para transformar el Compuesto 7 o el Compuesto 104, por ejemplo, en compuestos posteriores (tales como los Compuestos 115, 123 y 124, por ejemplo) se llevan a cabo de forma estereoespecífica. Por lo tanto, es posible asignar una configuración a los enlaces dobles exocíclicos en muchos compuestos descritos en la ejemplificación. Cuando es posible, la ejemplificación refleja si el enlace doble exocíclico en un compuesto particular existe en una configuración cis o trans mediante indicación de la configuración del enlace doble exocíclico en el nombre químico asociado con compuesto.

Tal como se utiliza en la presente, "cis" o "configuración cis" se refiere a un enlace doble carbono-carbono, típicamente un enlace doble exocíclico, que es predominantemente cis. En algunas realizaciones de la invención descrita en las reivindicaciones adjuntas, más de aproximadamente un 85 % de las moléculas del compuesto en una mezcla del compuesto tienen un enlace doble carbono-carbono (por ejemplo, un enlace doble exocíclico) que es cis. En algunas realizaciones, más de aproximadamente un 90 %, más de aproximadamente un 95 %, más de aproximadamente un 98 %, más de aproximadamente un 99 %, más de aproximadamente un 99,5 % o más de aproximadamente un 99,8 % de las moléculas del compuesto en una mezcla del compuesto tienen un enlace doble carbono-carbono (por ejemplo, un enlace doble exocíclico) que es cis.

Tal como se utiliza en la presente, "trans" o "configuración trans" se refiere a un enlace doble carbono-carbono, típicamente un enlace doble exocíclico, que es predominantemente trans. En algunas realizaciones de la invención descrita en las reivindicaciones adjuntas, más de aproximadamente un 85 % de las moléculas del compuesto en una mezcla del compuesto tienen un enlace doble carbono-carbono (por ejemplo, un enlace doble exocíclico) que es cis. En algunas realizaciones, más de aproximadamente un 90 %, más de aproximadamente un 95 %, más de aproximadamente un 98 %, más de aproximadamente un 99 %, más de aproximadamente un 99,5 % o más de

aproximadamente un 99,8 % de las moléculas del compuesto en una mezcla del compuesto tienen un enlace doble carbono-carbono (por ejemplo, un enlace doble exocíclico) que es *cis*.

Adicionalmente, a menos que se especifique de otro modo, se pretende que las estructuras expresadas en la presente incluyan compuestos que difieran únicamente en la presencia de uno o más átomos isotópicamente enriquecidos. Por ejemplo, los compuestos que tienen las presentes estructuras, incluido el reemplazo de hidrógeno por deuterio o tritio o el reemplazo de un carbono por un carbono enriquecido ^{13}C o ^{14}C , están dentro del alcance de la presente invención. Dichos compuestos son de utilidad, por ejemplo, como herramientas analíticas, como sondas en ensayos biológicos o como agentes terapéuticos de acuerdo con la presente invención.

La expresión "sal farmacéuticamente aceptable" significa una sal de adición ácida o una sal de adición básica que es compatible con el tratamiento de pacientes.

En algunas realizaciones, ácidos inorgánicos ejemplares que forman sales adecuadas incluyen, a modo no taxativo, ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico y fosfórico y sales de metales ácidos tales como ortofosfato de monohidrógeno sódico y sulfato de hidrógeno potásico. Ácidos orgánicos ilustrativos que forman sales adecuadas incluyen los ácidos mono-, di- y tricarbónicos. Ejemplos de dichos ácidos son ácido acético, trifluoroacético (2,2,2-trifluoroacético), glicólico, láctico, pirúvico, malónico, succínico, glutárico, fumárico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, maleico, hidroximaléico, benzoico, hidroxibenzoico, fenilacético, cinámico, salicílico, 2-fenoxibenzoico, p-toluenosulfónico y otros ácidos sulfónicos tales como ácido metanosulfónico y ácido 2-hidroxietanosulfónico. Pueden formarse sales mono- o diácidas, y dichas sales pueden existir como una forma hidratada, solvatada o básicamente anhidra. En general, las sales de adición ácidas de estos compuestos son más solubles en agua y varios disolventes orgánicos hidrófilos, y generalmente demuestran puntos de fusión más altos en comparación con sus formas de base libre. Pueden utilizarse otras sales no farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, oxalatos, por ejemplo, en el aislamiento de compuestos descritos en la presente para su uso en laboratorio o para su posterior conversión en una sal de adición ácida farmacéuticamente aceptable.

Una "sal de adición básica farmacéuticamente aceptable" es cualquier sal de adición de base orgánica o inorgánica no tóxica de los compuestos ácidos descritos en la presente o de cualquiera de sus intermediarios. Bases inorgánicas ilustrativas que forman sales adecuadas incluyen, a modo no taxativo, hidróxidos de litio, sodio, potasio, calcio, magnesio o bario. Bases orgánicas ilustrativas que forman sales adecuadas incluyen aminas orgánicas alifáticas, alicíclicas o aromáticas tales como metilamina, trimetilamina y picolina o amoníaco. La selección de la sal apropiada puede ser importante para que una funcionalidad éster, en caso de existir, en otra parte de la molécula no se hidrolice. Los criterios de selección para la sal apropiada serán conocidos para el experto en la técnica.

Las sales de adición ácidas de los compuestos descritos en la presente se forman más adecuadamente a partir de ácidos farmacéuticamente aceptables e incluyen, por ejemplo, aquellas formadas con ácidos inorgánicos, por ejemplo, ácido clorhídrico, sulfúrico o fosfórico, y ácidos orgánicos, por ejemplo, ácido succínico, maleico, acético, trifluoroacético o fumárico. Pueden utilizarse otras sales no farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, oxalatos, por ejemplo, en el aislamiento de compuestos descritos en la presente para su uso en laboratorio o para su posterior conversión en una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable. También se incluyen dentro del alcance de la invención sales de adición básicas (tales como sales de sodio, potasio y amonio), solvatos e hidratos de compuestos de la invención. La conversión de una sal de compuesto dada en una sal de compuesto deseada se logra mediante la aplicación de técnicas estándar bien conocidas por los expertos en la técnica.

El término "estereoisómeros" es un término general para todos los isómeros de las moléculas individuales que difieren solamente en la orientación de sus átomos en el espacio. El mismo incluye isómeros de imagen especular (enantiómeros), isómeros geométricos (*cis/trans*) e isómeros de compuestos con más de un centro quiral que no son imágenes especulares de otro (diastereómeros).

El término "tratar" o "tratamiento" significa aliviar síntomas, eliminar la causa de los síntomas de forma temporal o permanente o prevenir o ralentizar la aparición de los síntomas del trastorno o la afección indicados.

Tal como se usa en la presente, "promover la cicatrización de heridas" significa tratar a un sujeto con una herida y lograr la cicatrización, ya sea parcial o total, de la herida. Promover la cicatrización de heridas puede significar, por ejemplo, uno o más de los siguientes: promover el cierre epidérmico; promover la migración de la dermis; promover el cierre en la dermis; reducir las complicaciones de la cicatrización de heridas, por ejemplo, hiperplasia de la epidermis y adhesiones; reducir la dehiscencia de la herida; y promover una formación de costras adecuada.

La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" significa una cantidad del compuesto que es eficaz en el tratamiento o la reducción de la gravedad de uno o más síntomas de un trastorno o afección. En el caso de la cicatrización de heridas, una cantidad terapéuticamente eficaz es una cantidad que promueve la cicatrización de una herida.

La expresión "vehículo farmacéuticamente aceptable" significa un disolvente, dispersante, excipiente, adyuvante u otro material no tóxico que se mezcla con el ingrediente activo para permitir la formación de una composición farmacéutica, es decir, una forma de dosificación que puede administrarse a un sujeto. Un ejemplo de vehículo es un

aceite farmacéuticamente aceptable típicamente utilizado para la administración parenteral. Los vehículos farmacéuticamente aceptables se conocen bien en la técnica.

5 Cuando se presentan elementos divulgados en la presente, los artículos "un/o", "una", "el/la" y "dicho/a" pretenden significar que hay uno o más de uno de los elementos. Las expresiones "que comprende", "que tiene" y "que incluye" pretenden ser abiertas e indicar que puede haber elementos adicionales diferentes a los elementos enumerados.

Usos, formulación y administración

10 *Composiciones farmacéuticamente aceptables*

De acuerdo con otra realización, la invención proporciona una composición que comprende un compuesto de esta invención o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo y un excipiente, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable. La cantidad de compuesto en las composiciones de esta invención es tal que es eficaz para inhibir CRM1 de manera medible en una muestra biológica o en un paciente. En ciertas realizaciones, una composición de esta invención se formula para la administración a un paciente que necesita dicha composición. El término "paciente", tal como se utiliza en la presente, significa un animal. En algunas realizaciones, el animal es un mamífero. En ciertas realizaciones, el paciente es un paciente veterinario (es decir, un paciente mamífero no humano). En algunas realizaciones, el paciente es un perro. En otras realizaciones, el paciente es un humano.

20 La expresión "excipiente, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable" se refiere a un excipiente, adyuvante o vehículo no tóxico que no destruye la actividad farmacológica del compuesto con el que se formula. Excipientes, adyuvantes o vehículos farmacéuticamente aceptables que pueden utilizarse en las composiciones de la presente invención incluyen, a modo no taxativo, intercambiadores de iones, alúmina, estearato de aluminio, lecitina, proteínas del suero tales como seroalbúmina humano, sustancias amortiguadoras tales como fosfatos, glicina, ácido 25 sórbico, sorbato de potasio, mezclas de glicéridos parciales de ácidos grasos vegetales saturados, agua, sales o electrolitos tales como sulfato de protamina, fosfato de hidrógeno disódico, fosfato de hidrógeno potásico, cloruro de sodio, sales de cinc, sílice coloidal, trisilicato de magnesio, polivinilpirrolidona, sustancias a base de celulosa, polietilenglicol, carboximetilcelulosa de sodio, poliácridatos, ceras, polímeros de bloque de polietileno-polioxipropileno, polietilenglicol y lanolina.

Las composiciones de la presente invención pueden administrarse por vía oral, parenteral (incluidas subcutánea, intramuscular, intravenosa e intradérmica), mediante pulverización para inhalación, por vía tópica, rectal, nasal, bucal, vaginal o mediante un depósito implantado. En algunas realizaciones, los compuestos o composiciones 35 proporcionados se pueden administrar por vía intravenosa y/o intraperitoneal.

El término "parenteral", tal como se utiliza en la presente, incluye técnicas de infusión o inyección subcutánea, intravenosa, intramuscular, intraocular, intravítrea, intraarticular, intrasinovial, intraesternal, intratecal, intrahepática, intraperitoneal, intralesional e intracraneal. Preferiblemente, las composiciones se administran por vía oral, subcutánea, intraperitoneal o intravenosa. Las formas estériles de las composiciones de la presente invención pueden ser suspensiones acuosas u oleaginosas. Estas suspensiones pueden formularse de acuerdo con las técnicas conocidas en la técnica utilizando agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente parenteral aceptable no tóxico como, por ejemplo, una solución en 1,3-butanodiol. Entre los 45 vehículos y disolventes aceptables que pueden utilizarse se encuentran agua, solución de Ringer y solución de cloruro de sodio isotónica. Adicionalmente, convencionalmente se utilizan aceites estériles, fijos como un disolvente o medio de suspensión.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden administrar por vía oral en cualquier forma de dosificación aceptable incluyendo, a modo no taxativo, cápsulas, comprimidos, suspensiones o soluciones acuosas. En el caso de comprimidos para uso oral, los vehículos comúnmente utilizados incluyen lactosa y almidón de maíz. También se agregan normalmente agentes lubricantes, tales como estearato de magnesio. Para la administración oral en forma de cápsula, diluyentes útiles incluyen lactosa y almidón de maíz seco. Cuando se requieren suspensiones acuosas para uso oral, el ingrediente activo se combina con agentes emulsionantes y de suspensión. Si se desea, también pueden agregarse determinados agentes edulcorantes, saborizantes o colorantes. En algunas realizaciones, una formulación oral proporcionada se formula para la liberación inmediata o la liberación sostenida/retardada. En algunas realizaciones, la composición es adecuada para la administración bucal o sublingual, incluyendo comprimidos, grageas y pastillas. Un compuesto proporcionado también puede estar en forma microencapsulada.

60 Alternativamente, las composiciones farmacéuticamente aceptables de la presente invención pueden administrarse en forma de supositorios para la administración rectal. Las composiciones farmacéuticamente aceptables de la presente invención también pueden administrarse por vía tópica, especialmente cuando el objetivo de tratamiento incluye áreas u órganos fácilmente accesibles mediante aplicación tópica, incluidas enfermedades de los ojos, la piel o la porción baja del tubo intestinal. Las formulaciones tópicas adecuadas se preparan fácilmente para cada una de estas áreas u órganos.

La aplicación tópica para la parte baja del tubo intestinal puede efectuarse en una formulación de supositorio rectal (ver anteriormente) o en una formulación de enema adecuada. También pueden utilizarse parches tópicos transdérmicos.

5 Para uso oftálmico, las composiciones farmacéuticamente aceptables proporcionadas pueden formularse como suspensiones micronizadas o en un ungüento, tal como vaselina.

10 Las composiciones farmacéuticamente aceptables de la presente invención también pueden administrarse mediante aerosol nasal o inhalación.

En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticamente aceptables de esta invención se formulan para administración intraperitoneal.

15 La cantidad de compuestos de la presente invención que pueden combinarse con los materiales de vehículo para producir una composición de dosificación única variará dependiendo del hospedador tratado y del modo particular de administración. En una realización, las composiciones proporcionadas deberían formularse de forma que una dosificación de entre 0,01 - 100 mg/kg peso corporal/día del inhibidor pueda administrarse a un paciente que recibe estas composiciones. En otra realización, la dosificación es de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal, o entre 1 mg y 1000 mg/dosis, cada 4 a 120 horas, o de acuerdo con los requisitos del fármaco en particular. Típicamente, las composiciones farmacéuticas de la presente invención se administrarán de aproximadamente 1 a aproximadamente 6 veces por día.

25 Debería comprenderse además que una dosificación y un régimen de tratamiento específicos para cualquier sujeto en particular dependerán de una variedad de factores, incluyendo la actividad del compuesto específico empleado, la edad, peso corporal, salud general, sexo, dieta, tiempo de administración, velocidad de excreción, combinación de fármacos y el criterio del médico tratante y la gravedad de la enfermedad en particular que se está tratando. La cantidad de un compuesto de la presente invención en la composición también dependerá del compuesto en particular en la composición.

30 Tras la mejora de la afección de un paciente, puede administrarse una dosis de mantenimiento de un compuesto, composición o combinación de la presente invención, en caso de que sea necesario. Posteriormente, la dosificación o frecuencia de administración, o ambas, pueden reducirse, en función de los síntomas, hasta un nivel en el cual la afección mejorada se retiene cuando los síntomas se hayan aliviado hasta el nivel deseado. Los pacientes pueden, sin embargo, requerir un tratamiento intermitente a largo plazo tras la recidiva de los síntomas de la enfermedad.

Usos de compuestos y composiciones farmacéuticamente aceptables

40 Los compuestos y las composiciones descritas en la presente son generalmente útiles para la inhibición de CRM1 y, por lo tanto, son útiles para el tratamiento de uno o más trastornos asociados con la actividad de CRM1. Por lo tanto, la presente invención proporciona un compuesto de la presente invención, o composición farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en un método para tratar un trastorno mediado por CRM1 como se define en las reivindicaciones adjuntas, comprendiendo dicho método la etapa de administrar a un paciente que lo necesita dicho compuesto de la presente invención o una composición farmacéuticamente aceptable de la misma. También se divulgan los compuestos y composiciones descritos en la presente para su uso en métodos en que se administran a células en cultivo, por ejemplo, *in vitro* o *ex vivo*, o a un sujeto, por ejemplo, *in vivo*, para tratar, prevenir y/o diagnosticar una variedad de trastornos, incluidos aquellos descritos en la presente más adelante.

50 La actividad de un compuesto utilizado como un inhibidor de CRM1 puede ensayarse *in vitro*, *in vivo* o en una línea celular. Las condiciones detalladas para ensayar un compuesto utilizado como un inhibidor de CRM1 se indican en los ejemplos a continuación.

55 En la presente invención, la expresión trastorno o afección "mediada por CRM1", es como se define en las reivindicaciones adjuntas. En otras divulgaciones, la expresión trastorno o afección "mediada por CRM1" significa cualquier enfermedad u otra afección nociva en la cual participa CRM1. Por lo tanto, otra divulgación se refiere al tratamiento o la reducción de la gravedad de una o más enfermedades en las que se sabe que participa CRM1. También se divulga un compuesto descrito en la presente para su uso en métodos de tratamiento de una enfermedad asociada con la expresión o la actividad de p53, p73, p21, pRB, p27, I κ B, NF κ B, c-Abl, proteínas FOXO, COX-2 o una HDAC (desacetilasa de histonas) en un sujeto, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de dicho compuesto. En una realización, la presente invención se refiere a un compuesto o composición de acuerdo con la presente invención para su uso en un método para tratar o reducir la gravedad de una enfermedad o afección asociada con la actividad de CRM1, donde dicha enfermedad o afección se selecciona de un trastorno proliferativo (por ejemplo, cáncer), un trastorno inflamatorio, un trastorno autoinmunitario, una infección vírica, un trastorno oftalmológico o un trastorno neurodegenerativo y donde dicho método comprende administrar a un paciente que lo necesite un compuesto o composición de acuerdo con la presente invención. En

una realización más específica, la enfermedad o afección asociada con la actividad de CRM1 es cáncer. Ejemplos específicos de los trastornos anteriores se detallan a continuación.

5 Los cánceres tratables mediante los compuestos de esta invención incluyen, a modo no taxativo, neoplasias hemáticas (leucemias, linfomas, mielomas incluidos mieloma múltiple, síndromes mielodisplásicos y mieloproliferativos) y tumores sólidos (carcinomas tales como de próstata, mama, pulmón, colon, pancreático, renal, de ovario, así como también de tejidos blandos y osteosarcomas, y tumores estromales). El cáncer de mama (BC) puede incluir cáncer de mama de tipo basal (BLBC), cáncer de mama triple negativo (TNBC) y cáncer de mama que es tanto BLBC como TNBC. Además, el cáncer de mama puede incluir carcinoma ductal o lobular invasivo o no
10 invasivo, carcinoma de la mama tubular, medular, mucinoso, papilar, cribriforme, cáncer de mama masculino, cáncer de mama recidivante o metastático, tumor filloide de la mama y enfermedad de Paget del pezón.

15 Trastornos inflamatorios tratables por los compuestos de esta invención incluyen, a modo no taxativo, esclerosis múltiple, artritis reumatoide, enfermedad degenerativa de las articulaciones, lupus sistémico, esclerosis sistémica, síndromes de vasculitis (de vaso pequeño, medio y grande), aterosclerosis, enfermedad inflamatoria intestinal, síndrome del intestino irritable, enfermedad de Crohn, colitis mucosa, colitis ulcerosa, gastritis, sepsis, psoriasis y otros trastornos inflamatorios dermatológicos (tales como eczema, dermatitis atópica, dermatitis por contacto, urticaria, esclerodermia y dermatosis con componentes inflamatorios agudos, pénfigo, penfigoide, dermatitis alérgica) y síndromes de urticaria.

20 Las enfermedades víricas tratables por los compuestos de esta invención incluyen, a modo no taxativo, faringitis febril aguda, fiebre faringoconjuntival, queratoconjuntivitis epidémica, gastroenteritis infantil, infecciones por Coxsackie, mononucleosis infecciosa, linfoma de Burkitt, hepatitis aguda, hepatitis crónica, cirrosis hepática, carcinoma hepatocelular, infección por VHS-1 primaria (por ejemplo, gingivostomatitis en niños, tonsilitis y faringitis en adultos, queratoconjuntivitis), infección por VHS-1 latente (por ejemplo, herpes labial y boqueras), infección por VHS-2 primaria, infección por VHS-2 latente, meningitis aséptica, mononucleosis infecciosa, enfermedad de inclusión citomegálica, sarcoma de Kaposi, enfermedad de Castleman multicéntrica, linfoma de efusión primaria, SIDA, gripe, síndrome de Reye, sarampión, encefalomiелitis posinfecciosa, paperas, lesiones epiteliales hiperplásicas (por ejemplo, verrugas comunes, planas, plantares y anogenitales, papilomas laríngeos, epidermodisplasia verruciforme), carcinoma de cuello de útero, carcinomas de escamocelulares, laringitis aguda, neumonía, bronquiolitis, resfriado común, poliomiелitis, rabia, síndrome similar a la gripe, bronquiolitis severa con neumonía, rubéola, rubéola congénita, varicela y herpes zoster. Enfermedades víricas tratables por los compuestos de esta invención también incluyen infecciones víricas crónicas, incluidas hepatitis B y hepatitis C.

35 Trastornos oftalmológicos ejemplares incluyen, a modo no taxativo, edema macular (edema macular diabético y no diabético), formas húmeda y seca de degeneración macular asociada con la edad, degeneración macular disciforme asociada a la edad, edema macular cistoide, edema palpebral, edema de la retina, retinopatía diabética, coriorretinopatía, maculopatía neovascular, glaucoma neovascular, uveítis, iritis, vasculitis retinal, endoftalmitis, panoftalmitis, oftalmia metastásica, coroiditis, epitelitis pigmentaria retinal, conjuntivitis, ciclitis, escleritis, epiescleritis, neuritis óptica, neuritis óptica retrobulbar, queratitis, blefaritis, desprendimiento de la retina exudativo, úlcera de la córnea, úlcera conjuntival, queratitis numular crónica, enfermedad oftálmica asociada con hipoxia o isquemia, retinopatía del prematuro, retinopatía diabética proliferativa, vasculopatía coroidea polipoidal, proliferación angiomatosa retinal, oclusión de las arterias retinianas, oclusión de la vena retinal, enfermedad de Coat, vitreorretinopatía exudativa familiar, arteritis granulomatosa idiopática (enfermedad de Takayasu), enfermedad de Eales, síndrome de anticuerpos antifosfolípidos, retinopatía leucémica, síndrome de hiperviscosidad sanguínea, macroglobulinemia, retinopatía asociada a interferón, retinopatía hipertensiva, retinopatía por radiación, deficiencia de células madre epiteliales de la córnea y cataratas.

50 Enfermedades neurodegenerativas tratables mediante un compuesto de Fórmula I incluyen, a modo no taxativo, enfermedad de Parkinson, Alzheimer y Huntington y esclerosis lateral amiotrófica (ELA/enfermedad de Lou Gehrig).

Los compuestos y las composiciones descritos en la presente también pueden usarse para tratar trastornos del crecimiento tisular anormal y fibrosis, incluidos cardiomiopatía, cardiomiopatía hipertrófica, cardiomiopatía restrictiva, fibrosis pulmonar, fibrosis hepática, glomerulonefritis, trastorno renal poliquístico (PKD) y otros trastornos renales.

55 Los compuestos y las composiciones descritos en la presente también pueden usarse para tratar trastornos relacionados con la ingesta de alimentos tales como obesidad e hiperfagia.

60 En otra realización, un compuesto o composición descrito en la presente puede usarse para tratar o prevenir alergias y trastornos respiratorios, incluidos asma, bronquitis, fibrosis pulmonar, rinitis alérgica, toxicidad por oxígeno, enfisema, bronquitis crónica, síndrome de distrés respiratorio agudo y cualquier enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

65 En algunas realizaciones, el trastorno o afección asociados con la actividad de CRM1 es distrofia muscular, artritis, por ejemplo, osteoartritis y artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, lesión cerebral traumática, lesión de la médula espinal, sepsis, enfermedad reumática, cáncer, aterosclerosis, diabetes tipo 1, diabetes tipo 2, enfermedad

renal por leptospirosis, glaucoma, enfermedad de la retina, envejecimiento, dolor de cabeza, dolor, síndrome del dolor regional complejo, hipertrofia cardíaca, desgaste muscular, trastornos catabólicos, obesidad, retardo del crecimiento fetal, hipercolesterolemia, enfermedad cardíaca, insuficiencia cardíaca crónica, isquemia/reperfusión, accidente cerebrovascular, aneurisma cerebral, angina de pecho, enfermedad pulmonar, fibrosis quística, lesión pulmonar inducida por ácido, hipertensión pulmonar, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, síndrome de Sjogren, enfermedad de la membrana hialina, enfermedad renal, enfermedad glomerular, enfermedad hepática alcohólica, enfermedades intestinales, endometriosis peritoneal, enfermedades de la piel, sinusitis nasal, mesotelioma, displasia anhidrótica ectodérmica-ID, enfermedad de Behcet, incontinencia pigmentaria, tuberculosis, asma, enfermedad de Crohn, colitis, alergia ocular, apendicitis, enfermedad de Paget, pancreatitis, periodontitis, endometriosis, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad pulmonar inflamatoria, enfermedades inducidas por sílice, apnea del sueño, SIDA, VIH-1, enfermedades autoinmunitarias, síndrome antifosfolípidos, lupus, nefritis lúpica, fiebre mediterránea familiar, síndrome de fiebre periódica hereditaria, enfermedades por estrés psicosocial, enfermedades neuropatológicas, polineuropatía amiloidótica familiar, neuropatía inflamatoria, enfermedad de Parkinson, esclerosis múltiple, enfermedad de Alzheimer, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Huntington, cataratas o pérdida de la audición.

En otras realizaciones, el trastorno o afección asociados con la actividad de CRM1 es lesión en la cabeza, uveítis, dolor inflamatorio, asma inducida por alérgenos, asma no inducida por alérgenos, glomerulonefritis, colitis ulcerosa, enterocolitis necrosante, hiperinmunoglobulinemia D con fiebre recurrente (HIDS), síndrome periódico asociado al receptor de TNF (TRAPS), síndromes periódicos asociados con criopirina, síndrome de Muckle-Wells (urticaria sordera amiloidosis), urticaria familiar por frío, enfermedad inflamatoria multisistémica de inicio neonatal (NOMID), fiebre periódica, estomatitis aftosa, faringitis y adenitis (síndrome PFAPA), síndrome de Blau, artritis estéril piogénica, pioderma gangrenoso, acné (PAPA), deficiencia del antagonista del receptor de interleucina-1 (DIRA), hemorragia subaracnoidea, enfermedad renal poliquística, trasplante, trasplante de órganos, trasplante tisular, síndrome mielodisplásico, inflamación inducida por irritantes, inflamación inducida por irritantes vegetales, inflamación por hiedra venenosa/aceite urusiol, inflamación inducida por irritantes químicos, inflamación inducida por picadura de abejas, inflamación inducida por picadura de insectos, quemaduras del sol, quemaduras, dermatitis, endotoxemia, lesión pulmonar, síndrome de distrés respiratorio agudo, hepatitis alcohólica o lesión renal causada por infecciones de parásitos.

También se divulga un compuesto descrito en la presente para su uso en el tratamiento de una enfermedad asociada con la expresión o actividad de p53, p73, p21, pRB, p27, I κ B, NF κ B, c-Abl, proteínas FOXO, COX-2 o una HDAC en un sujeto. En algunas alternativas, se divulga un compuesto descrito en la presente para su uso en el tratamiento de cualquiera de los trastornos de cáncer y/o neoplásicos, angiogénesis, trastornos autoinmunitarios, trastornos y/o enfermedades inflamatorias, epigenética, trastornos y/o enfermedades hormonales, enfermedades víricas, enfermedades y/o trastornos neurodegenerativos, heridas y trastornos oftalmológicos.

También se divulga un método para inhibir CRM1 en una muestra biológica que comprende poner en contacto la muestra biológica con, o administrar al paciente, una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la invención, o una composición farmacéuticamente aceptable de la misma.

Trastornos neoplásicos

Un "trastorno neoplásico" es una enfermedad o trastorno caracterizado por células que tienen la capacidad de crecimiento o replicación autónoma, por ejemplo, un estado o afección anormal caracterizados por un crecimiento celular proliferativo. Trastornos neoplásicos ejemplares incluyen: carcinoma, sarcoma, trastornos metastásicos, por ejemplo, tumores que se originen en la próstata, el cerebro, los huesos, el colon, el pulmón, la mama, los ovarios y el hígado, trastornos neoplásicos, por ejemplo, leucemias, linfomas, mieloma y otros trastornos de células plasmáticas malignos, y tumores metastásicos. Los cánceres prevalentes incluyen: cáncer de mama, próstata, colon, pulmón, hígado y pancreático. El tratamiento puede realizarse en una cantidad eficaz para mejorar al menos un síntoma del trastorno neoplásico, por ejemplo, proliferación celular reducida, masa de tumor reducida, etc.

Los cánceres que pueden mencionarse incluyen, por ejemplo, tumores sólidos, tumores de tejidos blandos y metástasis de los mismos, así como también en síndromes de cánceres familiares tales como Síndrome de Li Fraumeni, Síndromes de Cáncer de Mama-Ovario Familiar (mutaciones BRCA1 o BRAC2) y otros. Otros cánceres incluyen cánceres no sólidos. Tumores sólidos ejemplares incluyen neoplasias (por ejemplo, sarcomas, adenocarcinomas y carcinomas) de los diversos sistemas de órganos, tales como los de pulmón, mama, linfoides, gastrointestinal (por ejemplo, colon) y tracto genitourinario (por ejemplo, tumores renales, uroteliales o testiculares), faringe, próstata y ovario. Adenocarcinomas ejemplares incluyen cánceres colorrectales, carcinoma de células renales, cáncer de hígado, carcinoma pulmonar no microcítico y cáncer del intestino delgado.

Cánceres ejemplares descritos por el Instituto Nacional del Cáncer incluyen: Leucemia Linfoblástica Aguda del adulto; Leucemia Linfoblástica Aguda infantil; Leucemia Mieloide Aguda del adulto; Carcinoma Adrenocortical; Carcinoma Adrenocortical infantil; Linfoma Relacionado con el SIDA; Neoplasias relacionadas con el SIDA; Cáncer Anal; Astrocitoma Cerebeloso infantil; Astrocitoma Cerebral infantil; Cáncer Extrahepático de las Vías Biliares; Cáncer de Vejiga; Cáncer de Vejiga infantil; Cáncer Óseo, Osteosarcoma/Histiocitoma Fibroso Maligno; Glioma de

Tronco Cerebral infantil; Tumor Cerebral del adulto; Tumor Cerebral, Glioma de Tronco Cerebral infantil; Tumor Cerebral, Astrocitoma Cerebeloso infantil; Tumor Cerebral, Astrocitoma Cerebral/Glioma Maligno infantil; Tumor Cerebral, Ependimoma infantil; Tumor Cerebral, Meduloblastoma infantil; Tumor Cerebral, tumores neuroectodérmicos primitivos supratentoriales infantiles; Tumor Cerebral, Glioma de las vías ópticas y del hipotálamo infantil; Tumor Cerebral, infantil (Otro); Cáncer de mama; Cáncer de mama y embarazo; Cáncer de mama infantil; Cáncer de mama del hombre; Adenomas bronquiales/carcinoides infantiles; Tumor carcinoide infantil; Tumor carcinoide, Gastrointestinal; Carcinoma, Adrenocortical; Carcinoma, células de los islotes; Carcinoma de tumor primario desconocido; linfoma del sistema nervioso central, primario; Astrocitoma Cerebeloso infantil; Astrocitoma Cerebral/Glioma maligno infantil; Cáncer de cuello de útero; Cánceres infantiles; Leucemia linfocítica crónica; Leucemia mielógena crónica; Trastornos mieloproliferativos crónicos; Sarcoma de células claras de la vaina tendinosa; Cáncer de colon; Cáncer de colorrectal infantil; Linfoma cutáneo de linfocitos T; Cáncer endometrial; Ependimoma infantil; Cáncer epitelial de ovario; Cáncer esofágico; Cáncer esofágico infantil; Tumores de la familia de Ewing; Tumor de células germinales Extracraneal infantil; Tumor de células germinales Extragonadal; Cáncer de las Vías Biliares extrahepático; Cáncer de ojo, Melanoma Intraocular; Cáncer de ojo, Retinoblastoma; Cáncer de vesícula; Cáncer gástrico (de estómago); Cáncer gástrico (de estómago) infantil; Tumor carcinoide gastrointestinal; Tumor de células germinales, Extracraneal infantil; Tumor de células germinales, Extragonadal; Tumor de células germinales de ovario; Tumor trofoblástico gestacional; Glioma del tronco cerebral infantil; Glioma, infantil de las vías ópticas e hipotalámico; Leucemia de células pilosas; Cáncer de cuello y cabeza; Cáncer hepatocelular (hígado) del adulto (primario); Cáncer hepatocelular (hígado), infantil (primario); Linfoma de Hodgkin del adulto; Linfoma de Hodgkin infantil; Linfoma de Hodgkin durante el embarazo; Cáncer hipofaríngeo; Glioma de las vías ópticas e hipotalámico infantil; Melanoma Intraocular; carcinoma de las células de los islotes (de páncreas endócrino); sarcoma de Kaposi; cáncer de riñón; cáncer de laringe; cáncer de laringe infantil; Leucemia, linfoblástica aguda del adulto; Leucemia, linfoblástica aguda infantil; Leucemia, Aguda Mieloide del adulto; Leucemia, Mieloide Aguda infantil; Leucemia, linfocítico crónico; Leucemia, mielógena crónica; Leucemia de células pilosas; Cáncer de la cavidad oral y de los labios; Cáncer de hígado del adulto (primario); Cáncer de hígado, infantil (primario); Cáncer de pulmón de células no pequeñas; Cáncer de pulmón de células pequeñas; Leucemia linfoblástica del adulto Aguda; Leucemia linfoblástica infantil, aguda; Leucemia linfocítica, crónica; Linfoma, asociado al SIDA; Linfoma del sistema nervioso central (primario); Linfoma de linfocitos T cutáneo; Linfoma de Hodgkin del adulto; Linfoma de Hodgkin infantil; Linfoma de Hodgkin durante el embarazo; Linfoma, no Hodgkin del adulto; Linfoma, no Hodgkin infantil; Linfoma, no Hodgkin durante el embarazo; Linfoma del sistema nervioso central primario; Macroglobulinemia de Waldenstrom; Cáncer de mama de hombre; Mesotelioma maligno del adulto; Mesotelioma maligno infantil; Timoma maligno; Meduloblastoma infantil; Melanoma; Melanoma, Intraocular; carcinoma de Células de Merkel; Mesotelioma, Maligno; Cáncer escamoso metastásico de cuello con tumor primario oculto; Síndrome de neoplasia endócrino múltiple infantil; Mieloma múltiple/Neoplasma de células plasmáticas; Micosis fungoide; Síndromes mielodisplásicos; Leucemia mielógena, crónica; Leucemia Mieloide infantil, aguda; Mieloma, múltiple; Trastornos mieloproliferativos, crónicos; Cáncer de seno paranasal y cavidad nasal; Cáncer nasofaríngeo; Cáncer infantil nasofaríngeo; Neuroblastoma; Linfoma no Hodgkin del adulto; Linfoma no Hodgkin infantil; Linfoma no Hodgkin durante el embarazo; Cáncer de pulmón de células no pequeñas; Cáncer oral infantil; Cáncer de labios y de la cavidad oral; Cáncer orofaríngeo; Osteosarcoma/Histiocitoma Fibroso Maligno de huesos; Cáncer de ovario infantil; Cáncer epitelial de ovario; Tumor de células germinales de ovario; Tumor de ovario de bajo potencial maligno; Cáncer de páncreas; Cáncer de páncreas infantil; Cáncer de páncreas de células de los islotes; Cáncer de la cavidad nasal y de seno paranasal; Cáncer paratiroideo; Cáncer de pene; Feocromocitoma; Tumores pineales y neuroectodérmicos primitivos supratentoriales infantiles; Tumor pituitario; Neoplasma de células plasmáticas/Mieloma múltiple; Blastoma Pleuropulmonar; Cáncer de mama y embarazo; Linfoma de Hodgkin y embarazo; Linfoma no Hodgkin y embarazo; linfoma primario del sistema nervioso central; Cáncer de hígado primario del adulto; Cáncer de hígado primario infantil; Cáncer de próstata; Cáncer rectal; Cáncer de células renales (riñón); Cáncer de células renales infantil; Cáncer de células de transición de pelvis renal y de uréter; Retinoblastoma; Rbdomiosarcoma infantil; Cáncer de las glándulas salivares; Cáncer de las glándulas salivares infantil; Sarcoma, Tumores de la familia de Ewing; Sarcoma de Kaposi; Sarcoma (Osteosarcoma)/Histiocitoma Fibroso Maligno de huesos; Sarcoma, Rbdomiosarcoma infantil; Sarcoma de tejido blando del adulto; Sarcoma de tejido blando infantil; Síndrome de Sezary; Cáncer de piel; Cáncer de piel infantil; Cáncer de piel (Melanoma); Carcinoma de piel de células de Merkel; Cáncer de pulmón de células pequeñas; Cáncer del intestino delgado; Sarcoma de tejido blando del adulto; Sarcoma de tejido blando infantil; Cáncer de cuello escamoso con tumor primario oculto, metastásico; Cáncer (gástrico) del estómago; Cáncer (gástrico) del estómago infantil; tumores neuroectodérmicos primitivos supratentoriales infantiles; Linfoma de linfocitos T cutáneo; Cáncer testicular; Timoma infantil; Timoma, Maligno; Cáncer de tiroides; Cáncer de tiroides infantil; cáncer de células de transición de pelvis renal y de uréter; Tumor trofoblástico, Gestacional; Cáncer infantil de sitio primario desconocido; Cánceres infantiles inusuales; cáncer de células de transición de pelvis renal y de uréter; Cáncer de la uretra; Sarcoma uterino; Cáncer vaginal; Glioma de las vías ópticas y del hipotálamo infantil; Cáncer de la vulva; Macroglobulinemia de Waldenstrom; y Tumor de Wilms.

Cánceres ejemplares adicionales incluyen linfoma difuso de linfocitos B grandes (DLBCL) y linfoma de las células del manto (MCL). Otros cánceres ejemplares adicionales incluyen cáncer endocervical, ALL de linfocitos B, ALL de linfocitos T, linfoma de linfocitos B o T, cáncer de mastocitos, glioblastoma, neuroblastoma, linfoma folicular y síndrome de Richter.

65

Ejemplos de sarcomas incluyen fibrosarcoma, sarcoma alveolar de partes blandas (ASPS), liposarcoma, leiomiomasarcoma, condrosarcoma, sarcoma sinovial, cordoma, sarcoma células de huso, histiocitoma, rhabdomiomasarcoma, sarcoma de Ewing, sarcoma neuroectodérmico, sarcoma filloide/osteogénico y osteosarcoma condroblástico.

Las metástasis de los cánceres mencionados anteriormente también pueden tratarse o prevenirse de acuerdo con métodos descritos en la presente.

Terapias de combinación

Un compuesto descrito en la presente puede administrarse junto con un "segundo" agente terapéutico o tratamiento adicional. La elección del segundo agente terapéutico puede hacerse a partir de cualquier agente que se utilice típicamente en una monoterapia para tratar la enfermedad o afección indicada. Tal como se usa en la presente, la frase "administrada conjuntamente" y términos relacionados se refieren a la administración simultánea o secuencial de agentes terapéuticos. Por ejemplo, un compuesto de la presente invención puede administrarse con otro agente terapéutico simultáneamente o secuencialmente en formas de dosificación unitaria o de forma conjunta en una forma de dosificación unitaria simple. Consecuentemente, la presente invención proporciona una forma de dosificación unitaria simple que comprende un compuesto de la invención, un agente terapéutico adicional y un excipiente, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable.

Cuando se administra un segundo agente terapéutico a un sujeto, la cantidad eficaz del compuesto de esta invención puede ser menor que lo que sería su cantidad eficaz si el segundo agente terapéutico no se administrara. Como alternativa, la cantidad eficaz del segundo agente terapéutico puede ser menor que lo que sería su cantidad eficaz si el compuesto de esta invención no se administrara. De esta forma, se minimizarían los efectos secundarios no deseados asociados con altas dosis de cualquiera de los agentes. Otras ventajas potenciales (incluyendo a modo no taxativo regímenes de dosificación mejorados y/o costo de fármaco reducido) serán evidentes para los expertos en la técnica. Los agentes adicionales pueden administrarse de forma separada, como parte de un régimen de dosis múltiples, de los compuestos de esta invención. Alternativamente, dichos agentes pueden ser parte de una forma de dosificación única, mezclados con los compuestos de la presente invención en una única composición.

Terapias de combinación contra el cáncer

Un compuesto descrito en la presente puede administrarse junto con un tratamiento contra el cáncer adicional. Los tratamientos para el cáncer adicionales incluyen, por ejemplo: quimioterapia, terapias dirigidas tales como terapias con anticuerpos, inhibidores de cinasa, inmunoterapia y terapia hormonal, terapia epigenética, inhibidores de proteasoma y terapias antiangiogénicas. A continuación, se proporcionan ejemplos de cada uno de estos tratamientos. Tal como se usa en la presente, los términos "combinación", "combinado" y términos relacionados se refieren a la administración simultánea o secuencial de agentes terapéuticos. Por ejemplo, un compuesto de la presente invención puede administrarse con otro agente terapéutico simultáneamente o secuencialmente en formas de dosificación unitaria o de forma conjunta en una forma de dosificación unitaria simple. Por lo tanto, la presente invención proporciona una forma de dosificación unitaria simple que comprende un compuesto de la invención, un agente terapéutico adicional y un excipiente, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable.

La cantidad de un compuesto de la invención y un agente terapéutico adicional (en aquellas composiciones que comprenden un agente terapéutico adicional tal como se describe anteriormente) que pueden combinarse con los materiales de vehículo para producir una forma de dosificación simple variarán dependiendo del hospedador tratado y el modo particular de administración. Preferiblemente, las composiciones de esta invención deberían formularse de forma tal que pueda administrarse una dosificación de entre 0,01 - 100 mg/kg de peso corporal/día de un compuesto de la invención.

Quimioterapia

Un compuesto descrito en la presente puede administrarse con una quimioterapia. La quimioterapia es el tratamiento del cáncer con fármacos que pueden destruir las células cancerosas. "Quimioterapia" generalmente se refiere a fármacos citotóxicos que afectan las células que se dividen rápidamente en general, en contraste con la terapia dirigida. Los fármacos quimioterapéuticos interfieren en la división celular de varias maneras posibles, por ejemplo, con la duplicación de ADN o la separación de los cromosomas recién formados. La mayoría de las formas de quimioterapia se dirigen a todas las células de división rápida y no son específicas para células cancerosas, a pesar de que puede haber cierto grado de especificidad por la incapacidad de muchas células cancerosas de reparar el daño del ADN, mientras que las células normales generalmente sí pueden.

Ejemplos de agentes quimioterapéuticos utilizados en la terapia del cáncer incluyen, por ejemplo, antimetabolitos (por ejemplo, ácido fólico, purina y derivados de la pirimidina) y agentes alquilantes (por ejemplo, mostazas de nitrógeno, nitrosureas, platino, alquilsulfonatos, hidrazinas, triazenos, aziridinas, veneno de huso, agentes citotóxicos, inhibidores de topoisomerasa y otros). Agentes ejemplares incluyen Aclarrubicina, Actinomicina, Alitretinoína, Altretamina, Aminopterina, Ácido aminolevulínico, Amrrubicina, Amsacrina, Anagrelida, Trióxido

arsénico, Asparaginasa, Atrasentano, Belotecano, Bexaroteno, Bendamustina, Bleomicina, Bortezomib, Busulfano, Camptotecina, Capecitabina, Carboplatina, Carbocuna, Carmofur, Carmustina, Celecoxib, Clorambucilo, Clormetina, Cisplatino, Cladribina, Clofarabina, Crisantaspasa, Ciclofosfamida, Citarabina, Dacarbazina, Dactinomicina, Daunorrubicina, Decitabina, Demecolcina, Docetaxel, Doxorubicina, Efavoxiral, Elesclomol, 5
Elsamitrucina, Enocitabina, Epirubicina, Estramustina, Etoglucid, Etopósido, Floxuridina, Fludarabina, Fluorouracilo (5FU), Fotemustina, Gemcitabina, Implantes de gliadel, Hidroxicarbamida, Hidroxiurea, Idarrubicina, Ifosfamida, Irinotecano, Irofulveno, Ixabepilona, Larotaxel, Leucovorina, Doxorubicina liposomal, Daunorrubicina liposomal, Lonidamina, Lomustina, Lucantona, Manosulfano, Masoprocol, Melfalán, Mercaptopurina, Mesna, Metotrexato, 10
Aminolevulinato de metilo, Mitobronitol, Mitoguazona, Mitotana, Mitomicina, Mitoxantrona, Nedaplatina, Nimustina, Oblimersén, Omacetaxina, Ortataxel, Oxaliplatino, Paclitaxel, Pegaspargasa, Pemetrexed, Pentostatina, Pirarrubicina, Pixantrona, Plicamicina, Porfímero de sodio, Prednimustina, Procarbazina, Raltitrexed, Ranimustina, Rubitecán, Sapacitabina, Semustina, Sitimagén ceradenovec, Estrataplato, Estreptozocina, Talaporfina, Tegafur-uracilo, Temoporfina, Temozolomida, Tenipósido, Tesetaxel, Testolactona, Tetranitrato, Tiotepa, Tiazofurina, Tioguanina, Tipifarnib, Topotecán, Trabectedina, Triazicuona, Trietilenmelamina, Triplatino, Tretinoína, Treosulfán, 15
Trafosfamida, Uramustina, Valrubicina, Verteportina, Vinblastina, Vincristina, Vindesina, Vinflunina, Vinorelbina, Vorinostat, Zorrubicina y otros agentes citostáticos o citotóxicos descritos en la presente.

Debido a que algunos fármacos trabajan mejor juntos que solos, a menudo se proporcionan dos fármacos al mismo tiempo. A menudo, se utilizan dos o más agentes de quimioterapia como quimioterapia de combinación. En algunas 20 realizaciones, pueden utilizarse agentes de quimioterapia (incluida quimioterapia combinada) en combinación con un compuesto descrito en la presente.

Terapia dirigida

25 La terapia dirigida constituye el uso de agentes específicos para las proteínas desreguladas de células cancerosas. Los fármacos de terapia dirigida de molécula pequeña son generalmente inhibidores de dominio enzimáticos en proteínas mutadas, sobreexpresadas o de otro modo críticas dentro de la célula cancerosa. Ejemplos prominentes son los inhibidores de tirosina cinasa tales como Axitinib, Bosutinib, Cediranib, desatinib, erlotinib, imatinib, gefitinib, 30 lapatinib, Lestaurinib, Nilotinib, Semaxanib, Sorafenib, Sunitinib y Vandetanib, y también los inhibidores de cinasa dependientes de ciclina tales como Alvocidib y Seliciclib. La terapia de anticuerpos monoclonales es otra estrategia en la cual el agente terapéutico es un anticuerpo que se une específicamente a una proteína sobre la superficie de las células cancerosas. Los ejemplos incluyen el anticuerpo anti-HER2/neu trastuzumab (Herceptin®) típicamente utilizado en cáncer de mama y el anticuerpo anti-CD20 rituximab y Tositumomab típicamente utilizado en una variedad de neoplasias de linfocitos B. Otros anticuerpos ejemplares incluyen Cetuximab, Panitumumab, 35 Trastuzumab, Alemtuzumab, Bevacizumab, Edrecolomab y Gemtuzumab. Ejemplos de proteínas de fusión incluyen Aflibercept y Denileucina difitox. Puede utilizarse terapia dirigida en combinación con un compuesto o composición descrito en la presente, por ejemplo, Gleevec (Vignari y Wang 2001).

40 La terapia dirigida también puede implicar péptidos pequeños como "buscadores de blancos" que pueden unirse a los receptores de superficie celular o la matriz extracelular afectada que rodea el tumor. Los radionúclidos que están unidos a estos péptidos (por ejemplo, RGD) con el tiempo eliminan la célula cancerosa si el núcleo se descompone cerca de la célula. Un ejemplo de dicha terapia incluye BEXXAR®.

Angiogénesis

45 Los compuestos descritos en la presente pueden utilizarse para tratar o prevenir una enfermedad o trastorno asociado con la angiogénesis. Enfermedades asociadas con angiogénesis incluyen cáncer, enfermedad cardiovascular y degeneración macular.

50 La angiogénesis es el proceso fisiológico que implica el crecimiento de nuevos vasos sanguíneos a partir de vasos preexistentes. La angiogénesis es un proceso normal y vital en el crecimiento y el desarrollo, así como también en la cicatrización de heridas y en el tejido de granulación. Sin embargo, es también una etapa fundamental en la transición de tumores de un estado latente a un estado maligno. La angiogénesis puede ser un objetivo para combatir enfermedades caracterizadas por una mala vascularización o una vasculatura anormal.

55 La aplicación de compuestos específicos que pueden inhibir o inducir la creación de nuevos vasos sanguíneos en el cuerpo puede ayudar a combatir dichas enfermedades. La presencia de vasos sanguíneos donde no debería haber ninguno puede afectar las propiedades mecánicas de un tejido, aumentando la posibilidad de fallo. La ausencia de vasos sanguíneos en un tejido en reparación o metabólicamente activo de otra forma puede inhibir la reparación u 60 otras funciones esenciales. Varias enfermedades, tales como lesiones crónicas isquémicas, son el resultado de una formación de vasos sanguíneos defectuosa o insuficiente y pueden tratarse mediante una expansión local de los vasos sanguíneos, trayendo de esta forma nuevos nutrientes al lugar y facilitando la reparación. Otras enfermedades, tales como la degeneración macular relacionada con la edad, pueden crearse mediante una expansión local de vasos sanguíneos, interfiriendo con procesos fisiológicos normales.

65

5 El factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) ha demostrado ser un contribuyente principal de la angiogénesis, aumentando la cantidad de capilares en una red determinada. La regulación por aumento del VEGF es un componente principal de la respuesta fisiológica al ejercicio y se sospecha que su papel en la angiogénesis constituye un posible tratamiento en lesiones vasculares. Estudios *in vitro* demuestran claramente que el VEGF es un potente estimulador de la angiogénesis porque, en presencia de este factor de crecimiento, las células endoteliales en placas proliferarán y migrarán, formando finalmente estructuras tubulares que se asemejan a capilares.

10 Los tumores inducen el crecimiento de vasos sanguíneos (angiogénesis) mediante la secreción de varios factores de crecimiento (por ejemplo, VEGF). Factores de crecimiento tales como bFGF y VEGF pueden inducir el crecimiento capilar en el tumor lo que, según sospechan algunos investigadores, suministra los nutrientes necesarios y permiten la expansión del tumor.

15 La angiogénesis representa un objetivo terapéutico excelente para el tratamiento de la enfermedad cardiovascular. Es un potente proceso fisiológico que subyace a la forma natural en la que nuestros cuerpos responden a la disminución del suministro sanguíneo a órganos vitales, a saber, la producción de nuevos vasos colaterales para sobreponerse a la lesión isquémica.

20 La sobreexpresión del VEGF provoca un aumento de la permeabilidad en los vasos sanguíneos, además de estimular la angiogénesis. En la degeneración macular húmeda, el VEGF provoca la proliferación de capilares en la retina. Dado que el aumento de la angiogénesis también provoca edema, la sangre y otros fluidos de la retina se filtran hacia la retina, provocando la pérdida de la visión.

25 La terapia antiangiogénica puede incluir inhibidores de cinasa que se dirigen al factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) tales como sunitinib, sorafenib o anticuerpos monoclonales o receptores "señuelo" para VEGF o el receptor de VEGF, incluidos bevacizumab o VEGF-Trap, o talidomida o sus análogos (lenalidomida, pomalidomida), o agentes que se dirigen a objetivos angiogénicos diferentes del VEGF tales como el factor de crecimiento de fibroblastos (FGF), angiopoyetinas o angiostatina o endostatina.

30 *Epigenética*

35 Los compuestos descritos en la presente pueden utilizarse para tratar o prevenir una enfermedad o trastorno asociados con la epigenética. La epigenética es el estudio de cambios heredables en la expresión de fenotipos y genes causados por mecanismos distintos de los cambios en la secuencia de ADN subyacente. Un ejemplo de cambios epigenéticos en la biología eucariota es el proceso de diferenciación celular. Durante la morfogénesis, las células madre se convierten en las distintas líneas celulares del embrión que, a su vez, se convierten en células totalmente diferenciadas. En otras palabras, un solo óvulo fertilizado se convierte en muchos tipos de células, incluidas neuronas, células musculares, epitelio, vasos sanguíneos, etc., a medida que continúa dividiéndose. Esto lo hace activando algunos genes e inhibiendo otros.

40 Los cambios epigenéticos se conservan cuando las células se dividen. La mayoría de los cambios epigenéticos solo ocurren en el transcurso de la vida del organismo de un individuo, pero, si se ha producido una mutación en el ADN en la célula de esperma u ovario que resulta en la fertilización, entonces algunos cambios epigenéticos se pasan de una generación a la siguiente. Procesos epigenéticos específicos incluyen paramutación, marcado, impresión, silenciamiento génico, inactivación del cromosoma X, efecto de posición, reprogramación, transvección, efectos maternos, el avance de la carcinogénesis, muchos efectos de teratógenos, regulación de modificaciones de histona y heterocromatina y limitaciones técnicas que afectan la partenogénesis y la clonación.

45 Enfermedades ejemplares asociadas con la epigenética incluyen síndrome de ATR, síndrome del X frágil, síndrome de ICF, síndrome de Angelman, síndrome de Prader-Wills, BWS, síndrome Rett, α -talasemia, cáncer, leucemia, síndrome de Rubinstein-Taybi y síndrome de Coffin-Lowry.

50 La primera enfermedad humana vinculada con la epigenética fue el cáncer. Los investigadores encontraron que el tejido enfermo de pacientes con cáncer colorrectal tenía menos metilación de ADN que el tejido normal de los mismos pacientes. Dado que los genes metilados están típicamente desactivados, la pérdida de metilación de ADN puede provocar una activación génica anormalmente alta mediante la alteración de la disposición de la cromatina. Por otro lado, demasiada metilación puede deshacer el trabajo de los genes supresores tumorales protectores.

55 La metilación de ADN ocurre en sitios de CpG, y una mayoría de citocinas de CpG son metiladas en los mamíferos. Sin embargo, hay tramos de regiones promotoras cercanas de ADN que tienen concentraciones más altas de sitios de CpG (conocidos como islas de CpG) que no tienen metilación en células normales. Estas islas de CpG se vuelven excesivamente metiladas en células cancerosas, inactivando de esta forma genes que no deberían ser silenciados. Esta anomalía es el cambio epigenético característico que ocurre en los tumores y se lleva a cabo en una etapa temprana del desarrollo del cáncer. La hipermetilación de las islas de CpG puede provocar tumores mediante la inactivación de los genes supresores de tumores. De hecho, estos tipos de cambios pueden ser más comunes en el cáncer humano que en las mutaciones de las secuencias de ADN.

Además, si bien no alteran la secuencia de ADN, los cambios epigenéticos pueden provocar mutaciones. Aproximadamente la mitad de los genes que provocan formas familiares o heredadas de cáncer son desactivados por la metilación. La mayoría de estos genes normalmente suprime la formación de tumores y ayuda a reparar ADN, incluida la O6-metilguanina-ADN metiltransferasa (*MGMT*), inhibidor de cinasa 2B dependiente de ciclina *MLH1* (*CDKN2B*) y *RASSF1A*. Por ejemplo, la hipermetilación del promotor de *MGMT* provoca un aumento de las mutaciones G a A.

La hipermetilación también puede conducir a inestabilidad de microsatélites, que son secuencias de ADN repetidas. Los microsatélites son comunes en individuos normales y normalmente consisten en repeticiones del dinucleótido CA. Demasiada metilación del promotor del gen de reparación de ADN *MLH1* puede hacer que un microsatélite sea inestable y puede alargarlo o acortarlo. La inestabilidad de los microsatélites se ha vinculado con muchos cánceres, incluidos colorrectal, endometrial, de ovario y gástrico.

El síndrome del X frágil es la discapacidad mental más frecuentemente heredada, en particular en hombres. Ambos sexos pueden verse afectados por esta afección, pero dado que los hombres solo tienen un cromosoma X, un X frágil tendrá un impacto más grave. En efecto, el síndrome del X frágil ocurre en aproximadamente 1 en 4,000 hombres y 1 en 8,000 mujeres. Las personas con este síndrome tienen discapacidades intelectuales graves, desarrollo verbal retrasado y un comportamiento "similar al autista".

El síndrome del X frágil obtiene su nombre de la forma en la que la parte del cromosoma X que contiene la anomalía génica se ve en el microscopio; normalmente aparece como si estuviera pendiente de un hilo y fuese fácilmente rompible. El síndrome es provocado por una anomalía en el gen *FMR1* (retardo mental del X frágil 1). Las personas que no tienen el síndrome del X frágil tienen de 6 a 50 repeticiones del trinucleótido CGG en su gen *FMR1*. Sin embargo, los individuos con más de 200 repeticiones tienen una mutación completa y normalmente muestran síntomas del síndrome. Demasiados CGG hacen que las islas de CpG en la región promotora del gen *FMR1* se vuelvan metiladas; normalmente, no lo son. Esta metilación desactiva el gen, haciendo que el gen *FMR1* deje de producir una importante proteína denominada proteína del retardo mental del X frágil. La pérdida de esta proteína específica provoca el síndrome del X frágil. Si bien se ha prestado mucha atención a la mutación de expansión de CGG como la causa del X frágil, el cambio epigenético asociado con la metilación de *FMR1* es el verdadero culpable del síndrome.

El síndrome del X frágil no es el único trastorno asociado con el retardo mental que implica cambios epigenéticos. Otras afecciones incluyen los síndromes de Rubenstein-Taybi, Coffin-Lowry, Prader-Willi, Angelman, Beckwith-Wiedemann, ATR-X y Rett.

Terapias epigenéticas incluyen inhibidores de enzimas que controlan las modificaciones epigenéticas, específicamente ADN metiltransferasas y desacetilasas de histonas, que han mostrado efectos antitumorígenicos prometedores para algunas neoplasias, así como también oligonucleótidos antisentido y ARNip.

Inmunoterapia

Un compuesto descrito en la presente puede administrarse con una inmunoterapia. La inmunoterapia del cáncer se refiere a un conjunto diverso de estrategias terapéuticas diseñadas para inducir al propio sistema inmunitario del paciente a luchar contra el tumor. Los métodos contemporáneos para generar una respuesta inmunitaria contra tumores incluyen inmunoterapia con BCG intravesicular para cáncer de vejiga superficial, la vacuna Provenge para el cáncer de próstata y el uso de interferones y otras citocinas para inducir una respuesta inmunitaria en pacientes con carcinoma de células renales y melanoma.

El trasplante de células madre hematopoyéticas alogénicas puede considerarse una forma de inmunoterapia, dado que las células inmunitarias del donante a menudo atacarán al tumor en un efecto de injerto contra tumor. Pueden utilizarse agentes de inmunoterapia en combinación con un compuesto o composición descrito en la presente.

Terapia hormonal

Un compuesto descrito en la presente puede administrarse con una terapia hormonal. El crecimiento de algunos cánceres puede inhibirse proporcionando o bloqueando ciertas hormonas. Ejemplos comunes de tumores sensibles a hormonas incluyen ciertos tipos de cánceres de mama y próstata, así como también ciertos tipos de leucemia que responden a ciertos retinoides/ácidos retinoicos. La eliminación o el bloqueo de estrógenos o testosterona es a menudo un tratamiento adicional importante. En ciertos cánceres, la administración de agonistas de hormonas, tales como gestágenos, puede ser terapéuticamente beneficiosa. Pueden utilizarse agentes de terapia hormonal en combinación con un compuesto descrito en la presente.

Los agentes de terapia hormonal incluyen la administración de agonistas de hormonas o antagonistas de hormonas e incluyen retinoides/ácido retinoico, compuestos que inhiben estrógeno o testosterona, así como también la administración de gestágenos.

Inflamación y enfermedad autoinmunitaria

5 Los compuestos descritos en la presente pueden utilizarse para tratar o prevenir una enfermedad o trastorno asociados con inflamación, en particular en humanos y otros mamíferos. Un compuesto descrito en la presente puede administrarse antes del inicio, en el momento o después del inicio de la inflamación. Cuando se usan profilácticamente, los compuestos se proporcionan preferiblemente antes de cualquier respuesta inflamatoria o síntoma. La administración de los compuestos puede prevenir o atenuar las respuestas inflamatorias o los síntomas. Afecciones inflamatorias ejemplares incluyen, por ejemplo, esclerosis múltiple, artritis reumatoide, artritis psoriásica, enfermedad degenerativa de las articulaciones, espondiloartropatías, otras artritis inflamatorias seronegativas, polimialgia reumática, varias vasculitis (por ejemplo, arteritis de gigantocitos, ANCA+ vasculitis), artritis gotosa, lupus sistémico eritematoso, artritis juvenil, artritis juvenil reumatoide, osteoartritis, osteoporosis, diabetes (por ejemplo, diabetes mellitus insulino dependiente o diabetes de inicio juvenil), calambres menstruales, fibrosis quística, enfermedad inflamatoria intestinal, síndrome del intestino irritable, enfermedad de Crohn, colitis mucosa, colitis ulcerosa, gastritis, esofagitis, pancreatitis, peritonitis, enfermedad Alzheimer, choque, espondilitis anquilosante, gastritis, conjuntivitis, pancreatitis (aguda o crónica), síndrome de lesiones de múltiples órganos (por ejemplo, secundario a septicemia o traumatismo), infarto de miocardio, aterosclerosis, accidente cerebrovascular, lesión por reperfusión (por ejemplo, debido a derivación cardiopulmonar o diálisis renal), glomerulonefritis aguda, lesión térmica (es decir, quemadura de sol), enterocolitis necrotizante, síndrome asociado con la transfusión de granulocitos y/o síndrome de Sjogren. Afecciones inflamatorias ejemplares de la piel incluyen, por ejemplo, eczema, dermatitis atópica, dermatitis por contacto, urticaria, esclerodermia, psoriasis y dermatosis con componentes inflamatorios agudos.

25 Un compuesto descrito en la presente puede usarse para tratar o prevenir alergias y condiciones respiratorias, incluidos asma, bronquitis, fibrosis pulmonar, rinitis alérgica, toxicidad por oxígeno, enfisema, bronquitis crónica, síndrome de distrés respiratorio agudo y cualquier enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Los compuestos pueden utilizarse para tratar infecciones crónicas por hepatitis, incluidas hepatitis B y hepatitis C.

30 Asimismo, un compuesto descrito en la presente puede utilizarse para tratar enfermedades autoinmunitarias y/o inflamación asociada con enfermedades autoinmunitarias, tales como enfermedades autoinmunitarias de órganos-tejidos (por ejemplo, síndrome de Raynaud), esclerodermia, miastenia grave, rechazo de trasplante, choque endotóxico, sepsis, psoriasis, eczema, dermatitis, esclerosis múltiple, tiroiditis autoinmunitaria, uveítis, lupus sistémico eritematoso, enfermedad de Addison, enfermedad poliglandular autoinmunitaria (también conocida como síndrome poliglandular) y enfermedad de Grave.

35 En particular, los compuestos descritos en la presente pueden usarse para tratar la esclerosis múltiple.

Terapia de combinación

40 Un compuesto descrito en la presente puede administrarse solo o en combinación con otros compuestos útiles para tratar o prevenir una inflamación. Agentes antiinflamatorios ejemplares incluyen, por ejemplo, esteroides (por ejemplo, Cortisol, cortisona, fludrocortisona, prednisona, 6[alfa]-metilprednisona, triamcinolona, betametasona o dexametasona), fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINES) (por ejemplo, aspirina, acetaminofeno, tolmetina, ibuprofeno, ácido mefenámico, piroxicam, nabumetona, rofecoxib, celecoxib, etodolac o nimesulida). Como alternativa, el otro agente terapéutico puede ser un antibiótico (por ejemplo, vancomicina, penicilina, amoxicilina, ampicilina, cefotaxima, ceftriaxona, cefixima, rifampinmetronidazol, doxiciclina o estreptomycin). En otra alternativa, el otro agente terapéutico puede ser un inhibidor de PDE4 (por ejemplo, roflumilast o rolipram). En otra alternativa, el otro agente terapéutico puede ser un antihistamínico (por ejemplo, ciclizina, hidroxizina, prometazina o difenhidramina). En otra alternativa, el otro agente terapéutico puede ser un antipalúdico (por ejemplo, artemisinina, artemeter, artsunato, cloroquina fosfato, mefloquina clorhidrato, doxiciclina hclato, proguanil clorhidrato, atovacuona o halofantrina). En otra alternativa, el otro compuesto puede ser drotrecogina alfa.

Ejemplos adicionales de agentes antiinflamatorios incluyen, por ejemplo, aceclofenaco, acemetacina, ácido e-acetamidocaproico, acetaminofeno, acetaminosalol, acetanilida, ácido acetilsalicílico, S-adenosilmetionina, alclofenaco, alclometasona, alfentanil, algestona, alilprodina, alminoprofeno, aloxiprina, alfaprodina, bis(acetilsalicilato) de aluminio, amcinonida, amfenaco, aminoclortenoxazina, ácido 3-amino-4-hidroxitúterico, 2-amino-4-picolina, aminopropilón, aminopirina, amixetrina, salicilato de amonio, ampiroxam, amtolmetina guacilo, anileridina, antipirina, antrafenina, apazona, beclometasona, bendazaco, benorilato, benoxaprofeno, benzpiperilón, bencidamina, bencilmorfina, bermoprofeno, betametasona, betametasona-17-valerato, bezitramida, [alfa]-bisabolol, bromfenaco, p-bromoacetanilida, ácido 5-bromosalicílico acetato, bromosaligenina, bucetina, ácido buclóxico, bucoloma, budesonida, bufexamaco, bumadizón, buprenorfina, butacetina, butibufeno, butorfanol, carbamazepina, carbifeno, caiprofeno, carsalam, clorobutanol, cloroprednisona, clortenoxazina, salicilato de colina, cincofeno, cinmetacina, ciramadol, clidanaco, clobetasol, clocortolona, clometacina, clonitazeno, clonixina, clopiraco, cloprednol, clove, codeína, metil bromuro de codeína, fosfato de codeína, sulfato de codeína, cortisona, cortivazol, cropropamida, crotetamida, ciclazocina, deflazacort, dehidrotetosterona, desomorfina, desonida, desoximetasona, dexametasona, dexametasona-21-isonicotinato, dexodrol, dextromoramida, dextropropoxifeno,

deoxicorticosterona, dezocina, diampromida, diamorfona, diclofenaco, difenamizol, difenpiramida, diflorasona, diflucortolona, diflunisal, difluprednato, dihidrocodeína, dihidrocodeinona enol acetato, dihidromorfina, acetilsalicilato de dihidroxialuminio, dimenoxadol, dimefeptanol, dimetiltiambuteno, butirato de dioxafetilo, dipipanona, diprocelilo, dipirona, ditazol, droxicam, emorfazona, ácido enfenámico, enoxolona, epirizol, eptazocina, etersalato, etenzamida, etoheptazina, etoxazeno, etilmetiltiambuteno, etilmorfina, etodolaco, etofenamato, etonitazeno, eugenol, felbinac, fenbufeno, ácido fenclórico, fendosal, fenoprofeno, fentanilo, fentiazaco, fepradinol, feprazona, floctafenina, fluazacort, flucloronida, ácido flufenámico, flumetasona, flunisolida, flunixinina, flunoxaprofeno, fluocinolona acetona, fluocinonida, fluocinolona acetona, fluocortina butilo, fluocoitolona, fluoresona, fluorometolona, fluperolona, flupirtina, fluprednido, fluprednisolona, fluproquazona, flurandrenolida, flurbiprofeno, fluticasona, formocortal, fosfosal, ácido gentísico, glafenina, glucametacina, salicilato de glicol, guaiazuleno, halcinonida, halobetasol, halometasona, haloprednona, heroína, hidrocodona, hidrocortamato, hidrocortisona, acetato de hidrocortisona, succinato de hidrocortisona, hemisuccinato de hidrocortisona, 21-lisinato de hidrocortisona, cipionato de hidrocortisona, hidromorfona, hidroxipetidina, ibufenaco, ibuprofeno, ibuproxam, salicilato de imidazol, indometacina, indoprofeno, isofezolaco, isoflupredona, acetato de isoflupredona, isoladol, isometadona, isonixina, isoxepaco, isoxicam, ketobemidona, ketoprofeno, ketorolaco, p-lactofenetida, lefetamina, levorfanol, levofenacil-morfan, lofentanilo, lonazolaco, lomoxicam, loxoprofeno, acetilsalicilato de lisina, mazipredona, ácido meclofenámico, medrisona, ácido mefenámico, meloxicam, meperidina, meprednisona, meptazinol, mesalamina, metazocina, metadona, metotrimoprazina, metilprednisolona, acetato de metilprednisolona, succinato de metilprednisolona sodio, suleptnato de metilprednisolona, ácido metiazínico, metofolina, metopón, mofebutazona, mofezolaco, mometasona, morazona, morfina, clorhidrato de morfina, sulfato de morfina, salicilato de morfina, mirofina, nabumetona, nalbufina, nalorfina, salicilato de 1-naftilo, naproxeno, narceína, nefopam, nicomorfina, nifenazona, ácido niflúmico, nimesulida, 5'-nitro-2'-propoxiacetanilida, norlevorfanol, normetadona, normorfina, norpipanona, olsalazina, opio, oxaceprol, oxametacina, oxaprozina, oxicodona, oximorfona, oxifenbutazona, papavereto, parametasona, paranilina, parsalmida, pentazocina, perisoxal, fenacetina, fenadoxona, fenazocina, fenazopiridina clorhidrato, fenocoll, fenoperidina, fenopirazona, fenomorfanol, acetilsalicilato de fenilo, fenilbutazona, salicilato de fenilo, feniramidol, piketoprofeno, pimindodina, pipebuzona, piperilona, pirazolac, piritramida, piroxicam, pirprofeno, pranoprofeno, prednicarbato, prednisolona, prednisona, prednival, prednilideno, proglumetacina, proheptazina, promedol, propacetamol, properidina, propiram, propoxifeno, propifenazona, proquazona, ácido protizínico, proxazol, ramifenazona, remifentanilo, metilsulfato de rimazolol, salacetamida, salicina, salicilamida, ácido o-acético de salicilamida, ácido salicílico, ácido salicilsulfúrico, salsalato, salverina, simetrida, sufentanil, sulfasalazina, sulindaco, superóxido dismutasa, suprofeno, suxibuzona, talniflumato, tenidap, tenoxicam, terofenamato, tetrandrina, tiazolinobutazona, ácido tiaprofénico, tiaramida, tilidina, tinoridina, tixocortol, ácido tolfenámico, tolmetina, tramadol, triamcinolona, triamcinolona acetona, tropesina, viminol, xenbucina, ximoprofeno, zaltoprofeno y zomepiraco.

35 Un compuesto descrito en la presente puede administrarse con un inhibidor de COX-2 selectivo para tratar o prevenir una inflamación. Inhibidores de COX-2 selectivos ejemplares incluyen, por ejemplo, deracoxib, parecoxib, celecoxib, valdecoxib, rofecoxib, etoricoxib y lumiracoxib.

40 Un compuesto proporcionado puede administrarse en combinación con una antraciclina o inhibidor de Topo II. En ciertas alternativas, un compuesto proporcionado se administra en combinación con Doxorubicina (Dox). En ciertas alternativas, un compuesto proporcionado se administra en combinación con bortezomib (y más ampliamente incluye carfilzomib)

45 *Infecciones víricas*

Los compuestos descritos en la presente pueden utilizarse para tratar o prevenir una enfermedad o trastorno asociado con una infección vírica, particularmente en humanos y otros mamíferos. Un compuesto descrito en la presente puede administrarse antes del inicio, durante o después de que se presenta la infección vírica. Cuando se utilizan de modo profiláctico, los compuestos se pueden proporcionar antes de cualquier infección vírica o síntoma de la misma.

Enfermedades víricas ejemplares incluyen faringitis febril aguda, fiebre faringoconjuntival, queratoconjuntivitis epidémica, gastroenteritis infantil, infecciones por Coxsackie, mononucleosis infecciosa, linfoma de Burkitt, hepatitis aguda, hepatitis crónica, cirrosis hepática, carcinoma hepatocelular, infección por VHS-1 primaria (por ejemplo, gingivostomatitis en niños, tonsilitis y faringitis en adultos, queratoconjuntivitis), infección por VHS-1 latente (por ejemplo, herpes labial y boqueras), infección por VHS-2 primaria, infección por VHS-2 latente, meningitis aséptica, mononucleosis infecciosa, enfermedad de inclusión citomegálica, sarcoma de Kaposi, enfermedad de Castleman multicéntrica, linfoma de efusión primaria, SIDA, gripe, síndrome de Reye, sarampión, encefalomiелitis posinfecciosa, papeas, lesiones epiteliales hiperplásicas (por ejemplo, verrugas comunes, planas, plantares y anogenitales, papilomas laríngeos, epidermodisplasia verruciforme), carcinoma de cuello de útero, carcinomas escamocelulares, laringitis aguda, neumonía, bronquiolitis, resfriado común, poliomiелitis, rabia, síndrome similar a la gripe, bronquiolitis severa con neumonía, rubéola, rubéola congénita, varicela y herpes zoster.

65 Cepas ejemplares de gripe vírica A incluyen H1N1, H3N2, H5N1, H7N3, H7N9. Un compuesto descrito en la presente también puede utilizarse para tratar o prevenir la gripe B.

Patógenos víricos ejemplares incluyen Adenovirus, Coxsackievirus, virus del Dengue, Virus de Encefalitis, virus de Epstein-Barr, virus de Hepatitis A, virus de Hepatitis B, virus de Hepatitis C, virus del herpes simple tipo 1, virus del herpes simple tipo 2, citomegalovirus, virus del herpes humano tipo 8, virus de inmunodeficiencia humana, virus de la gripe, virus del sarampión, virus de paperas, virus del papiloma humano, virus paragripal, virus de la poliomielitis, virus de la rabia, virus sincitial respiratorio, virus de rubéola, virus de varicela-zoster, virus de Nilo Occidental, Dungee y virus de fiebre amarilla. Patógenos víricos también pueden incluir virus que causan infecciones víricas resistentes.

Fármacos antivíricos son una clase de medicación que se utiliza específicamente para tratar infecciones víricas. La acción antivírica generalmente se incluye en uno de los siguientes tres mecanismos: interferencia con la habilidad de un virus para infiltrarse en una célula objetivo (por ejemplo, amantadina, rimantadina y pleconaril), inhibición de la síntesis del virus (por ejemplo, análogos de nucleósidos, por ejemplo, aciclovir y zidovudina (AZT), e inhibición de la liberación del virus (por ejemplo, zanamivir y oseltamivir).

Oftalmología

Los compuestos descritos en la presente pueden utilizarse para tratar o prevenir un trastorno de oftalmología. Trastornos de oftalmología ejemplares incluyen edema macular (edema macular diabético y no diabético), formas húmeda y seca de degeneración macular asociada con la edad, degeneración macular disciforme asociada a la edad, edema macular cistoide, edema palpebral, edema de la retina, retinopatía diabética, coriorretinopatía, maculopatía neovascular, glaucoma neovascular, uveítis, iritis, vasculitis retinal, endoftalmitis, panoftalmitis, oftalmía metastásica, coroiditis, epitelitis pigmentaria retinal, conjuntivitis, ciclitis, escleritis, epiescleritis, neuritis óptica, neuritis óptica retrobulbar, queratitis, blefaritis, desprendimiento de la retina exudativo, úlcera de la córnea, úlcera conjuntival, queratitis numular crónica, enfermedad oftálmica asociada con hipoxia o isquemia, retinopatía del prematuro, retinopatía diabética proliferativa, vasculopatía coroidea polipoidal, proliferación angiomasosa retinal, oclusión de las arterias retinianas, oclusión de la vena retinal, enfermedad de Coat, vitreorretinopatía exudativa familiar, arteritis granulomatosa idiopática (enfermedad de Takayasu), enfermedad de Eales, síndrome de anticuerpos antifosfolípidos, retinopatía leucémica, síndrome de hiperviscosidad sanguínea, macroglobulinemia, retinopatía asociada a interferón, retinopatía hipertensiva, retinopatía por radiación, deficiencia de células madre epiteliales de la córnea y cataratas.

Otros trastornos de oftalmología que pueden tratarse utilizando los compuestos descritos en la presente incluyen vitreorretinopatía proliferativa y desprendimiento de la retina crónico.

Las enfermedades inflamatorias oculares también pueden tratarse utilizando los compuestos descritos en la presente.

Enfermedad neurodegenerativa

Neurodegeneración es el término general para la pérdida progresiva de la estructura o función de neuronas, incluyendo la muerte de las neuronas. Muchas enfermedades neurodegenerativas incluyendo Parkinson, Alzheimer y Huntington ocurren como resultado de procesos neurodegenerativos. A medida que la investigación progresa, aparecen muchas similitudes que relacionan estas enfermedades con otra en un nivel subcelular. Descubrir estas similitudes ofrece esperanza para avances terapéuticos que podrían mejorar simultáneamente muchas enfermedades. Existe un gran paralelismo entre diferentes trastornos neurodegenerativos incluyendo ensamblajes de proteínas atípicas, así como muerte celular inducida.

La enfermedad de Alzheimer se caracteriza por la pérdida de neuronas y sinapsis en la corteza cerebral y ciertas regiones subcorticales. Esta pérdida resulta en atrofia evidente de las regiones afectadas, incluyendo la degeneración en el lóbulo temporal y el lóbulo parietal, y partes de la corteza frontal y circunvolución cingulada.

La enfermedad de Huntington provoca astrogliosis y pérdida de neuronas espinosas medianas. Las áreas del cerebro son afectadas de acuerdo con su estructura y los tipos de neuronas que contienen, reduciéndose en tamaño mientras pierden células sucesivamente. Las áreas afectadas están principalmente en el cuerpo estriado, pero también en las cortezas frontal y temporal. Los núcleos subtalámicos del cuerpo estriado envían señales de control al globo pálido, que inicia y modula el movimiento. Las señales más débiles de los núcleos subtalámicos provocan de este modo un inicio y modulación reducidos del movimiento, resultando en los movimientos característicos del trastorno. Tratamientos ejemplares para la enfermedad de Huntington incluyen tetrabenazina, neurolépticos, benzodiazepinas, amantadina, remacemida, ácido valproico, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), mirtazapina y antipsicóticos.

El mecanismo por el cual se pierden las células del cerebro en la enfermedad de Parkinson puede consistir en una acumulación anormal de la proteína alfa-sinucleína unida a ubiquitina en las células dañadas. El complejo alfa-sinucleína-ubiquitina no puede ser dirigido al proteasoma. Esta acumulación de proteína forma inclusiones citoplasmáticas proteínicas denominadas cuerpos de Lewy. La última investigación sobre la patogénesis de la

enfermedad ha demostrado que la muerte de neuronas dopaminérgicas por alfa-sinucleína es debido a un defecto en la maquinaria que transporta proteínas entre dos organelos celulares principales — el retículo endoplasmático (RE) y el aparato de Golgi. Ciertas proteínas como Rab1 pueden revertir este defecto causado por alfa-sinucleína en modelos de animales. Terapias para la enfermedad de Parkinson ejemplares incluyen levodopa, agonistas de dopamina tales como incluyen bromocriptina, pergolida, pramipexol, ropinirole, piribedil, cabergolina, apomorfina y lisurida, inhibidores de la dopa descarboxilasa, inhibidores de MAO-B tales como selegilina y rasagilina, anticolinérgicos y amantadina.

La esclerosis lateral amiotrófica (ELA/enfermedad de Lou Gehrig) es una enfermedad en la cual las neuronas motoras son dirigidas selectivamente para la degeneración. Terapias ELA ejemplares incluyen riluzol, baclofeno, diazepam, trihexifenidilo y amitriptilina.

Otros agentes terapéuticos neurodegenerativos ejemplares incluyen oligonucleótidos de antisentido y células madre.

15 *Cicatrización de heridas*

Las heridas son un tipo de afección caracterizada por daño celular o tisular. La cicatrización de heridas es una vía dinámica que conduce de manera óptima a la restauración de la integridad y función tisular. El proceso de cicatrización de heridas consiste en tres fases que se superponen. La primera fase es una fase inflamatoria, que se caracteriza por homeostasis, agregación de plaquetas y desgranulación. Las plaquetas, como la primera respuesta, liberan múltiples factores de crecimiento para reclutar células inmunitarias, células epiteliales y células endoteliales. La fase inflamatoria típicamente ocurre durante los días 0-5. La segunda etapa de la cicatrización de heridas es la fase proliferativa durante la cual los macrófagos y granulocitos invaden la herida. Los fibroblastos de infiltración comienzan a producir colágeno. Las características principales de esta fase son epitelización, angiogénesis, formación de tejido de granulación y producción de colágeno. La fase proliferativa ocurre típicamente durante los días 3-14. La tercera fase es la fase de remodelación donde ocurre la formación de matriz. Los fibroblastos, células epiteliales y células endotelial continúan produciendo colágeno y colagenasa, así como metaloproteasas de matriz (MMP) para remodelación. Ocurre la reticulación de colágeno y la herida sufre contracción. La fase de remodelación ocurre típicamente a partir del día 7 al año.

Los compuestos y composiciones descritos en la presente pueden utilizarse para promover la cicatrización de heridas (por ejemplo, promover o acelerar el cierre de heridas y/o cicatrización de heridas, mitigar la fibrosis por cicatrización del tejido de y/o alrededor de la herida, inhibir apoptosis de células que rodean o están próximas a la herida). De esta manera, en ciertas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto o composición de la invención para su uso en un método para promover la cicatrización de heridas en un sujeto, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de dicho compuesto (por ejemplo, un inhibidor de CRM1) o sal o composición farmacéuticamente aceptable del mismo. El método no necesita alcanzar cicatrización o cierre completo de la herida; es suficiente para el método promover cualquier grado de cierre de herida. A este respecto, el método puede emplearse solo o como un adjunto a otros métodos para curar tejido lesionado.

Los compuestos y composiciones descritos en la presente pueden utilizarse para tratar heridas durante la fase inflamatoria (o temprana), durante la fase de cicatrización de heridas proliferativa (o media) y/o durante la fase de cicatrización de heridas de remodelación (o tardía).

En algunas realizaciones, el sujeto que necesita cicatrización de heridas es un humano o un animal, por ejemplo, un perro, un gato, un caballo, un cerdo o un roedor, tal como un ratón.

En algunas realizaciones, los compuestos y composiciones descritos en la presente útiles para la cicatrización de heridas se administran tópicamente, por ejemplo, próximos al sitio de la herida o sistémicamente.

Más específicamente, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o composición descrito en la presente puede administrarse (opcionalmente en combinación con otros agentes) al sitio de la herida recubriendo la herida o aplicando un vendaje, material de envasado, puntadas, etc., que se recubren o tratan con el compuesto o composición descrito en la presente. Como tal, los compuestos y composiciones descritos en la presente pueden formularse para administración tópica para tratar heridas superficiales. Formulaciones tópicas incluyen aquellas para la administración a través de la boca (bucal) y la piel de modo que una capa de piel (es decir, la epidermis, dermis y/o capa subcutánea) se pone en contacto con el compuesto o composición descrito en la presente. Pueden utilizarse sistemas de administración tópica para administrar formulaciones tópicas de los compuestos y composiciones descritos en la presente.

Alternativamente, los compuestos y composiciones descritos en la presente pueden administrarse en o cerca del sitio de herida por, por ejemplo, inyección de una solución, inyección de una formulación de liberación extendida o introducción de un implante biodegradable que comprende el compuesto o composición descrito en la presente.

Los compuestos y composiciones descritos en la presente pueden utilizarse para tratar heridas agudas o heridas crónicas. Una herida crónica resulta cuando el proceso reparador normal es interrumpido. Las heridas crónicas

pueden desarrollarse a partir de lesiones agudas como resultado de infecciones persistentes no reconocidas o tratamiento primario inadecuado. Sin embargo, en la mayoría de los casos, las lesiones crónicas se encuentran en la etapa final de desintegración de tejido progresivo debido a enfermedad vascular venosa, arterial o metabólica, llagas por contacto, daño por radiación o tumores.

5 En heridas crónicas, la cicatrización no ocurre por una variedad de razones, incluyendo circulación inapropiada en úlceras diabéticas, necrosis significativa, tal como en quemaduras e infecciones. En estas heridas crónicas, la viabilidad o la fase de recuperación es a menudo la etapa de limitación de tasa. Las células ya no son viables y, de este modo, la fase de recuperación inicial se prolonga por el ambiente de reposo no favorable.

10 Heridas crónicas incluyen, a modo no taxativo las siguientes: lesiones de la piel por isquemia crónica; úlceras por esclerodermia; úlceras arteriales; úlceras del pie diabético; úlceras por presión; úlceras venosas; heridas en miembros inferiores que no curan; úlceras debido a condiciones inflamatorias; y/o heridas antiguas. Otros ejemplos de heridas crónicas incluyen úlceras crónicas, heridas diabéticas, heridas causadas por neuropatía diabética, insuficiencias venosas e insuficiencias arteriales y heridas por presión y quemaduras por frío y calor. Aun otros ejemplos de heridas crónicas incluyen úlceras crónicas, heridas diabéticas, heridas causadas por neuropatía diabética, insuficiencias venosas, insuficiencias arteriales y heridas por presión.

20 Heridas agudas incluyen, a modo no taxativo, heridas posquirúrgicas, laceraciones, hemorroides y fisuras.

En una realización particular, los compuestos y composiciones descritos en la presente pueden utilizarse para cicatrización de heridas diabéticas o acelerar la cicatrización de úlceras de la pierna y pie secundarias de la diabetes o isquemia en un sujeto.

25 En una realización, la herida es una herida superficial. En otra realización, la herida es una herida quirúrgica (por ejemplo, herida quirúrgica abdominal o gastrointestinal). En otra realización, la herida es una quemadura. En aun otra realización, la herida es el resultado de exposición a radiación.

30 Los compuestos y composiciones descritos en la presente también pueden utilizarse para la cicatrización de heridas diabéticas, cicatrización de heridas gastrointestinales o cicatrización de una adhesión debido a, por ejemplo, una operación.

35 Los compuestos y composiciones descritos en la presente también pueden utilizarse para curar heridas que son secundarias de otra enfermedad. Por ejemplo, en enfermedades de la piel inflamatorias, tales como psoriasis y dermatitis, existen numerosos incidentes de lesiones de la piel que son secundarios de la enfermedad y son causados por agrietamiento profundo de la piel o raspado de la piel. Los compuestos y composiciones descritos en la presente pueden utilizarse para curar heridas que son secundarias de estas enfermedades, por ejemplo, enfermedades inflamatorias de la piel, tales como psoriasis y dermatitis.

40 En otra realización, la herida es una quemadura interna. En un aspecto específico, la herida interna es una herida crónica. En otro aspecto específico, la herida es una herida vascular. En aun otro aspecto específico, la herida interna es una úlcera. Ejemplos de heridas internas incluyen, a modo no taxativo, fístulas y heridas internas asociadas con cirugía cosmética, indicaciones internas, enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa, suturas quirúrgicas internas y fijación esquelética. Otros ejemplos de heridas internas incluyen, a modo no taxativo, fístulas y heridas internas asociadas con cirugía cosmética, indicaciones internas, suturas quirúrgicas internas y fijación esquelética.

45 Ejemplos de heridas incluyen, a modo no taxativo, abrasiones, avulsiones, neumotórax abiertos, heridas por quemaduras, contusiones, heridas por disparo, heridas por incisión, heridas abiertas, heridas de penetración, heridas de perforación, heridas por punción, heridas en sedal, heridas por puñalada, heridas quirúrgicas, heridas subcutáneas, lesiones diabéticas o heridas tangenciales. Ejemplos adicionales de heridas que pueden tratarse por los compuestos y composiciones descritos en la presente incluyen condiciones o heridas agudas, tales como quemaduras térmicas, quemaduras químicas, quemaduras por radiación, quemaduras causadas por exposición en exceso a radiación ultravioleta (por ejemplo, quemadura solar); daño a tejidos corporales, tal como el periné como resultado del parto; lesiones sostenidas durante procedimientos médicos, tales como episiotomías; lesiones inducidas por trauma incluyendo cortes, incisiones, excoriaciones; lesiones sostenidas a partir de accidentes; lesiones posquirúrgicas, así como condiciones crónicas, tales como llagas por contacto, escaras, condiciones relacionadas con diabetes y mala circulación y todos los tipos de acné. Además, la herida puede incluir dermatitis, tal como impétigo, intertrigo, foliculitis y eczema, heridas después de cirugía dental; enfermedad periodontal; heridas después de trauma; y heridas asociadas con tumores. Aun otros ejemplos de heridas incluyen mordedura de animal, enfermedad arterial, picaduras y mordeduras de insectos, infecciones en los huesos, injertos de piel/músculo comprometidos, gangrena, desgarramientos o laceraciones de la piel, envejecimiento de la piel, incisiones quirúrgicas, incluyendo heridas quirúrgicas de cicatrización lenta o no curadas, hemorragia intracerebral, aneurisma, astenia dérmica e infecciones posoperatorias.

65 En realizaciones preferidas, la herida se selecciona del grupo que consiste en una herida por quemadura, una herida por incisión, una herida abierta, una herida quirúrgica o posquirúrgica, una lesión diabética, una quemadura térmica,

una quemadura química, una quemadura por radiación, una llaga por contacto, una escara y una afección relacionada con diabetes o mala circulación. En realizaciones más preferidas, la herida se selecciona del grupo que consiste en una herida por incisión, una herida abierta, una herida quirúrgica o posquirúrgica, una lesión diabética, una llaga por contacto, una escara y una condición o herida relacionada con diabetes o mala circulación.

5 En algunas realizaciones, la herida se selecciona del grupo que consiste en una herida por quemadura no por radiación, una herida por incisión, una herida abierta, una herida quirúrgica o posquirúrgica, una lesión diabética, una quemadura térmica, una quemadura química, una llaga por contacto, una escara y una afección relacionada con diabetes o mala circulación. En algunas realizaciones, la herida se selecciona del grupo que consiste en una herida por incisión, una herida abierta, una herida quirúrgica o posquirúrgica, una lesión diabética, una llaga por contacto, una escara y una afección relacionada con diabetes o mala circulación.

15 La presente divulgación también se refiere a composiciones para (su uso en) reducir la formación de cicatriz durante la cicatrización de heridas en un sujeto. Los compuestos y composiciones descritos en la presente pueden administrarse directamente a la herida o las células próximas a la herida a una cantidad eficaz para reducir la formación de cicatriz en y/o alrededor de la herida. Por lo tanto, en algunas alternativas, se usa un compuesto o composición descrita en la presente en un método para reducir la formación de cicatriz durante la cicatrización de heridas en un sujeto, comprendiendo el método administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto descrito en la presente (por ejemplo, un inhibidor de CRM1) o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

20 La herida puede incluir cualquier lesión a cualquier porción del cuerpo de un sujeto. Se usa un compuesto o composición descrita en la presente en métodos para mejorar, reducir o disminuir la formación de cicatrices en un sujeto que ha sufrido una lesión por quemadura. Como alternativa puede usarse un compuesto o composición descrita en la presente en métodos para tratar, reducir la aparición de, o reducir la probabilidad de desarrollar cicatrices hipertróficas en un sujeto que ha sufrido una herida o lesión aguda o crónica.

Otros trastornos

30 Los compuestos y composiciones descritos en la presente también pueden utilizarse para tratar trastornos de crecimiento de tejido anormal y fibrosis incluyendo cardiomiopatía dilatada, cardiomiopatía hipertrófica, cardiomiopatía restrictiva, fibrosis pulmonar, fibrosis hepática, glomerulonefritis y otros trastornos renales.

Combinación con radioterapia

35 Los compuestos y composiciones descritos en la presente pueden ser útiles como radiosensibilizadores. Por lo tanto, los compuestos y composiciones descritos en la presente pueden administrarse en combinación con radioterapia. La radioterapia es el uso médico de radiación de alta energía (por ejemplo, rayos x, rayos gamma, partículas cargadas) para reducir tumores y matar células malignas y se utiliza generalmente como parte del tratamiento de cáncer. La radioterapia mata células malignas dañando su ADN.

40 La radioterapia puede administrarse a un paciente de varias maneras. Por ejemplo, la radiación puede administrarse de una fuente externa, tal como una máquina fuera del cuerpo del paciente, como en radioterapia de haz externo. La radioterapia de haz externo para el tratamiento de cáncer utiliza una fuente de radiación que es externa al paciente, típicamente ya sea un radioisótopo, tal como ⁶⁰Co, ¹³⁷Cs o una fuente de rayos x de alta energía, tal como un acelerador lineal. La fuente externa produce un haz colimado dirigido al paciente al sitio del tumor. La radioterapia de fuente externa evita algunos de los problemas de la radioterapia de fuente interna, pero irradia de forma no deseada y necesariamente un volumen significativo de tejido no tumoral o saludable en el camino del haz de radiación junto con el tejido tumoral.

45 El efecto adverso de irradiar tejido saludable puede reducirse, mientras mantiene una dosis dada de radiación en el tejido tumoral, proyectando el haz de radiación externa en el paciente a una variedad de ángulos de "gantry" con los haces que convergen en el sitio del tumor. Los elementos de volumen particular de tejido saludable, junto al camino del haz de radiación, cambian, reduciendo la dosis total a cada dicho elemento de tejido saludable durante el tratamiento entero.

50 La irradiación de tejido saludable también puede reducirse colimando estrechamente el haz de radiación a la sección transversal general del tumor tomada perpendicular al eje del haz de radiación. Existen numerosos sistemas para producir dicha colimación circunferencial, algunos de los cuales utilizan múltiples obturadores de deslizamiento que, por segmentos, pueden generar una máscara radio-opaca de contorno arbitrario.

55 Para la administración de radiación por haz externo, la cantidad puede ser al menos aproximadamente fracciones de 1 Gray (Gy) al menos una vez en días alternos hasta un volumen de tratamiento. La radiación se puede administrar en al menos aproximadamente fracciones de 2 Gray (Gy) al menos una vez al día hasta un volumen de tratamiento. Como alternativa, la radiación se puede administrar en al menos aproximadamente fracciones de 2 Gray (Gy) al menos una vez al día hasta un volumen de tratamiento durante cinco días consecutivos por semana. En otra

alternativa, la radiación se puede administrar en fracciones de 10 Gy en días alternos, tres veces por semana hasta un volumen de tratamiento. En otra alternativa, un total de al menos aproximadamente 20 Gy se puede administrar a un paciente que lo necesita. En otra alternativa, se puede administrar al menos aproximadamente 30 Gy a un paciente que lo necesita. En otra alternativa, se puede administrar al menos aproximadamente 40 Gy a un paciente que lo necesita.

Típicamente, el paciente recibe terapia por haz externo cuatro o cinco veces a la semana. Un ciclo entero de tratamiento a menudo dura de una a siete semanas, dependiendo del tipo de cáncer y el objetivo del tratamiento. Por ejemplo, un paciente puede recibir una dosis de 2 Gy/día durante 30 días.

La radioterapia interna es radioterapia localizada, lo que significa que la fuente de radiación se coloca en el sitio del tumor o área afectada. La radioterapia interna puede administrarse colocando una fuente de radiación dentro o cerca del área que requiere tratamiento. La radioterapia interna también se denomina braquiterapia. La braquiterapia incluye un tratamiento intercavitario y tratamiento intersticial. En el tratamiento intracavitario, los recipientes que contienen fuentes radioactivas son colocados en o cerca del tumor. Las fuentes son colocadas en las cavidades del cuerpo. En el tratamiento intersticial, las fuentes radioactivas solas son colocadas en el tumor. Estas fuentes radioactivas pueden permanecer en el paciente de manera permanente. Típicamente, las fuentes radioactivas se eliminan del paciente luego de varios días. Las fuentes radioactivas se encuentran en recipientes.

Hay varios métodos para la administración de un agente radiofarmacéutico. Por ejemplo, el agente radiofarmacéutico puede administrarse por administración dirigida o por administración sistémica de conjugados radioactivos dirigidos, tales como un anticuerpo radiomarcado, un péptido radiomarcado y un sistema de administración de liposomas. En una alternativa particular de administración dirigida, el agente farmacéutico radiomarcado puede ser un anticuerpo radiomarcado. Ver, por ejemplo, Ballangrud A. M., *et al. Cancer Res.*, 2001; 61:2008-2014 y Goldenber, D.M. *J. Nucl. Med.*, 2002; 43(5):693-713.

En otra alternativa de administración dirigida, el agente radiofarmacéutico puede administrarse en la forma de sistemas de administración de liposomas, tal como vesículas unilaminares pequeñas, vesículas unilaminares y vesículas multilaminares grandes. Pueden formarse liposomas a partir de una diversidad de fosfolípidos, tales como colesterol, estearilamina o fosfatidilcolinas. Ver, por ejemplo, Emfietzoglou D, Kostarelou K, Sgouros G. An analytical dosimetry study for the use of radionuclide-liposome conjugates in internal radiotherapy. *J Nucl Med* 2001; 42:499-504.

En otra alternativa más de administración dirigida, el agente farmacéutico radiomarcado puede ser un péptido radiomarcado. Ver, por ejemplo, Weiner RE, Thakur ML. Radiolabeled peptides in the diagnosis and therapy of oncological diseases. *Appl Radiat Isot* 2002 Nov; 57(5):749-63.

Además de la administración dirigida, la braquiterapia puede utilizarse para administrar el agente radiofarmacéutico al sitio objetivo. La braquiterapia es una técnica que coloca las fuentes de radiación tan cerca como sea posible al sitio del tumor. A menudo la fuente se inserta directamente en el tumor. Las fuentes radioactivas pueden estar en la forma de cables, semillas o bastoncillos. En general, se utiliza cesio, iridio o yodo.

La radioterapia sistémica es otro tipo de radioterapia e implica el uso de sustancias radioactivas en la sangre. La radioterapia sistémica es una forma de terapia dirigida. En la radioterapia sistémica, un paciente ingiere o recibe típicamente una inyección de una sustancia radioactiva, tal como yodo radioactivo o una sustancia radioactiva unida a un anticuerpo monoclonal.

Un "agente radiofarmacéutico", tal como se define en la presente, se refiere a un agente farmacéutico que contiene al menos un radioisótopo que emite radiación. Los agentes radiofarmacéuticos se utilizan de manera rutinaria en medicina nuclear para el diagnóstico y/o terapia de varias enfermedades. El agente farmacéutico radiomarcado, por ejemplo, un anticuerpo radiomarcado, contiene un radioisótopo (RI) que sirve como la fuente de radiación. Como se contempla en la presente, el término "radioisótopo" incluye radioisótopos metálicos y no metálicos. El radioisótopo se elige en base a la aplicación médica de los agentes farmacéuticos radiomarcados. Cuando el radioisótopo es un radioisótopo metálico, se emplea típicamente un quelante para unir el radioisótopo metálico al resto de la molécula. Cuando el radioisótopo es un radioisótopo no metálico, el radioisótopo no metálico está típicamente unido directamente o a través de un enlazante, al resto de la molécula.

Tal como se usa en la presente, un "radioisótopo metálico" es cualquier radioisótopo metálico útil en un procedimiento terapéutico o diagnóstico *in vivo* o *in vitro*. Radioisótopos metálicos adecuados incluyen, a modo no taxativo: Actinio-225, Antimonio-124, Antimonio-125, Arsénico-74, Bario-103, Bario-140, Berilio-7, Bismuto-206, Bismuto-207, Bismuto-212, Bismuto-213, Cadmio-109, Cadmio-115m, Calcio-45, Cerio-139, Cerio-141, Cerio-144, Cesio-137, Cromo-51, Cobalto-55, Cobalto-56, Cobalto-57, Cobalto-58, Cobalto-60, Cobalto-64, Cobre-60, Cobre-62, Cobre-64, Cobre-67, Erbio-169, Europio-152, Galio-64, Galio-67, Galio-68, Gadolinio-153, Gadolinio-157 Oro-195, Oro-199, Hafnio-175, Hafnio-175-181, Holmio-166, Indio-110, Indio-111, Iridio-192, Hierro 55, Hierro-59, Kriptón-85, Plomo-203, Plomo-210, Lutecio-177, Manganeso-54, Mercurio-197, Mercurio-203, Molibdeno-99, Neodimio-147, Neptunio-237, Níquel-63, Niobio-95, Osmio-185+191, Paladio-103, Paladio-109, Platino-195m,

Praseodimio-143, Prometio-147, Prometio-149, Protactinio-233, Radio-226, Renio-186, Renio-188, Rubidio-86, Rutenio-97, Rutenio-103, Rutenio-105, Rutenio-106, Samario-153, Escandio-44, Escandio-46, Escandio-47, Selenio-75, Plata-110m, Plata-111, Sodio-22, Estroncio-85, Estroncio-89, Estroncio-90, Azufre-35, Tantalio-182, Tecnecio-99m, Telurio-125, Telurio-132, Talio-204, Torio-228, Torio-232, Talio-170, Estaño-113, Estaño-114, Estaño-117m, Titanio-44, Tungsteno-185, Vanadio-48, Vanadio-49, Iterbio-169, Itrio-86, Itrio-88, Itrio-90, Itrio-91, Zinc-65, Zirconio-89 y Zirconio-95.

Tal como se usa en la presente, un "radioisótopo no metálico" es cualquier radioisótopo no metálico adecuado útil en un procedimiento terapéutico o de diagnóstico *in vivo* o *in vitro*. Radioisótopos no metálicos adecuados incluyen, a modo no taxativo: Yodo-131, Yodo-125, Yodo-123, Fósforo-32, Astatina-211, Flúor-18, Carbono-11, Oxígeno-15, Bromo-76 y Nitrógeno-13.

Identificar el isótopo más apropiado para la radioterapia requiere tomar en cuenta varios factores. Éstos incluyen la captación y retención del tumor, la eliminación de la sangre, la tasa de administración de radiación, la semivida y la actividad específica del radioisótopo y la viabilidad de producción a gran escala del radioisótopo en forma económica. El punto clave para un producto radiofarmacéutico terapéutico es proporcionar la cantidad necesaria de dosis de radiación a las células tumorales y alcanzar un efecto citotóxico o tumoricida sin provocar efectos secundarios incontrolables.

Se prefiere que la semivida física del radioisótopo terapéutico sea similar a la semivida biológica del producto radiofarmacéutico en el sitio del tumor. Por ejemplo, si la semivida del radioisótopo es demasiado corta, gran parte de la degradación habrá ocurrido antes de que el producto radiofarmacéutico haya alcanzado la relación objetivo/fondo máxima. Por otro lado, una semivida demasiado larga podría provocar una dosis de radiación innecesaria a los tejidos normales. Idealmente, el radioisótopo debería tener una semivida lo suficientemente larga como para lograr una tasa de dosis mínima e irradiar todas las células durante la mayor parte de las fases sensibles a la radiación del ciclo celular. Además, la semivida de un radioisótopo tiene que ser lo suficientemente larga como para permitir un tiempo adecuado para su fabricación, comercialización y transporte.

Otras consideraciones prácticas para seleccionar un radioisótopo para una aplicación dada en terapia tumoral son la disponibilidad y la calidad. La pureza debe ser suficiente y reproducible, dado que cantidades traza de impurezas pueden afectar el radiomarcado y la pureza radioquímica del producto radiofarmacéutico.

Los sitios receptores objetivo en tumores son típicamente limitados en número. Por lo tanto, se prefiere que el radioisótopo tenga una actividad específica alta. La actividad específica depende principalmente del método de producción. Los contaminantes de metal vestigiales deben minimizarse, ya que a menudo compiten con el radioisótopo por el quelante y sus complejos metálicos compiten por el receptor que se une con el agente quelado radiomarcado.

[00268] El tipo de radiación que es adecuado para su uso en métodos terapéuticos puede variar. Por ejemplo, la radiación puede ser de naturaleza electromagnética o particulada. La radiación electromagnética que puede ser útil incluye, a modo no taxativo, rayos X y rayos gamma. La radiación particulada que puede ser útil incluye, a modo no taxativo, haces de electrones (partículas beta), haces de protones, haces de neutrones, partículas alfa y piones negativos. La radiación puede administrarse usando aparatos y métodos de tratamiento radiológico convencionales y métodos intraoperatorios y estereotácticos. Pueden encontrarse más detalles sobre los tratamientos en Steven A. Leibel et al., *Textbook of Radiation Oncology* (1998) (publ. W. B. Saunders Company), en especial en los capítulos 13 y 14. La radiación también puede administrarse mediante otros métodos, tales como administración dirigida, por ejemplo, mediante "semillas" radiactivas, o mediante administración sistémica de conjugados radiactivos dirigidos. J. Padawer *et al.*, *Combined Treatment with Radioestradiol lucanthone in Mouse C3HBA Mammary Adenocarcinoma and with Estradiol lucanthone in an Estrogen Bioassay*, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 7:347-357 (1981). Pueden utilizarse también otros métodos de administración.

Para la terapia tumoral se han investigado emisores de partículas α y β . Las partículas alfa son agentes citotóxicos particularmente buenos porque disipan una gran cantidad de energía en diámetros de una o dos células. Los emisores de partículas β tienen un rango de penetración relativamente largo (2-12 mm en el tejido), dependiendo del nivel de energía. La penetración de largo rango es particularmente importante para sólidos tumores que tienen un flujo sanguíneo y/o una expresión del receptor heterogéneos. Los emisores de partículas β proporcionan una distribución de la dosis más homogénea, incluso si se distribuyen heterogéneamente dentro del tejido objetivo.

Las cantidades terapéuticamente eficaces de los compuestos y composiciones descritos en la presente se pueden administrar en combinación con una cantidad terapéuticamente eficaz de radioterapia para tratar el cáncer (por ejemplo, cáncer de pulmón, tal como cáncer de pulmón de células no pequeñas). La cantidad de radiación necesaria puede ser determinada por un experto en la técnica en base a dosis conocidas para un tipo de cáncer en particular. Ver, por ejemplo, *Cancer Medicine* 5.ª ed., Publicado por R.C. Bast et al., julio de 2000, BC Decker.

La divulgación anterior describe en general la presente invención. La misma puede comprenderse más cabalmente mediante referencia a los siguientes ejemplos específicos. Estos ejemplos se describen únicamente con fines

ilustrativos. Si bien se han empleado en la presente términos específicos, dichos términos deben interpretarse en un sentido descriptivo.

EJEMPLIFICACIÓN

5

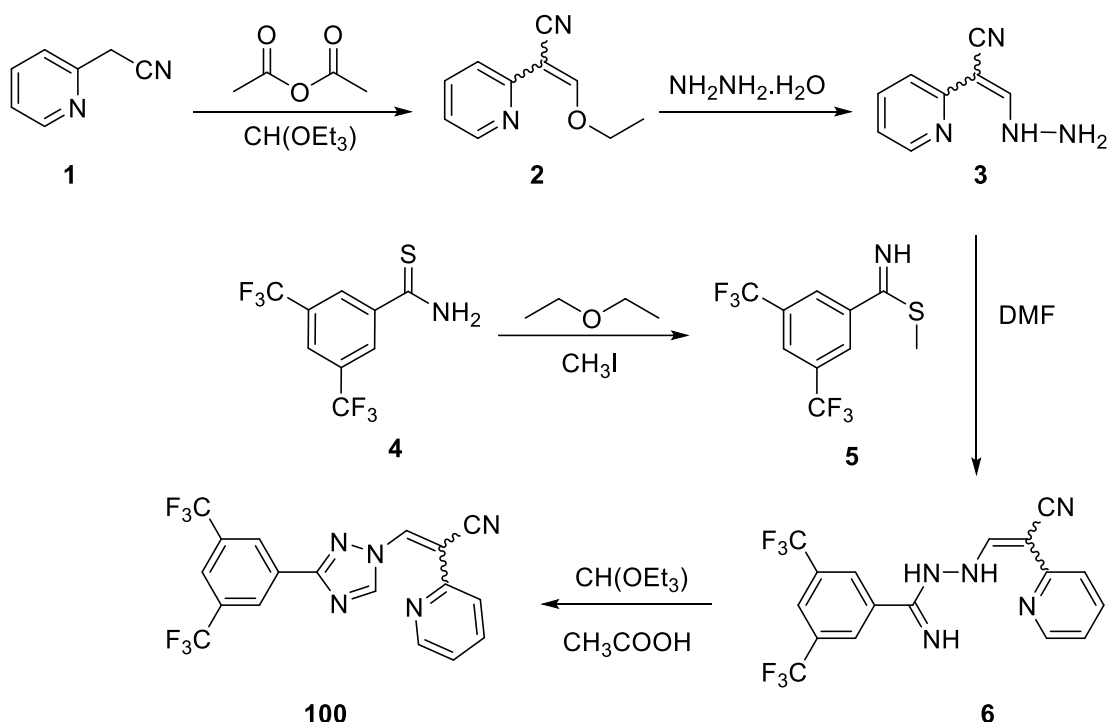
Abreviaturas

	ac.	Acuoso
	DMF	N,N-Dimetilformamida
	DMSO	Dimetilsulfóxido
10	eq.	equivalente(s)
	Et	Etilo
	EtOAc	Acetato de etilo
	g	gramo
	h	hora(s)
15	HPLC	Cromatografía de líquidos de alto rendimiento
	LCMS	Cromatografía de líquidos y espectrometría de masas
	Me	metilo
	mg	miligramo(s)
	min	minuto
20	ml	mililitros
	NMM	N-metilmorfolina
	RMN	Resonancia magnética nuclear
	Ph	fenilo
	THF	Tetrahidrofurano
25	t_R	Tiempo de retención

A lo largo de la siguiente descripción de dichos procesos, debe comprenderse que, donde corresponda, se agregarán, y posteriormente se retirarán, grupos protectores adecuados a/de los distintos reactivos e intermediarios de una manera que será fácilmente comprensible por un experto en la técnica de la síntesis orgánica. Procedimientos convencionales para utilizar dichos grupos protectores, así como ejemplos de grupos protectores adecuados, se describen, por ejemplo, en "Protective Groups in Organic Synthesis", T.W. Green, P.G.M. Wuts, Wiley-Interscience, New York, (1999). Debe comprenderse también que la transformación de un grupo o sustituyente en otro grupo o sustituyente mediante manipulación química puede llevarse a cabo en cualquier producto intermedio o final en la ruta sintética hacia el producto final, en la que el tipo de transformación posible es limitado solamente por la incompatibilidad inherente de otras funcionalidades portadas por la molécula en esa etapa con las condiciones o reactivos empleados en la transformación. Dichas incompatibilidades inherentes, y las formas de sortearlas llevando a cabo transformaciones y etapas sintéticas apropiadas en un orden adecuado, serán comprendidas fácilmente por los expertos en la técnica de la síntesis orgánica. A continuación, se proporcionan ejemplos de transformaciones y se comprenderá que las transformaciones descritas no se limitan solamente a los grupos genéricos de sustituyentes para los cuales se ejemplifican las transformaciones. Referencias y descripciones de otras transformaciones adecuadas se proporcionan en "Comprehensive Organic Transformations – A Guide to Functional Group Preparations" R. C. Larock, VHC Publishers, Inc. (1989). Referencias y descripciones de otras reacciones adecuadas se describen en libros de texto de química orgánica, por ejemplo, "Advanced Organic Chemistry", March, 4ta ed. McGraw Hill (1992) u "Organic Synthesis", Smith, McGraw Hill, (1994). Las técnicas de purificación de intermediarios y productos finales incluyen, por ejemplo, cromatografía en fase directa e inversa en columna o placa rotatoria, recristalización, destilación y extracción líquido-líquido o sólido-líquido, que serán fácilmente comprendidas por un experto en la técnica. Las definiciones de sustituyentes y grupos son como en la fórmula I, excepto donde se definen de forma diferente. La expresión "temperatura ambiente" querrá decir, a menos que se especifique de otra forma, una temperatura entre 16 y 25 °C. El término "reflujo" querrá decir, a menos que se especifique de otra forma, en referencia a un disolvente empleado, una temperatura a o por encima del punto de ebullición del disolvente indicado.

Ejemplo 1. Procedimientos sintéticos

55 **Síntesis de 3-(3-(3,5- bis (trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-(piridin-2-il) acrilonitrilo (100) (Ejemplo de referencia):**



Síntesis de 3-etoxi-2-(piridin-2-il) acrilonitrilo (2):

5 Se agregaron 2-piridil acetonitrilo (1) (1,00 g, 8,46 mmol) y ortoformiato de trietilo (1,25 g, 8,46 mmol) a anhídrido acético (1,73 g, 16,93 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción resultante se calentó a 100 °C durante 3 h, se enfrió hasta alcanzar temperatura ambiente, se diluyó con agua (500 ml), y se extrajo con acetato de etilo (100 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar 800 mg de 3-etoxi-2-(piridin-2-il) acrilonitrilo bruto (2), que se utilizó sin purificación adicional en la siguiente etapa. Rendimiento (34 %), LCMS: *m/z* 175,20 [M+H]⁺, *t_R* = 1,52 min.

Síntesis de 3-hidrazinil-2-(piridin-2-il) acrilonitrilo (3):

15 Se agregaron 3-etoxi-2-(piridin-2-il) acrilonitrilo (2) (800 mg, 4,59 mmol) e hidrato de hidrazina (230 mg, 4,59 mmol) a agua (8 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 1 h, se enfrió hasta alcanzar temperatura ambiente, se diluyó con agua (500 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar 435 mg de 3-hidrazinil-2-(piridin-2-il) acrilonitrilo bruto (3), que se utilizó sin purificación adicional en la siguiente etapa. Rendimiento (42 %), LCMS: *m/z* 161,18 [M+H]⁺, *t_R* = 0,24 min.

Síntesis de metil 3,5- bis(trifluorometil)benzimidotioato (5):

25 Se agregaron 3,5-Bis (trifluorometil) benzotioamida (4) (15,0 g, 54,91 mmol) y yoduro de metilo (38,97 g, 274,53 mmol, 17,1 ml) a éter dietílico (120 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. El producto sólido se filtró y se secó para proporcionar metil 3,5-bis (trifluorometil) benzimidotioato (5). Rendimiento (8 g, 51 %), ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,51 (s, 1H), 8,44 (s, 2H), 2,72 (s, 3H).

Síntesis de metil-*N*-(2-ciano-2-(piridin-2-il)vinil)-3,5-bis(trifluorometil) benzimidohidrazida (6):

30 Se agregaron 3,5-bis (trifluorometil) benzimidotioato de metilo (5) (300 mg, 1,04 mmol) y 3-hidrazinil-2-(piridin-2-il) acrilonitrilo (3) (184 mg, 1,15 mmol) a dimetilformamida (1,5 ml) a temperatura ambiente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 h, la mezcla de reacción se diluyó con agua (500 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar 400 mg de *N*-(2-ciano-2-(piridin-2-il)vinil)-3,5-bis(trifluorometil) benzimidohidrazida bruta (6) que se utilizó sin purificación adicional en la siguiente etapa. Rendimiento (96 %).

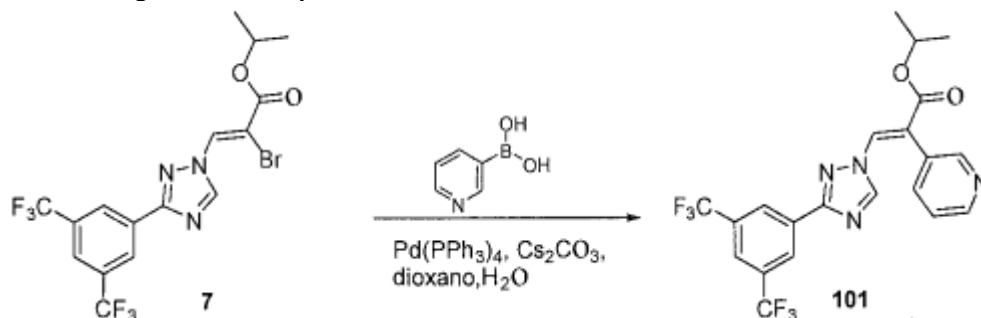
Síntesis de 3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-(piridin-2-il)acrilonitrilo (100):

40 Se agregó *N*-(2-ciano-2-(piridin-2-il)vinil)-3,5-bis (trifluorometil) benzimidohidrazida (6) (400 mg, 1,00 mmol) y ortoformiato de trietilo (148 mg, 1,00 mmol) a un ácido acético (2 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción

se calentó a 100 °C durante 30 min. Después de enfriar hasta alcanzar temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con agua (500 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se concentraron bajo presión reducida y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para proporcionar 3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-2-(piridin-2-il)acrilonitrilo (**100**). Rendimiento (100 mg, 24 %). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,11 (s, 1H), 9,05-9,01 (m, 3H), 8,68-8,67 (m, 1H), 8,47-8,45 (m, 2H), 8,05-8,00 (m, 1H), 7,36-7,33 (m, 1H). LCMS: *m/z* 410,29 [M+H]⁺, *t_R* = 2.71 min.

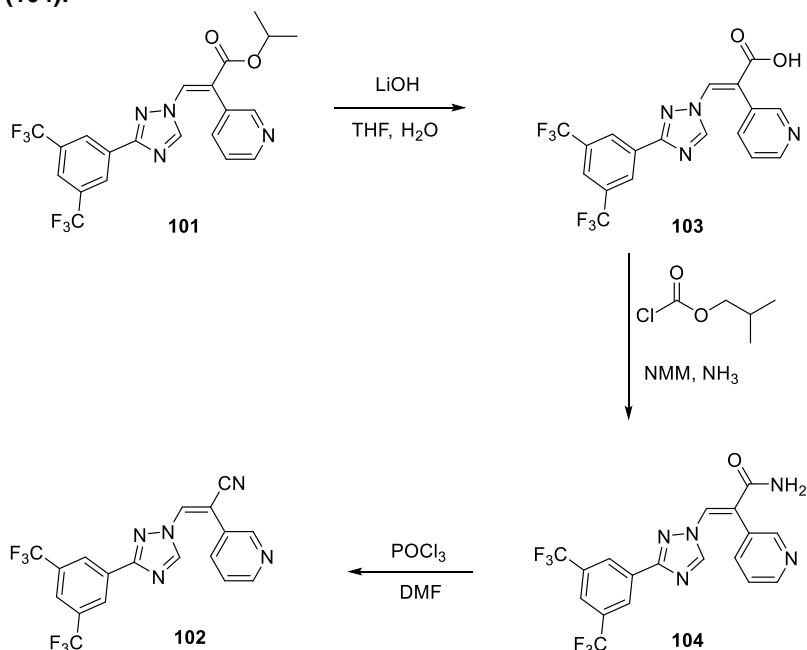
Síntesis de (*E*)-isopropil 3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-2-(piridin-3-il)acrilato (101**) (Ejemplo de referencia):**

Procedimiento general 1: Acoplamiento cruzado de Suzuki



(*Z*)-Isopropil 3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-2-bromoacrilato (**7**) (1,0 g, 2,0 mmol), ácido piridina 3-borónico (0,39 g, 3,20 mmol) y una solución de carbonato de cesio (1,38 g, 4,0 mmol) en agua (5 ml) se agregaron a dioxano (20 ml) a temperatura ambiente, se desgasificó y se purgó con N₂. Se agregó tetraquis(trifenilfosfina) paladio (0) (0,23 g, 0,2 mmol) a la mezcla de reacción y la mezcla resultante se desgasificó, y se purgó con N₂. La mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (150 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron bajo presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice utilizando (10 % EtOAc en hexano) para proporcionar (*E*)-isopropil 3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-2-(piridin-3-il)acrilato (**101**). Rendimiento (0,399 g, 40 %), ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,16 (s, 1H), 8,58 (s, 2H), 8,48 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,06 (s, 2H), 7,74 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,48-7,45 (m, 1H), 5,12-5,06 (m, 1H), 1,28-1,26 (m, 6H). LCMS: *m/z* 471,37 [M+H]⁺, *t_R* = 2,73 min.

Síntesis de (*E*)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-2-(piridin-3-il)acrilonitrilo (102**; Ejemplo de referencia), ácido (*E*)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-2-(piridin-3-il)acrilico (**103**; Ejemplo de referencia) y (*E*)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-2-(piridin-3-il)acrilamida (**104**):**



Síntesis de ácido (*E*)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-2-(piridin-3-il)acrilico (103**; Ejemplo de referencia).**

Procedimiento general 2: hidrólisis de éster

Se disolvió isopropil (*E*)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-2-(piridin-3-il) acrilato (**101**) (1,1 g, 2,3 mmol) en una solución de THF: H₂O (1:1) (11 ml) y LiOH.H₂O (0,29 g, 7,0 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla de reacción se transfirió y se colocó en agua helada y se neutralizó utilizando solución de HCl 3 M (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. La capa orgánica se concentró bajo presión reducida y el producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (6 % MeOH en CH₂Cl₂) para proporcionar ácido (*E*)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-2-(piridin-3-il)acrílico (**103**). Rendimiento (0,42 g, 42 %), ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,33 (s, 1H), 9,12 (s, 1H), 8,59-8,56 (m, 2H), 8,46 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,07 (s, 2H), 7,74-7,70 (m, 1H), 7,47-7,43 (m, 1H). LCMS: *m/z* 429,29 [M+H]⁺, *t_R* = 2,17 min.

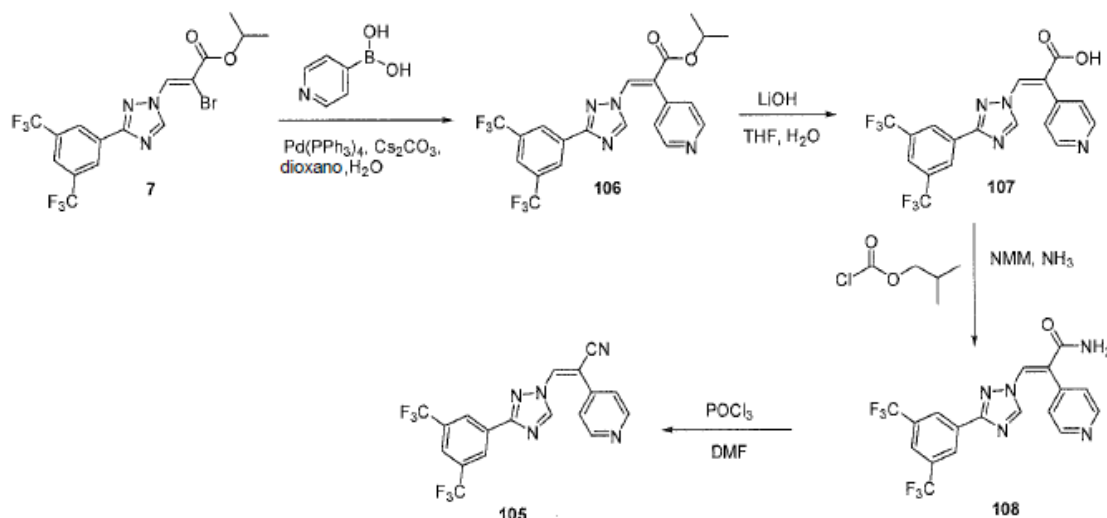
Síntesis de (*E*)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-2-(piridin-3-il)acrilamida (104**).****15 Procedimiento general 3: Conversión de ácido carboxílico a amida primaria**

Se disolvió ácido (*E*)-3-(3-(3,5-Bis(trifluorometil)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-2-(piridin-3-il) acrílico (**103**) (1 g, 2,3 mmol) en THF (10 ml) y se enfrió hasta alcanzar 0 °C. A la solución se agregó cloroformiato de isobutilo (0,49 g, 3,64 mmol), *N*-metil morfolina (0,33 g, 3,26 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla de reacción se filtró y se purgó gas amoníaco a través del filtrado durante 15 min a 0 °C. La mezcla de reacción se transfirió y se colocó en agua helada y el compuesto se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. La capa orgánica se concentró bajo presión reducida y el producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para proporcionar 0,370 g de (*E*)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-2-(piridin-3-il) acrilamida (**104**). Rendimiento (0,370 g, 37 %), ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,99 (s, 1H), 8,61-8,59 (m, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,09 (s, 2H), 7,71-7,69 (m, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,48-7,45 (m, 1H), 7,23 (s, 1H). LCMS: *m/z* 428,30 [M+H]⁺, *t_R* = 2,31 min.

30 Síntesis de (*E*)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-2-(piridin-3-il)acrilonitrilo (102**; Ejemplo de referencia).****Procedimiento general 4: Conversión de amida primaria a nitrilo**

(*E*)-3-(3-(3,5-Bis(trifluorometil)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-2-(piridin-3-il)acrilamida (**104**) (260 mg, 0,60 mmol) se disolvió en dimetilformamida (5 ml) y se enfrió hasta alcanzar 0 °C a lo que se agregó oxiclورو de fósforo (110 mg, 1,21 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 h, se transfirió y se colocó en agua helada y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se concentraron bajo presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para proporcionar (*E*)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-2-(piridin-3-il)acrilonitrilo (**102**). Rendimiento (0,08 g, 32 %), ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,04 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,68-8,67 (m, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,13 (s, 2H), 8,00-7,97 (m, 1H), 7,55-7,52 (m, 1H). LCMS: *m/z* 410,0 [M+H]⁺, *t_R* = 2,37 min.

45 Síntesis de (*E*)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-2-(piridin-4-il)acrilonitrilo (105**; Ejemplo de referencia), isopropil (*E*)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-2-(piridin-4-il)acrilato (**106**; Ejemplo de referencia), ácido (*E*)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-2-(piridin-4-il)acrílico (**107**; Ejemplo de referencia), y (*E*)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-2-(piridin-4-il)acrilamida (**108**):**



Síntesis de isopropil (*E*)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-2-(piridin-4-il)acrilato (106**; Ejemplo de referencia):**

5 Isopropil (*E*)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-2-(piridin-4-il)acrilato (**106**) se sintetizó utilizando el procedimiento general 1, Rendimiento (9 %), ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,13 (s, 1H), 8,63-8,61 (m, 2H), 8,54 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,06 (s, 2H), 7,34-7,32 (m, 2H), 5,10-5,06 (m, 1H), 1,27-1,25 (m, 6H). LCMS: m/z 471,5 $[\text{M}+\text{H}]^+$, $t_R = 2,73$ min.

10 **Síntesis de ácido (*E*)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-2-(piridin-4-il)acrílico (**107**; Ejemplo de referencia):**

15 Ácido (*E*)-3-(3-(3,5-Bis(trifluorometil)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-2-(piridin-4-il)acrílico (**107**) se sintetizó utilizando el procedimiento general 2, Rendimiento (52 %), ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13,38 (s, 1H), 9,12-9,08 (m, 1H), 8,63-8,53 (m, 3H), 8,25-8,22 (m, 1H), 8,10-8,06 (m, 2H), 7,35-7,31 (m, 2H). LCMS: m/z 429,11 $[\text{M}+\text{H}]^+$, $t_R = 2,01$ min.

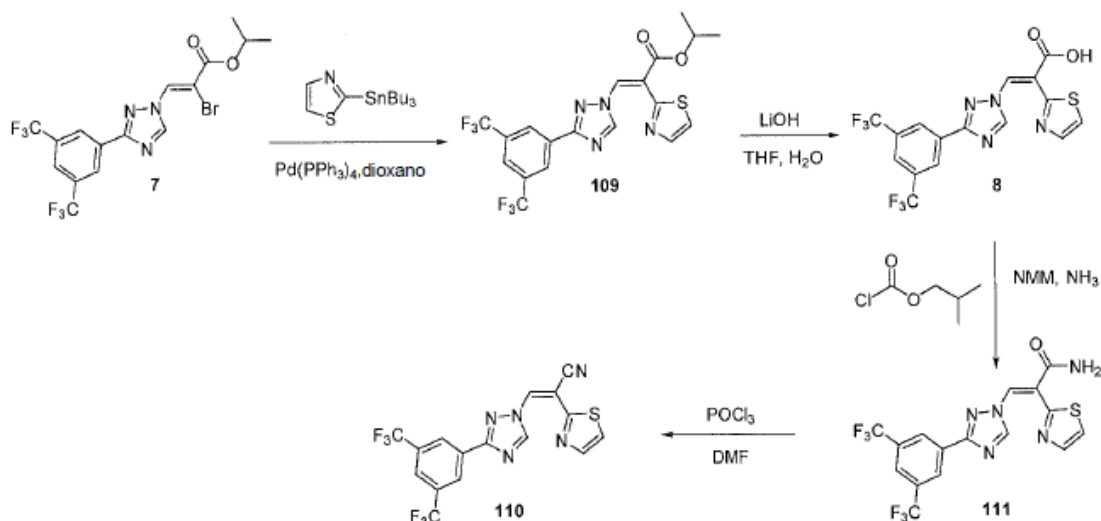
Síntesis de (*E*)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-2-(piridin-4-il)acrilamida (108**).**

20 (*E*)-3-(3-(3,5-Bis(trifluorometil)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-2-(piridin-4-il)acrilamida (**108**) se sintetizó utilizando el procedimiento general 3, Rendimiento (33 %), ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,95 (s, 1H), 8,66-8,62 (m, 2H), 8,24-8,23 (m, 2H), 8,09 (s, 2H), 7,63 (s, 1H), 7,31-7,29 (m, 2H), 7,18 (s, 1H). LCMS: m/z 428,16 $[\text{M}+\text{H}]^+$, $t_R = 2,10$ min.

Síntesis de (*E*)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-2-(piridin-4-il)acrilonitrilo (105**; Ejemplo de referencia):**

25 (*E*)-3-(3-(3,5-Bis(trifluorometil)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-2-(piridin-4-il)acrilonitrilo (**105**) se sintetizó utilizando el procedimiento general 4, Rendimiento (58 %), ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,16 (s, 1H), 9,04 (s, 1H), 8,77-8,75 (m, 2H), 8,61 (s, 2H), 8,38 (s, 1H), 7,72-7,70 (m, 2H). LCMS: m/z 410,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$, $t_R = 2,64$ min.

30 **Síntesis de isopropil (*Z*)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-2-(tiazol-2-il)acrilato (**109**; Ejemplo de referencia), (*Z*)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-2-(tiazol-2-il)acrilonitrilo (**110**; Ejemplo de referencia) y (*Z*)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-2-(tiazol-2-il)acrilamida (**111**):**



Síntesis de isopropil (Z)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-(tiazol-2-il)acrilato (109; Ejemplo de referencia):

5 Isopropil (Z)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-(tiazol-2-il)acrilato (**109**) se sintetizó utilizando el procedimiento general 5, que se describe en detalle para la síntesis de (E)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-N,N-dimetil-2-(piridin-4-il)acrilamida (**113**). Rendimiento (54 %). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,27 (s, 1H), 9,12 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,22 (s, 2H), 7,88 (s, 1H), 5,13-5,01 (m, 1H), 1,25 (d, *J* = 6 Hz, 6H). LCMS: *m/z* 477,18 [M+H]⁺, *t_R* = 2,94 min.

10

Síntesis de ácido (Z)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-(tiazol-2-il)acrílico (8):

Ácido (Z)-3-(3-(3,5-Bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-(tiazol-2-il)acrílico (**8**) se sintetizó utilizando el procedimiento general 2 y el producto bruto se utilizó en la siguiente etapa sin purificación.

15

Síntesis de (Z)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-(tiazol-2-il)acrilamida (111):

(Z)-3-(3-(3,5-Bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-(tiazol-2-il)acrilamida (**111**) se sintetizó utilizando el procedimiento general 3, Rendimiento (55 %). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,26 (s, 1H), 9,97 (s, 1H), 8,26-8,22 (m, 4H), 7,87 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,50 (s, 1H). LCMS: *m/z* 434,21 [M+H]⁺, *t_R* = 2,28 min.

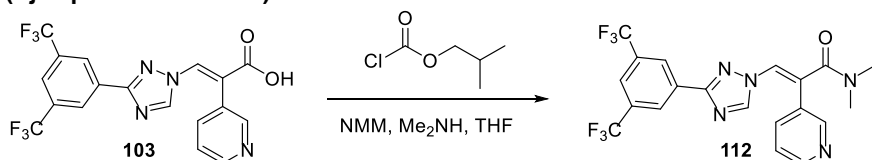
20

Síntesis de (Z)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-(tiazol-2-il)acrilonitrilo (110; Ejemplo de referencia):

25 (Z)-3-(3-(3,5-Bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-(tiazol-2-il) acrilonitrilo (**110**) se sintetizó utilizando el procedimiento general 4, Rendimiento (30 %). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,36 (s, 1H), 9,36 (s, 1H), 9,09 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,42 (s, 2H), 8,35 (s, 1H), 8,30 (s, 1H). LCMS: *m/z* 416,01 [M+H]⁺, *t_R* = 2,69 min.

Síntesis de (E)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-N,N-dimetil-2-(piridin-3-il)acrilamida (112) (Ejemplo de referencia):

30



Se disolvió ácido (E)-3-(3-(3,5-Bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-(piridin-3-il)acrílico (**103**) (0,15 g, 0,35 mmol) en THF (5 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se enfrió hasta alcanzar 0 °C y cloroformiato de isobutilo (0,067 ml, 0,525 mmol) se agregó por goteo. Luego se agregó 4-metil morfolina (0,04 ml, 0,52 mmol). La mezcla de reacción se dejó entibiar hasta alcanzar temperatura ambiente y se agitó durante 30 min. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se enfrió hasta alcanzar 0 °C. Se agregó por goteo dimetilamina (2 N en THF, 2 ml) a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 15 min, se entibió hasta alcanzar temperatura ambiente, se transfirió y se colocó en agua helada, y se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar el producto bruto, que se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-5 % MeOH:CH₂Cl₂) para obtener (E)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-N,N-dimetil-2-(piridin-3-il)acrilamida (**112**). (Rendimiento: 0,040 g, 25 %). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,82 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,23 (s, 1H),

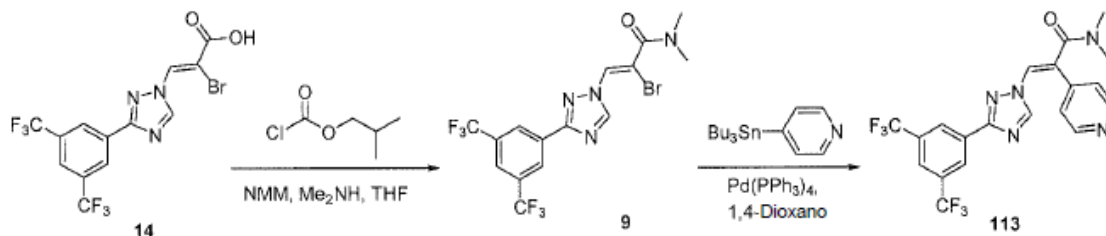
35

40

8,21 (s, 2H), 7,80 (d, $J = 11,6$ Hz, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,45-7,42 (m, 1H), 2,97 (s, 3H), 2,88 (s, 3H). LCMS: m/z 456,61 $[M+H]^+$, $t_R = 2,30$ min.

Síntesis de (E)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-N,N-dimetil-2-(piridin-4-il)acrilamida (113)
(Ejemplo de referencia):

5



Síntesis de (Z)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-bromo-N,N-dimetilacrilamida (9):

10 Se disolvió ácido (Z)-3-(3-(3,5-Bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-bromoacrilico (7) (0,5 g, 1,16 mmol) en THF (10 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se enfrió hasta alcanzar 0 °C y se agregó por goteo cloroformiato de isobutilo (0,22 ml, 1,74 mmol). Luego se agregó N-metil morfolina (0,19 ml, 1,74 mmol) a la mezcla de reacción y se agitó durante 5 min. La mezcla de reacción se dejó entibiar hasta alcanzar temperatura ambiente, se agitó durante 30 min y se filtró. El filtrado se enfrió hasta alcanzar 0 °C y se agregó por goteo dimetilamina (2 N en THF, 2 ml) y se agitó durante 15 min. La mezcla de reacción se dejó entibiar hasta alcanzar temperatura ambiente, se transfirió y se colocó en agua helada y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar el producto bruto, que se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-5 % MeOH: CH₂Cl₂) para obtener (Z)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-bromo-N,N-dimetil acrilamida (9).
15 (Rendimiento: 0,2 g, 37 %). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,41 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,57 (s, 2H), 8,32 (s, 1H), 2,97 (s, 3H), 2,88 (s, 3H). LCMS: m/z 457,17 $[M+H]^+$, $t_R = 2,55$ min.

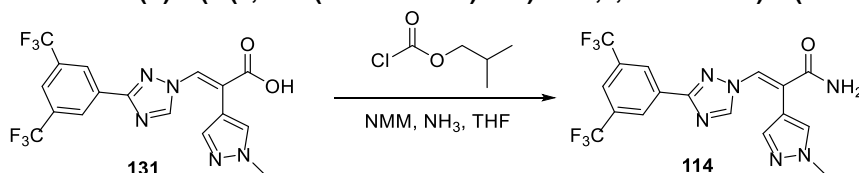
Síntesis de (E)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-N,N-dimetil-2-(piridin-4-il)acrilamida (113):

25

Procedimiento general 5: Acoplamiento de Stille

Se disolvió (Z)-3-(3-(3,5-Bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-bromo-N,N-dimetilacrilamida (9) (0,2 g, 0,437 mmol) en 1,4-dioxano seco (10 ml) a temperatura ambiente y se desgasificó utilizando N₂ durante 30 min. Se agregaron 4-(tributilestanil)piridina (0,19 g, 0,524 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina) paladio (0) (0,05 g, 0,0437 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 2 h y luego se enfrió hasta alcanzar temperatura ambiente. La mezcla de reacción se transfirió y se colocó en agua helada y se extrajo con acetato de etilo (3 x 25 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar el compuesto bruto que se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice utilizando (0-5 % MeOH:CH₂Cl₂) para obtener (E)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-N,N-dimetil-2-(piridin-4-il)acrilamida (113). (Rendimiento: 0,05 g, 25 %). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,02 (s, 1H), 8,67 (d, $J = 5,6$ Hz, 2H), 8,52 (s, 2H), 8,33 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,49 (d, $J = 6$ Hz, 2H), 3,10 (s, 3H), 2,85 (s, 3H). LCMS: m/z 456,31 $[M+H]^+$, $t_R = 2,20$ min.

Síntesis de (E)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)acrilamida (114):

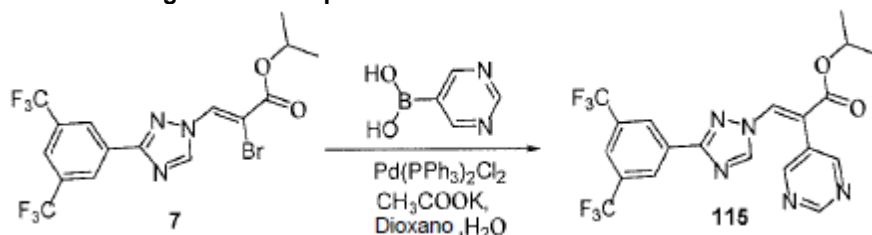


(E)-3-(3-(3,5-Bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il) acrilamida (114) se sintetizó utilizando el procedimiento general 3, (Rendimiento: 0,01 g, 33 %). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,79 (s, 1H), 8,45 (s, 2H), 8,28 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 3,84 (s, 3H). LCMS: m/z 431,21 $[M+H]^+$, $t_R = 2,22$ min.

45

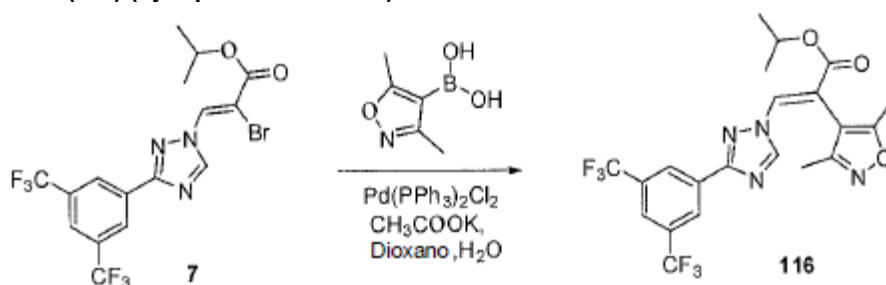
Síntesis de isopropil (E)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-(pirimidin-5-il)acrilato (115)
(Ejemplo de referencia):

50

Procedimiento general 6: acoplamiento de Suzuki – Método 2

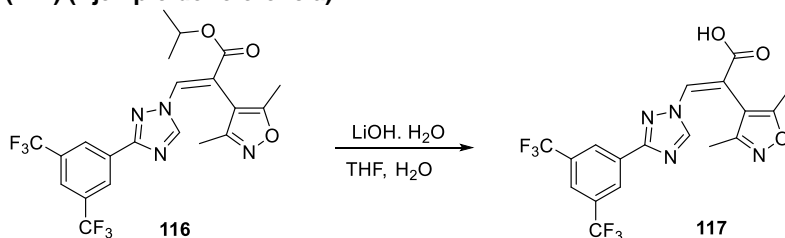
5 Isopropil-(*E*)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-2-bromoacrilato (**7**) (0,7 g, 1,48 mmol), ácido pirimidina 5-borónico (0,22 g, 1,77 mmol) y una solución de acetato de potasio (0,43 g, 4,4 mmol) en agua (3,0 ml) se agregaron en dioxano (15 ml) a temperatura ambiente, se desgasificó y se purgó con N₂. Se agregó dicloruro de Bis(trifenilfosfina) paladio (II) (0,1 g, 0,14 mmol) y la mezcla de reacción se desgasificó, y se purgó con N₂. La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 12 h, se diluyó con agua (150 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron bajo presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (30 % EtOAc en hexano) para proporcionar isopropil-(*E*)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-2-(pirimidin-5-il)acrilato (**115**) (Rendimiento: 0,2 g, 20 %). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,26 (s, 1H), 9,20 (s, 1H), 8,79 (s, 2H), 8,68 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,07 (s, 2H), 5,13-5,07 (m, 1H), 1,27 (d, *J* = 6 Hz, 6H). LCMS: *m/z* 472,22 [M+H]⁺, *t_R* = 2,73 min.

15 **Síntesis de isopropil (*E*)-3-(3-(3,5-bis (trifluorometil)fenil)-1*H*-1, 2, 4-triazol-1-il)-2-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)acrilato (**116**) (Ejemplo de referencia):**



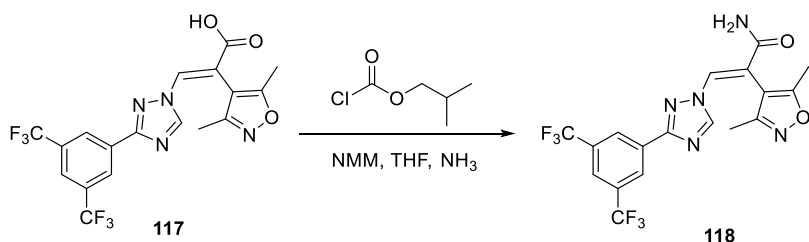
20 Isopropil (*E*)-3-(3-(3,5-bis (trifluorometil)fenil)-1*H*-1, 2, 4-triazol-1-il)-2-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)acrilato (**116**) se sintetizó utilizando el procedimiento general 6. (Rendimiento: 0,2 g, 20 %). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,21 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,29 (s, 3H), 5,10-5,07 (m, 1H), 2,16 (s, 3H), 1,98 (s, 3H), 1,27 (d, *J* = 6 Hz, 6H). LCMS: *m/z* 489,22 [M+H]⁺, *t_R* = 2,95 min.

25 **Síntesis de ácido (*E*)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-2-(3,5-dimetil isoxazol-4-il)acrílico (**117**) (Ejemplo de referencia):**



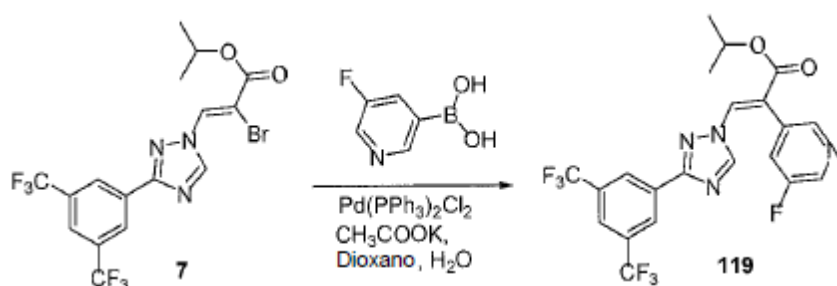
30 Se sintetizó ácido (*E*)-3-(3-(3,5-Bis (trifluorometil)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-2-(3,5-dimetil isoxazol-4-il)acrílico (**117**) utilizando el procedimiento general 2. (Rendimiento: 0,1 g, 50 %). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,37 (s, 1H), 9,17 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,29 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 1,98 (s, 3H). LCMS: *m/z* 447,23 [M+H]⁺, *t_R* = 2,46 min.

Síntesis de (*E*)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-2-(3,5-dimetil isoxazol-4-il)acrilamida (118**):**



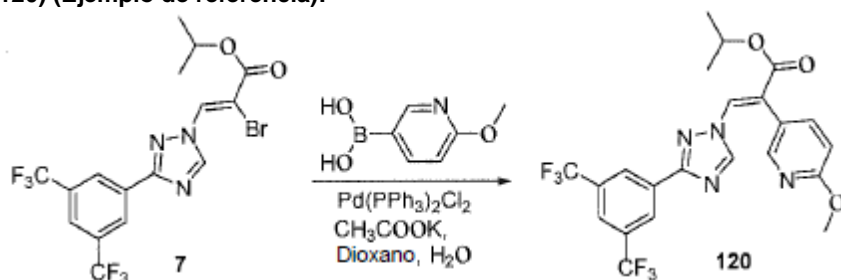
5 (*E*)-3-(3-(3,5-Bis (trifluorometil)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-2-(3,5-dimetil isoxazol-4-il)acrilamida (**118**) se sintetizó utilizando el procedimiento general 3. (Rendimiento: 0,015 g, 15 %). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,09 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,30 (s, 2H), 8,27 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,37 (s, 1H) 2,33 (s, 3H), 2,17 (s, 3H). LCMS: *m/z* 490,27 [M+45]⁺, *t_R* = 2,37 min.

Síntesis de isopropil (*E*)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-2-(5-fluoropiridin-3-il)acrilato (119**) (Ejemplo de referencia):**



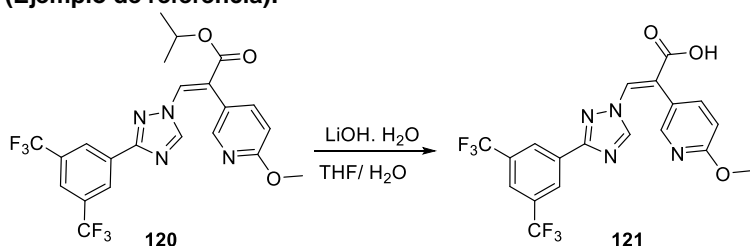
10 Isopropil (*E*)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-2-(5-fluoropiridin-3-il)acrilato (**119**) se sintetizó utilizando el procedimiento general 6. (Rendimiento: 0,2 g, 19 %). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,21 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,07 (s, 2H), 7,83-7,80 (m, 1H) 5,10-5,07 (m, 1H), 1,27 (d, *J* = 6 Hz, 6H). LCMS: *m/z* 489,32 [M+H]⁺, *t_R* = 2,91 min.

Síntesis de isopropil (*E*)-3-(3-(3,5-bis (trifluorometil)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-2-(6-metoxipiridin-3-il) acrilato (120**) (Ejemplo de referencia):**



20 Isopropil (*E*)-3-(3-(3,5-bis (trifluorometil)fenil)-1*H*-1, 2, 4-triazol-1-il)-2-(6-metoxipiridin-3-il) acrilato (**120**) se sintetizó utilizando el procedimiento general 6, (Rendimiento: 0,14 g, 20 %). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,12 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,14 (s, 2H), 8,07 (s, 1H), 7,62 (dd, *J*₁, *J*₂ = 2,4 Hz, 1H), 6,87 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 5,09-5,06 (m, 1H). 3,89 (s, 3H), 1,27 (d, *J* = 6 Hz, 6H). LCMS: *m/z* 501,33 [M+H]⁺, *t_R* = 3,06 min.

Síntesis de ácido (*E*)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-2-(6-metoxipiridin-3-il) acrílico (121**) (Ejemplo de referencia):**

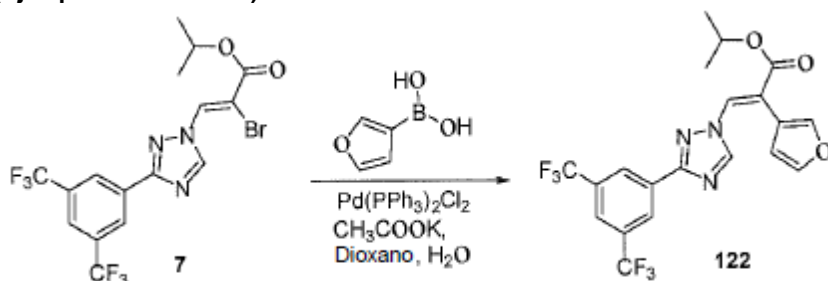


30 Se sintetizó ácido (*E*)-3-(3-(3,5-Bis (trifluorometil)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-2-(6-metoxipiridin-3-il)acrílico (**121**) utilizando el procedimiento general 2. (Rendimiento: 0,1 g, 71 %). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,25 (s, 1H),

9,09 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,14 (s, 2H), 8,06 (s, 1H), 7,60 (dd, $J_1, J_2 = 2,4$ Hz, 1H), 6,86 (dd, $J_1, J_2 = 0,8$ Hz, 1H), 3,89 (s, 3H). LCMS: m/z 459,21 $[M+H]^+$, $t_R = 2,53$ min.

Síntesis de isopropil (*E*)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-2-(furan-3-il) acrilato (122**) (Ejemplo de referencia):**

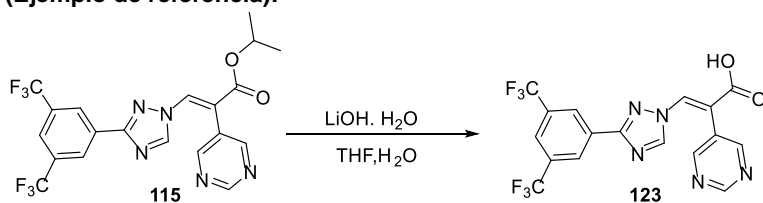
5



Isopropil (*E*)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-2-(furan-3-il)acrilato (**122**) se sintetizó utilizando el procedimiento general 6. (Rendimiento: 0,2 g, 21 %). 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,93 (s, 1H), 8,42 (s, 2H), 8,26 (d, $J = 10$ Hz, 2H), 7,86 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 6,41 (dd, $J_1, J_2 = 0,8$ Hz, 1H), 5,10-5,07 (m, 1H), 1,30 (d, $J = 6$ Hz, 6H).

10

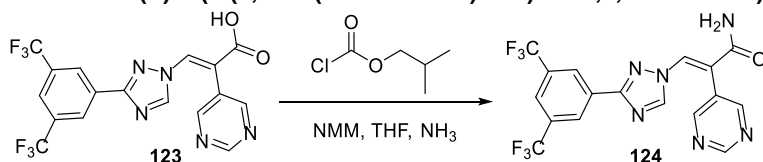
Síntesis de ácido (*E*)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-2-(pirimidin-5-il) acrílico (123**) (Ejemplo de referencia):**



Se sintetizó ácido (*E*)-3-(3-(3,5-Bis(trifluorometil)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-2-(pirimidin-5-il) acrílico (**123**) utilizando el procedimiento general 2. (Rendimiento: 0,15 g, 19 %). 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13,52 (s, 1H), 9,23 (s, 1H), 9,18 (s, 1H), 8,77 (s, 2H), 8,69 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,07 (s, 2H). LCMS: m/z 430,0 $[M+H]^+$, $t_R = 2,21$ min.

15

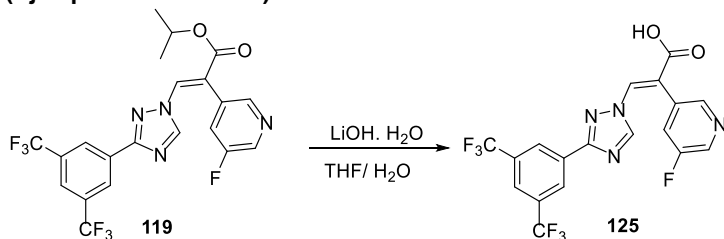
Síntesis de (*E*)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-2-(pirimidin-5-il)acrilamida (124**):**



(*E*)-3-(3-(3,5-Bis(trifluorometil)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-2-(pirimidin-5-il)acrilamida (**124**) se sintetizó utilizando el procedimiento general 3 (Rendimiento: 0,03 g, 30 %). 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,21 (s, 1H), 9,14 (s, 1H), 8,73 (s, 2H), 8,43 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,06 (s, 2H), 7,65 (s, 1H), 7,40 (s, 1H). LCMS: m/z 429,13 $[M+H]^+$, $t_R = 2,14$ min.

25

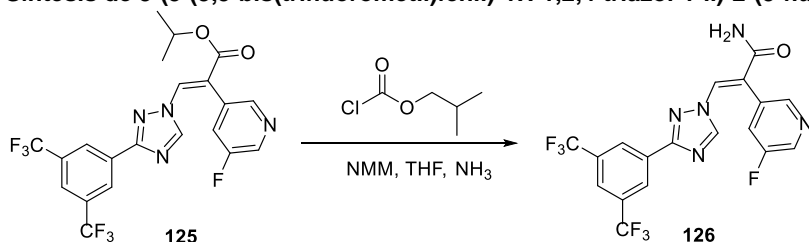
Síntesis de ácido (*E*)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-2-(5-fluoropiridin-3-il)acrílico (125**) (Ejemplo de referencia):**



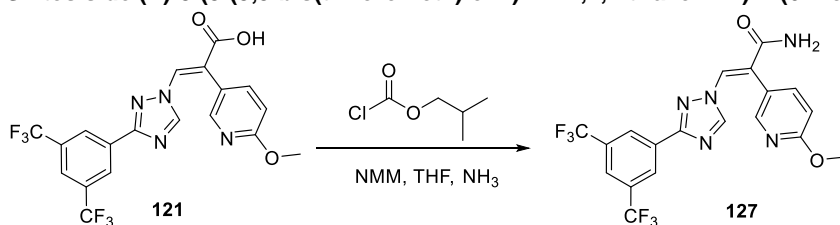
30

Se sintetizó ácido (*E*)-3-(3-(3,5-Bis(trifluorometil)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-2-(5-fluoropiridin-3-il)acrílico (**125**) utilizando el procedimiento general 2 (Rendimiento: 0,07 g, 64 %). 1H RMN (400 MHz, DMSO d_6) δ 13,46 (s, 1H), 9,18 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,35 (t, $J = 3,5$ Hz, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,07 (s, 2H), 7,81-7,77 (m, 1H). LCMS: m/z 447,3 $[M+H]^+$, $t_R = 2,43$ min.

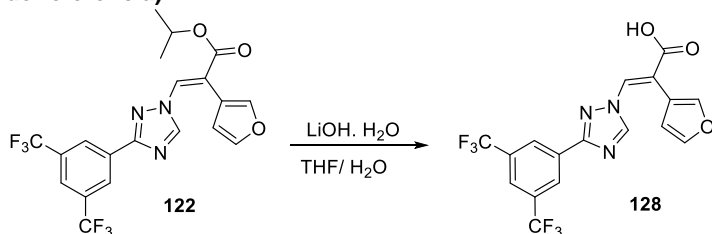
35

Síntesis de 3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-(5-fluoropiridin-3-il)acrilamida (126):

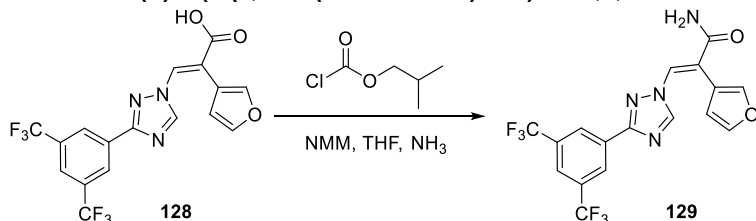
- 5 (E)-3-(3-(3,5-Bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-(5-fluoropiridin-3-il)acrilamida (**126**) se sintetizó utilizando el procedimiento general 3 (Rendimiento: 0,04 g, 66 %). ^1H RMN (400 MHz, DMSO d_6) δ 9,08 (s, 1H), 8,60 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,43 (t, J = 1,6 Hz, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,08 (s, 2H), 7,78-7,74 (m, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,24 (s, 1H). LCMS: m/z 446,3 [M+H] $^+$, t_R = 2,32 min.

10 Síntesis de (E)-3-(3-(3,5-bis(triflorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-(6-metoxipiridin-3-il) acrilamida (127):

- 15 (E)-3-(3-(3,5-bis (triflorometil) fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-(6-metoxipiridin-3-il) acrilamida (**127**) se sintetizó utilizando el procedimiento general 3 (Rendimiento: 0,05 g, 36 %). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,97 (s, 1H), 8,23 (d, J = 10 Hz, 2H), 8,16 (s, 2H), 8,04 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 7,57 (dd, J_1 = 2,4 Hz, J_2 = 2,4 Hz, 2H), 7,17 (s, 1H), 6,88 (d, J = 8 Hz, 1H), 3,90 (s, 3H). LCMS: m/z 458,36 [M+H] $^+$. t_R = 2,44 min.

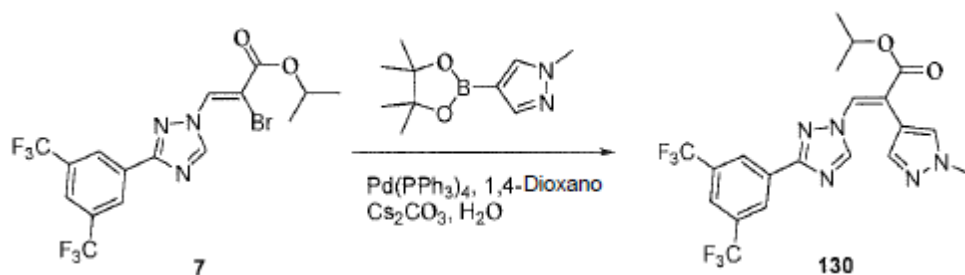
Síntesis de ácido (E)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-(furan-3-il) acrílico (128) (Ejemplo de referencia):

- 20 Se sintetizó ácido (E)-3-(3-(3,5-Bis (trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-(furan-3-il)acrílico (**128**) utilizando el procedimiento general 2 (Rendimiento: 0,11 g, 81 %). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13,31 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,42 (s, 2H), 8,27 (d, J = 3,2 Hz, 2H), 7,84 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 6,40 (s, 1H). LCMS: m/z 416,25 [M-H] $^-$, t_R = 2,57 min.

25 Síntesis de (E)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-(furan-3-il) acrilamida (129):

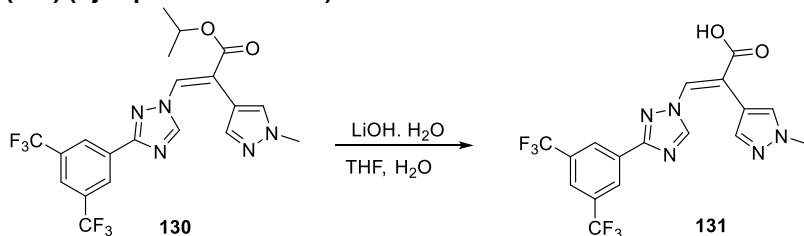
- 30 (E)-3-(3-(3,5-Bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-(furan-3-il)acrilamida (**129**) se sintetizó utilizando el procedimiento general 3 (Rendimiento: 0,05 g, 50 %). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,77 (s, 1H), 8,43 (s, 2H), 8,27 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,46 (s, 1H). 6,29 (s, 1H).

Síntesis de isopropil (E)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)acrilato (130) (Ejemplo de referencia):



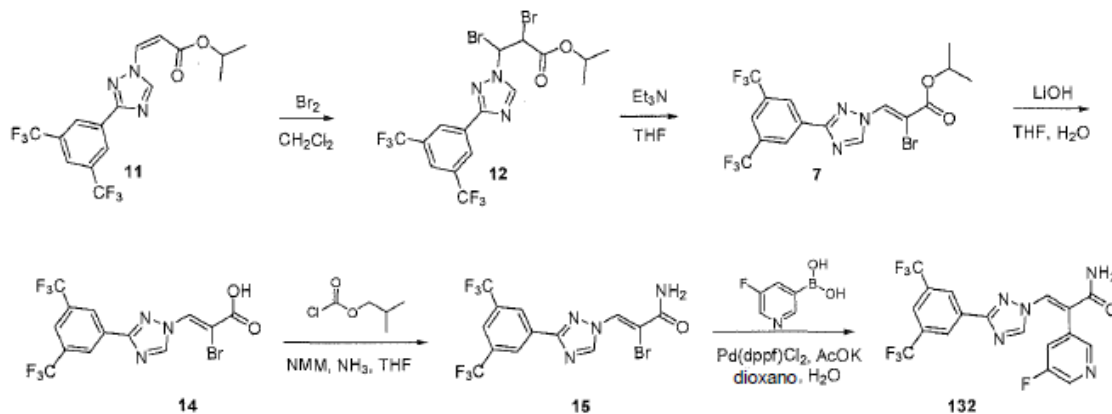
5 Isopropil (*E*)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-2-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)acrilato (**130**) se sintetizó utilizando el procedimiento general 1 (Rendimiento: 0,32 g, 13 %). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,96 (s, 1H), 8,43 (s, 2H), 8,29 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 5,10-5,07 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 1,31-1,24 (m, 6H). LCMS: *m/z* 474,37 [M+H]⁺, *t*_R = 2,86 min.

Síntesis de ácido (*E*)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-2-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)acrilico (131**) (Ejemplo de referencia):**



10 Se sintetizó ácido (*E*)-3-(3-(3,5-Bis(trifluorometil)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-2-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)acrilico (**131**) utilizando el procedimiento general 2 (Rendimiento: 0,08 mg, 88 %). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,25 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,43 (s, 2H), 8,28 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 3,86 (s, 3H). LCMS: *m/z* 432,29 [M+H]⁺, *t*_R = 2,32 min.

Síntesis de (*E*)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-2-(5-fluoropiridin-3-il)acrilamida (132**):**



20 **Síntesis de isopropil 3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-2,3-dibromopropanoato (**12**):** (*Z*)-isopropil 3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)acrilato (**11**) (100 g, 254,4 mmol) se disolvió en diclorometano (500 ml) a temperatura ambiente. Se agregó por goteo bromo (80 g, 500 mmol) durante 40 min a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó entibiar hasta alcanzar temperatura ambiente y se agitó durante 6 h. La mezcla de reacción se transfirió y se colocó en agua helada y se extrajo con CH₂Cl₂ (500 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada de bisulfato de sodio acuoso (500 ml) y luego salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar isopropil 3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-2,3-dibromopropanoato (**12**), que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. (130 g, 93 % de rendimiento). LCMS: *m/z* 554,09 [M+H]⁺, *t*_R = 1,95 min.

30 **Síntesis de (*Z*)-isopropil 3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-2-bromoacrilato (**13**):** Isopropil 3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-2,3-dibromopropanoato (**12**) (120 g, 217 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano (350 ml) y se enfrió hasta alcanzar 0 °C. Se agregó trietilamina (44 g, 434 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (120 ml) y se extrajo con acetato de etilo (200 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄

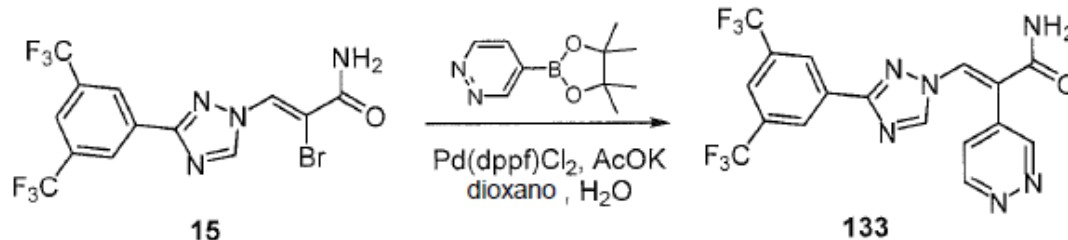
anhidro y se concentraron bajo presión reducida. El producto bruto se purificó mediante recristalización de 8 % EtOAc en éter de petróleo para obtener (*Z*)-isopropil 3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-2-bromoacrilato (**13**) como un sólido blanco (90 g, 88 % de rendimiento). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,46 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,56 (s, 2H), 8,32 (s, 1H), 5,13-5,07 (m, 1H), 1,33 (d, *J* = 6 Hz, 6H). LCMS: *m/z* 472,0 [M+H]⁺, *t_R* = 2,10 min.

Síntesis de ácido (*Z*)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-2-bromoacrilico (14**):** (*Z*)-isopropil 3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-2-bromoacrilato (**13**) (40 g, 85 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano (350 ml) y agua (85 ml). Se agregó por goteo solución acuosa de hidróxido de litio (20 ml, 254 mmol, 12,7 N) a la mezcla a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 h, y se vertió en agua (100 ml), se acidificó con HCl (3 N) hasta alcanzar pH = 3, se extrajo con acetato de etilo (200 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se concentraron bajo presión reducida, y se purificaron mediante recristalización de 20 % EtOAc en éter de petróleo para proporcionar ácido (*Z*)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-2-bromoacrilico (**14**) como un sólido blanco (27 g, 75 % de rendimiento). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,43 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,56 (s, 2H), 8,31 (s, 1H). LCMS: *m/z* 431,9 [M+H]⁺, *t_R* = 1,85 min.

Síntesis de ácido (*Z*)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-2-bromoacrilamida (15**):** (*Z*)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-2-bromoacrilico (**14**) (50 g, 34,9 mmol) se disolvió en THF (400 ml) y se agregaron cloroformiato de isobutilo (31,7 g, 224 mmol), *N*-metil morfolina (17,8 g, 175,5 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 h. Se purgó gas amoníaco durante 40 min a 0 °C. La mezcla de reacción se transfirió y se colocó en agua helada y se extrajo con acetato de etilo (300 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar producto bruto, que se purificó mediante recristalización de EtOAc para proporcionar 42 g de (*Z*)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-2-bromoacrilamida (**15**). Rendimiento: 85 %. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,40 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,54 (s, 2H), 8,29 (s, 1H), 8,0-7,95 (m, 2H). LCMS: *m/z* 429,0 [M+H]⁺, *t_R* = 1,78 min.

Síntesis de (*E*)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-2-(5-fluoropiridin-3-il)acrilamida (132**):** (*E*)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-2-(5-fluoropiridin-3-il)acrilamida (**132**) se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general 6. Rendimiento: 6 %. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,08 (s, 1H), 8,60 (d, *J* = 3 Hz, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,08 (s, 2H), 7,76 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,24 (s, 1H). LCMS: *m/z* 446,1 [M+H]⁺, *t_R* = 1,70 min.

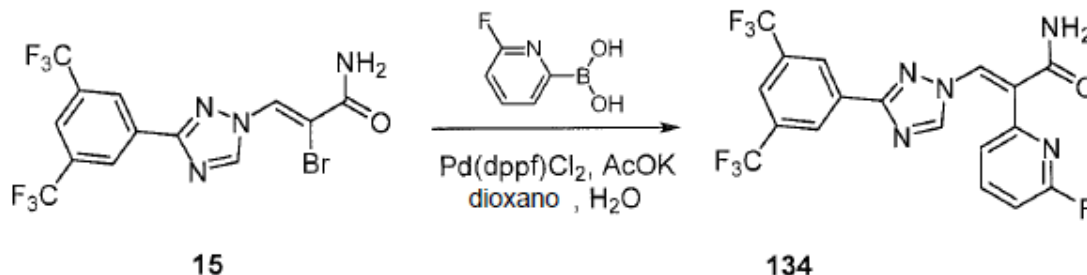
Síntesis de (*E*)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-2-(piridazin-4-il)acrilamida (133**):**



(*E*)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-2-(piridazin-4-il)acrilamida (**133**) se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general 6. Rendimiento: 2 %.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,28 (dd, *J*₁ = 5 Hz, *J*₂ = 1 Hz, 1H), 9,17-9,09 (m, 2H), 8,40 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,02 (s, 2H), 7,70-7,61 (m, 2H), 7,36 (s, 1H). LCMS: *m/z* 429,1 [M+H]⁺, *t_R* = 1,54 min.

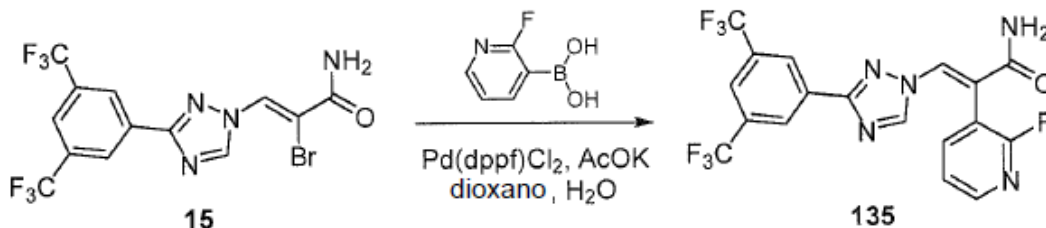
Síntesis de (*E*)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-2-(6-fluoropiridin-2-il)acrilamida (134**):**



(*E*)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-2-(6-fluoropiridin-2-il)acrilamida (**134**) se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general 6. Rendimiento: 40 %. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,17 (s, 1H), 8,54 (s, 2H), 8,32-

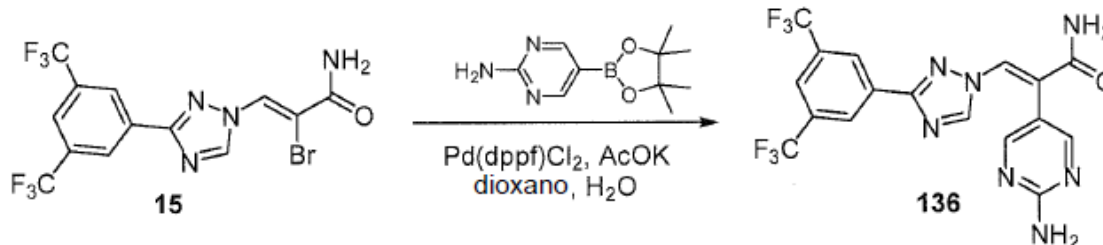
8,23 (m, 2H), 8,14-8,00 (m, 2H), 7,91 (s, 1H), 7,47-7,39 (m, 1H), 7,24-7,17 (m, 1H). LCMS: m/z 446,1 [M+H]⁺, t_R = 1,84 min.

Síntesis de (E)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-(2-fluoropiridin-3-il)acrilamida (135):



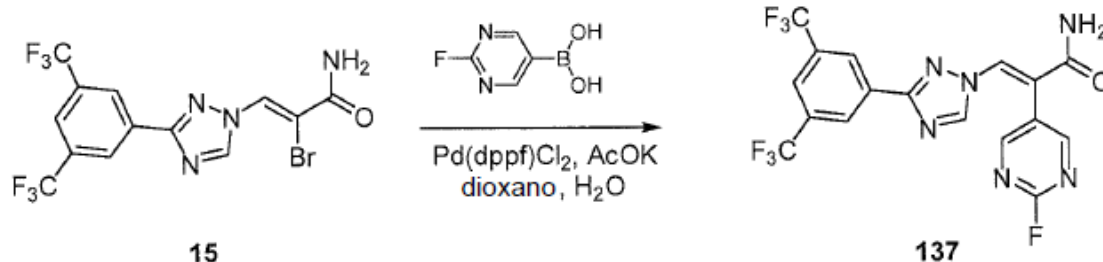
(E)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-(2-fluoropiridin-3-il)acrilamida (**135**) se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general 6. Rendimiento: 14 %. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,90 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,34 (d, J = 4 Hz, 1H), 8,19 (s, 2H), 8,02 (s, 1H), 7,97-7,88 (m, 1H), 7,52-7,42 (m, 1H). LCMS: m/z 446,1 [M+H]⁺, t_R = 1,82 min.

Síntesis de (E)-2-(2-aminopirimidin-5-il)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)acrilamida (136):



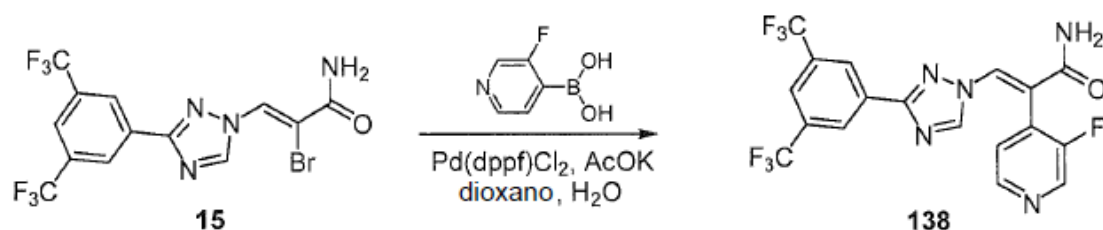
(E)-2-(2-aminopirimidin-5-il)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)acrilamida (**136**). Rendimiento: 25 %. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,01 (s, 1H), 8,30 (s, 2H), 8,25 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,07 (s, 2H), 7,52 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 6,79 (s, 2H). LCMS: m/z 444,1 [M+H]⁺, t_R = 1,64 min.

Síntesis de (E)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-(2-fluoropirimidin-5-il)acrilamida (137):



(E)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-(2-fluoropirimidin-5-il)acrilamida (**137**) se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general 6. Rendimiento: 18 %. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,19 (s, 1H), 8,75 (s, 2H), 8,48 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,09 (s, 2H), 7,67 (s, 1H), 7,36 (s, 1H). LCMS: m/z 447,1 [M+H]⁺, t_R = 1,81 min.

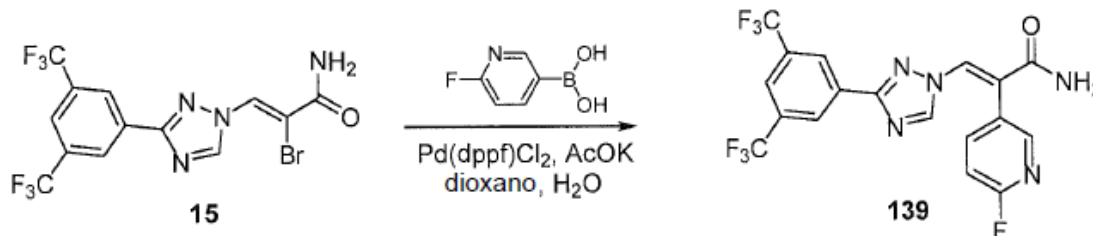
Síntesis de (E)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-(3-fluoropiridin-4-il)acrilamida (138):



(E)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-(3-fluoropiridin-4-il)acrilamida (**138**) se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general 6. Rendimiento: 3 %.

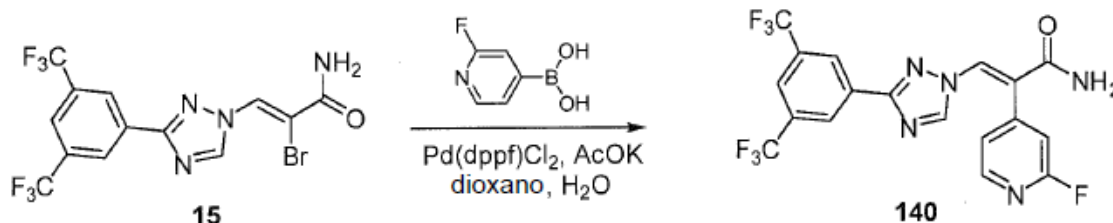
^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,78 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,41 (d, $J = 5$ Hz, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,06 (s, 2H), 7,92 (s, 1H), 7,43-7,37 (m, 1H). LCMS: m/z 446,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$, $t_R = 1,69$ min.

Síntesis de (*E*)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-2-(6-fluoropiridin-3-il)acrilamida (139).



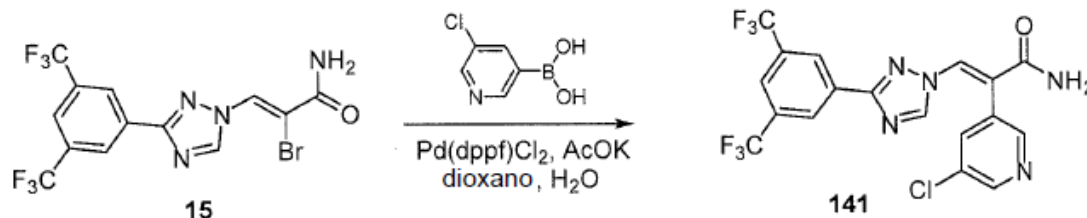
5 (*E*)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-2-(6-fluoropiridin-3-il)acrilamida (139) se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general 6. Rendimiento: 15 %. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,80 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,24 (s, 2H), 8,19 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,98-7,90 (m, 1H), 7,27-7,19 (m, 1H). LCMS: m/z 446,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$, $t_R = 1,84$ min.

10 **Síntesis de (*E*)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-2-(2-fluoropiridin-4-il)acrilamida (140).**



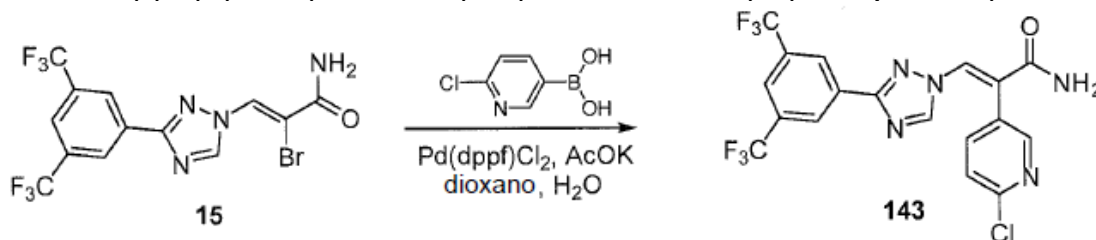
15 (*E*)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-2-(2-fluoropiridin-4-il)acrilamida (140) se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general 6. Rendimiento: 29 %. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,79 (s, 1H), 8,36-8,30 (m, 2H), 8,23 (s, 2H), 8,03 (s, 1H), 7,33 (d, $J = 5$ Hz, 1H), 7,17 (s, 1H). LCMS: m/z 446,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$, $t_R = 1,84$ min.

Síntesis de (*E*)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-2-(5-cloropiridin-3-il)acrilamida (141).



20 (*E*)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-2-(5-cloropiridin-3-il)acrilamida (141) se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general 6. Rendimiento: 31 %. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,10 (s, 1H), 8,65 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 8,40 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,08 (s, 2H), 7,98-91 (m, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,27 (s, 1H). LCMS: m/z 462,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$, $t_R = 1,76$ min.

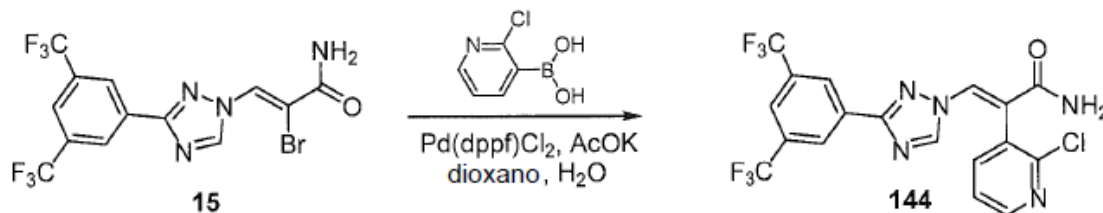
Síntesis de (*E*)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-2-(6-cloropiridin-3-il)acrilamida (143):



30 (*E*)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-2-(6-cloropiridin-3-il)acrilamida (143) se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general 6. Rendimiento: 24 %. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,09 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,30

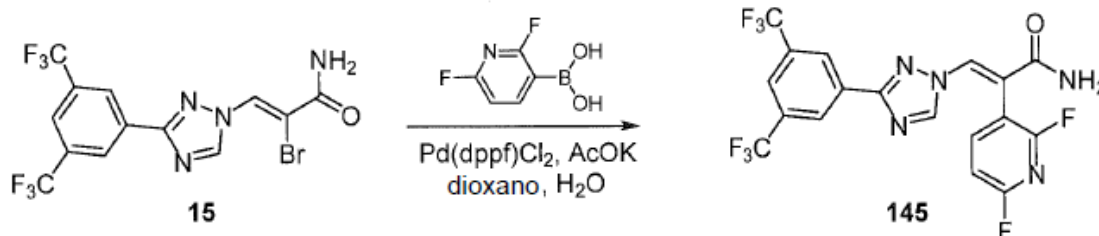
(d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,10 (s, 2H), 7,80-7,74 (m, 1H), 7,65-7,55 (m, 2H), 7,24 (s, 1H). LCMS: m/z 462,0 $[M+H]^+$, $t_R = 1,77$ min.

Síntesis de (*E*)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-2-(2-cloropiridin-3-il)acrilamida (144**):**



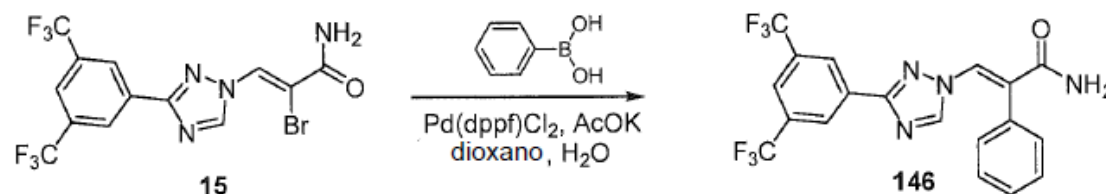
(*E*)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-2-(2-cloropiridin-3-il)acrilamida (**144**) se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general 6. Rendimiento: 4 %. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,89 (s, 1H), 8,54-8,49 (m, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,17 (s, 2H), 8,03 (s, 1H), 7,88-7,83 (m, 1H), 7,57-7,52 (m, 1H). LCMS: m/z 462,0 $[M+H]^+$, $t_R = 1,70$ min.

Síntesis de (*E*)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-2-(2,6-difluoropiridin-3-il)acrilamida (145**):**



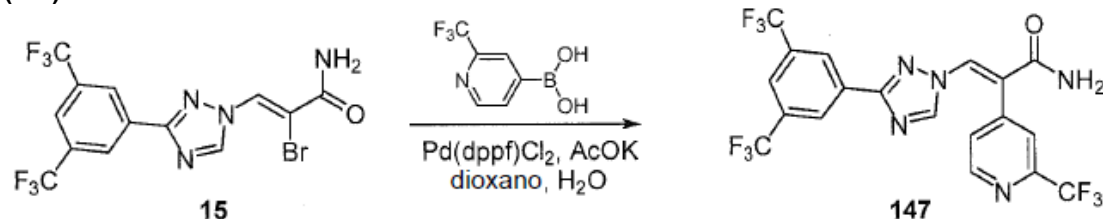
(*E*)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-2-(2,6-difluoropiridin-3-il)acrilamida (**145**) se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general 6. Rendimiento: 5 %. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,80 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,12 (s, 2H), 7,95-7,86 (m, 2H), 7,01 (dd, $J_1 = 8$ Hz, $J_2 = 2$ Hz, 1H). LCMS: m/z 464,0 $[M+H]^+$, $t_R = 1,74$ min.

Síntesis de (*E*)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-2-fenilacrilamida (146**):**



(*E*)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-2-fenilacrilamida (**146**) se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general 6. Rendimiento: 32 %. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,24 (s, 2H), 8,11 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,49-7,40 (m, 3H), 7,30-7,21 (m, 2H). LCMS: m/z 427,1 $[M+H]^+$, $t_R = 2,10$ min.

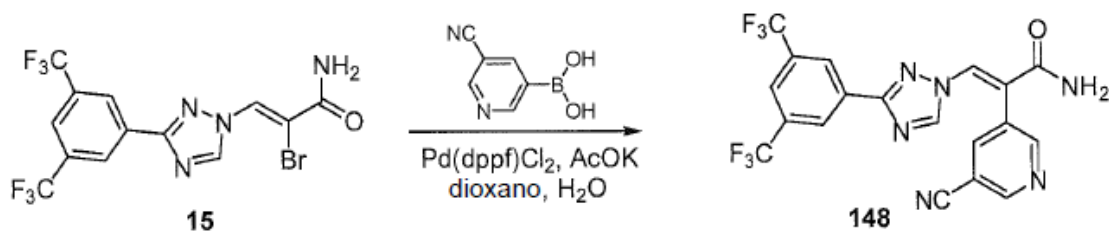
Síntesis de (*E*)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-2-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)acrilamida (147**):**



(*E*)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-2-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)acrilamida (**147**) se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general 6. Rendimiento: 11 %. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,13 (s, 1H), 8,81 (d, $J = 5$ Hz, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,00 (s, 2H), 7,88 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,61 (d, $J = 5$ Hz, 1H), 7,25 (s, 1H). LCMS: m/z 496,0 $[M+H]^+$, $t_R = 1,79$ min.

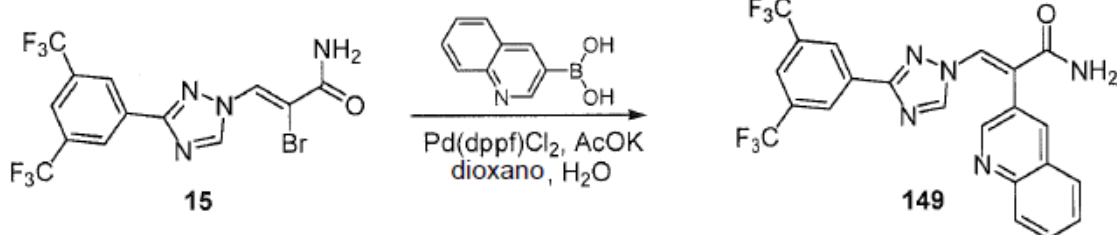
Síntesis de (*E*)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-2-(5-cianopiridin-3-il)acrilamida (148**):**

25



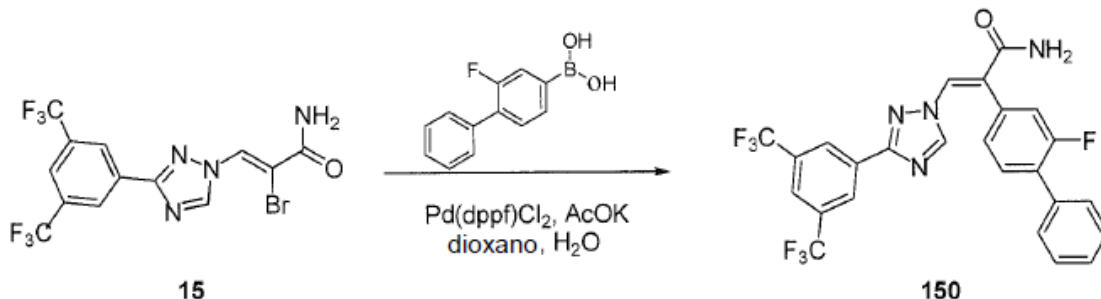
5 *(E)*-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-2-(5-cianopiridin-3-il)acrilamida (**148**) se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general 6. Rendimiento: 20 %. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,14 (s, 1H), 9,06 (d, *J* = 2 Hz, 1H), 8,75 (d, *J* = 2 Hz, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,37-8,32 (m, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,03 (s, 2H), 7,66 (s, 1H), 7,27 (s, 1H). LCMS: *m/z* 453,1 [M+H]⁺, *t*_R = 1,79 min.

Síntesis de (*E*)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-2-(quinolin-3-il)acrilamida (149**):**



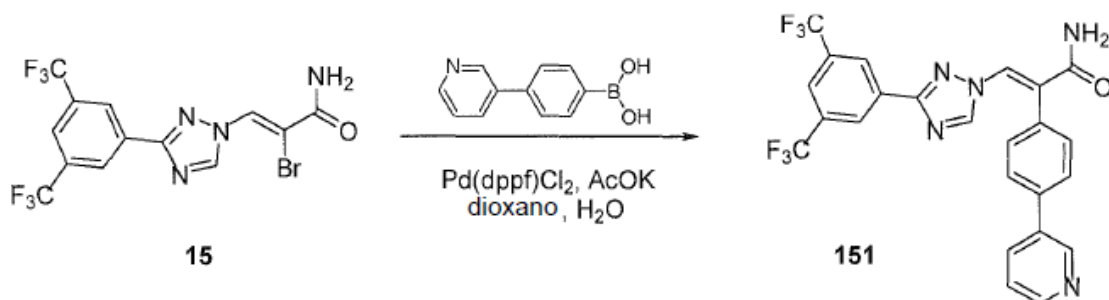
10 *(E)*-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-2-(quinolin-3-il)acrilamida (**149**) se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general 6. Rendimiento: 80 %. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,09 (s, 1H), 8,75 (d, *J* = 2 Hz, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,29 (d, *J* = 2 Hz, 1H), 8,12-7,97 (m, 3H), 7,88 (s, 2H), 7,82 (t, *J* = 7 Hz, 1H), 7,63 (t, *J* = 7 Hz, 2H), 7,31 (s, 1H). LCMS: *m/z* 478,1 [M+H]⁺, *t*_R = 1,64 min.

Síntesis de (*E*)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-2-(2-fluorobifenil-4-il)acrilamida (150**):**



15 *(E)*-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-2-(2-fluorobifenil-4-il)acrilamida (**150**) se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general 6. Rendimiento: 30 %. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,89 (s, 1H), 8,23-8,18 (m, 4H), 7,63-7,56 (m, 4H), 7,54-7,48 (m, 2H), 7,47-7,40 (m, 1H), 7,31-7,25 (m, 1H), 7,20-7,14 (m, 2H). LCMS: *m/z* 521,1 [M+H]⁺, *t*_R = 2,06 min.

Síntesis de (*E*)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-2-(4-(piridin-3-il)fenil)acrilamida (151**):**

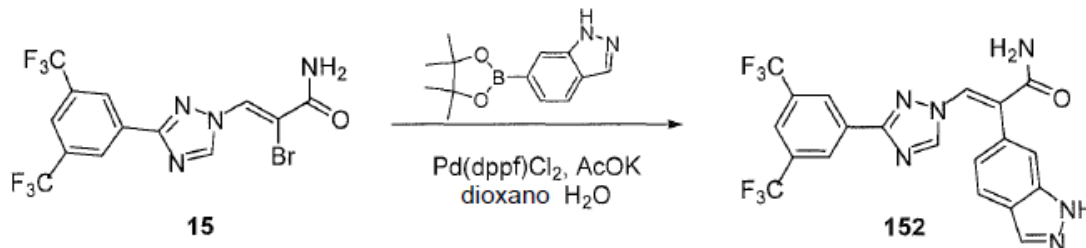


20

25

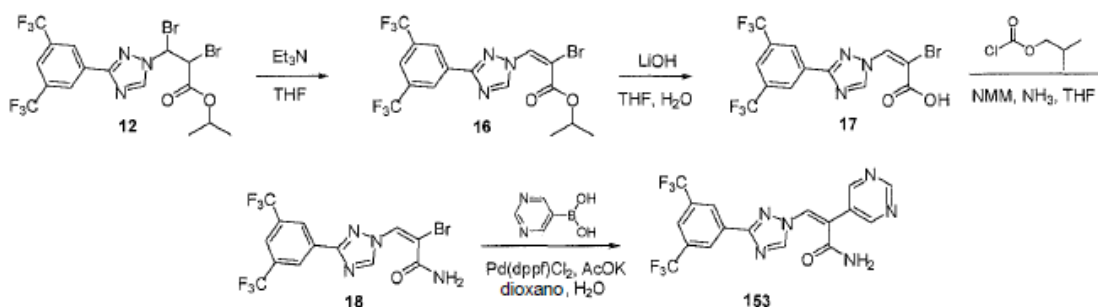
(*E*)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-2-(4-(piridin-3-il)fenil)acrilamida (**151**) se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general 6. Rendimiento: 11 %. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 9,19 (s, 1H), 8,84-8,74 (m, 2H), 8,52 (s, 1H), 8,31-8,26 (m, 3H), 8,07-7,95 (m, 4H), 7,59 (d, *J* = 8 Hz, 2H). LCMS: *m/z* 504,1 [M+H]⁺, *t_R* = 1,55 min.

5 **Síntesis de (*E*)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-2-(1*H*-indazol-6-il)acrilamida (**152**):**



10 (*E*)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-2-(1*H*-indazol-6-il)acrilamida (**152**) se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general 6. Rendimiento: 46 %. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,54 (s, 1H), 8,20-8,10 (m, 3H), 8,06 (s, 2H), 7,85 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7,47 (s, 1H), 6,98 (d, *J* = 8 Hz, 1H). LCMS: *m/z* 467,1 [M+H]⁺, *t_R* = 1,67 min.

Síntesis de (*Z*)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-2-(pirimidin-5-il)acrilamida (153**):**



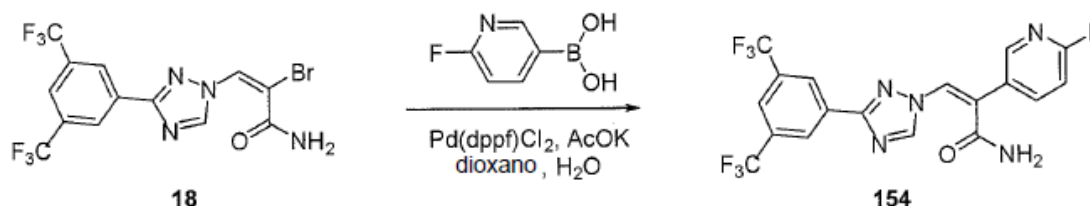
15 **Síntesis de (*E*)-isopropil 3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-2-bromoacrilato (**16**):** Isopropil 3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-2,3-dibromopropanoato (**12**) (6,2 g, 11,3 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano (40 ml) y se enfrió hasta alcanzar 0 °C. Se agregó trietilamina (2,3 g, 22,5 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (30 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron bajo presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para proporcionar (*E*)-isopropil 3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-2-bromoacrilato (**16**) como un sólido blanco (3,1 g, 59 % de rendimiento). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,95 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,29 (s, 2H), 8,09 (s, 1H), 5,13-5,07 (m, 1H), 1,26 (d, *J* = 6 Hz, 6H). LCMS: *m/z* 472,0 [M+H]⁺, *t_R* = 2,02 min.

20 **Síntesis de ácido (*E*)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-2-bromoacrilico (**17**):** (*E*)-isopropil 3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-2-bromoacrilato (**16**) (2,36 g, 5 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano (25 ml). Una solución de hidróxido de litio (1,05 g, 25 mmol) en agua (25 ml) se agregó por goteo a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 3 h, y se vertió en agua (30 ml), se acidificó con HCl (3 N) hasta alcanzar pH = 5, se extrajo con acetato de etilo (200 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se concentraron bajo presión reducida, y se purificaron mediante recristalización de 20 % EtOAc en éter de petróleo para proporcionar ácido (*E*)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-2-bromoacrilico (**17**) como un sólido blanco (1,2 g, 56 % de rendimiento). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,98 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,29 (s, 2H), 8,00 (s, 1H). LCMS: *m/z* 433,0 [M+H]⁺, *t_R* = 1,81 min.

35 **Síntesis de (*E*)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-2-bromoacrilamida (**18**):** ácido (*E*)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-2-bromoacrilico (**17**) (0,9 g, 2,1 mmol) se disolvió en THF (20 ml) y cloroformiato de isobutilo (0,57 g, 4,2 mmol), *N*-metil morfolina (0,32 g, 3,1 mmol) se agregaron a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 h. Se purgó gas amoníaco durante 40 min a 0 °C. La mezcla de reacción se transfirió y se colocó en agua helada y se extrajo con acetato de etilo (20 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar producto bruto, que se purificó mediante recristalización de EtOAc para proporcionar 0,8 g de (*E*)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-2-bromoacrilamida (**18**). Rendimiento: 90 %. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,88 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,29 (s, 2H), 8,01 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,81 (s, 1H). LCMS: *m/z* 429,0 [M+H]⁺, *t_R* = 1,80 min.

Síntesis de (Z)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-(pirimidin-5-il)acrilamida (153). Una mezcla de (E)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-bromoacrilamida (**18**) (600 mg, 1,4 mmol), ácido pirimidin-5-ilborónico (261 mg, 2,1 mmol), acetato de potasio (277 mg, 2,8 mmol), cloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio-(II) (91 mg, 0,11 mmol) en dioxano (60 ml) y agua (5 ml) se calentó a 80 °C durante 45 minutos bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se vertió en 30 ml de agua y se extrajo con acetato de etilo (10 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se concentraron bajo presión reducida y se purificaron mediante Prep-HPLC para proporcionar (Z)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-(pirimidin-5-il)acrilamida (**153**) (130 mg, 22 % de rendimiento). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,22 (s, 1H), 8,96 (s, 3H), 8,54 (s, 2H), 8,31 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,94 (s, 1H). LCMS: *m/z* 429,1 [M+H]⁺, *t_R* = 1,67 min.

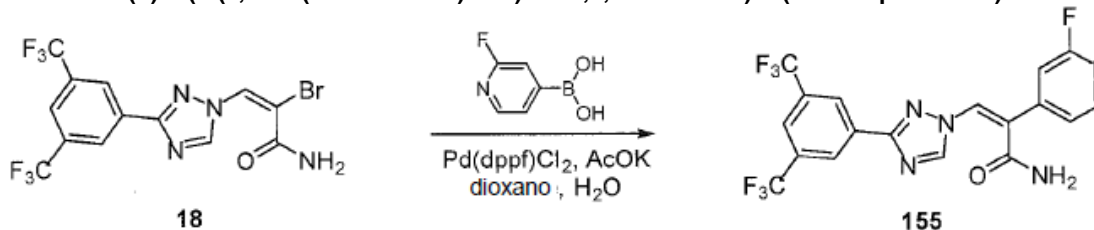
Síntesis de (Z)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-(6-fluoropiridin-3-il)acrilamida (154):



(Z)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-(6-fluoropiridin-3-il)acrilamida (**154**) se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general 6. Rendimiento: 7 %.

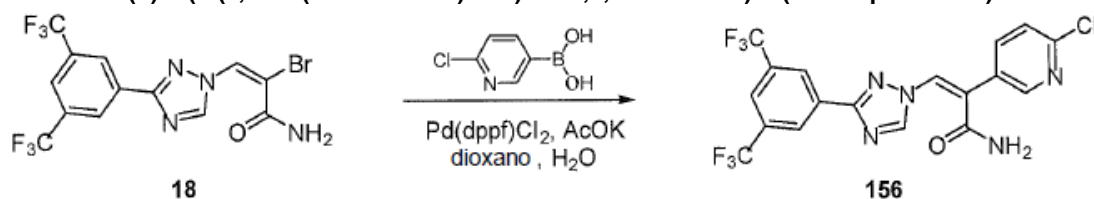
¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,70 (s, 1H), 8,56 (s, 2H), 8,34 (d, *J* = 3 Hz, 1H), 8,11-8,03 (m, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,11-7,05 (m, 1H). LCMS: *m/z* 446,1 [M+H]⁺, *t_R* = 1,68 min.

Síntesis de (Z)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-(2-fluoropiridin-4-il)acrilamida (155):



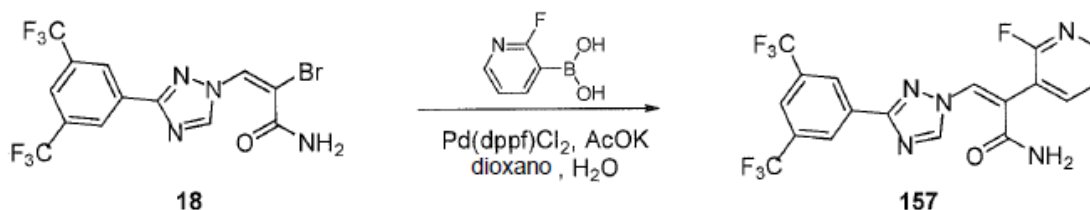
(Z)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-(2-fluoropiridin-4-il)acrilamida (**155**) se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general 6. Rendimiento: 30 %. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,75 (s, 1H), 8,57 (s, 2H), 8,18 (d, *J* = 5 Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,47-7,40 (m, 1H), 7,19 (s, 1H). LCMS: *m/z* 446,1 [M+H]⁺, *t_R* = 1,79 min.

Síntesis de (Z)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-(6-cloropiridin-3-il)acrilamida (156).



(Z)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-(6-cloropiridin-3-il)acrilamida (**156**) se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general 6. Rendimiento: 7 %. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,94 (s, 1H), 8,60 (d, *J* = 2 Hz, 1H), 8,54 (s, 2H), 8,30 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,02-7,97 (m, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,65 (d, *J* = 8 Hz, 1H). LCMS: *m/z* 462,1 [M+H]⁺, *t_R* = 1,82 min.

Síntesis de (Z)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-(2-fluoropiridin-3-il)acrilamida (157):



(Z)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-(2-fluoropiridin-3-il)acrilamida (**157**) se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general 6. Rendimiento: 29 %. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,06 (s, 1H), 8,60 (s, 2H), 8,38-8,33 (m, 2H), 8,20-8,11 (m, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,86-7,81 (m, 2H), 7,60-7,51 (m, 1H). LCMS: *m/z* 446,1 [M+H]⁺, *t_R* = 1,69 min.

Ejemplo 2. Ensayos

Ciertos compuestos de la invención se evaluaron en varios ensayos.

Ensayo de inhibición de exportación nuclear – Rev-GFP

La exportación nuclear mediada por la inhibición de CRM1 mediante compuestos de la invención se determinó en un ensayo de RevGFP. Rev es una proteína del virus de inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1) y contiene una señal de exportación nuclear (NES) en su dominio del extremo C terminal y una señal de localización nuclear (NLS) en su dominio del extremo N terminal. La exportación nuclear de la proteína Rev depende de la vía NES/CRM1 clásica (Neville et al., 1997, Kau et al., 2003). La acumulación nuclear y nucleolar de Rev se observa en células tratadas con inhibidores específicos de CRM1, tal como LMB (Kau et al., 2003).

En este ensayo, las células de U2OS-RevGFP se sembraron en placas de 384 pocillos negras de fondo claro el día antes del experimento. Los compuestos se diluyeron en serie 1:2 comenzando a partir de 40 μM en una placa de 384 pocillos separada en DMEM y luego se transfirieron a las células. Las células se incubaron con compuesto durante aproximadamente 1 hora antes de fijarse con formaldehído al 3,7 % y tinción de núcleos con Hoechst 33258. Se midió la cantidad de GFP en los núcleos de las células y se determinaron las CI₅₀ de los compuestos (Kau et al., 2003). Los resultados de este ensayo se muestran en la Tabla 1.

En un experimento separado, se trataron células de U2OS Rev-GFP con el Compuesto 124 (que se diluyó en serie 1:3 comenzando a partir de 10 μM) o DMSO durante 4 horas. Después de 4 horas, las células se fijaron con paraformaldehído (PFA) y se contratiñeron con el tinte nuclear DAPI. Utilizando curvas de dosis-respuesta, se determinó que la CI₅₀ para el Compuesto 124 era aproximadamente 40 nM en el ensayo de U2OS Rev-GFP. De esta forma, el Compuesto 124 recapitula la inhibición de CRM1 que se observó utilizando LMB y el tratamiento con el Compuesto 124 resulta en Rev-GFP nuclear.

Ensayo de proliferación celular de MTT

El ensayo de proliferación celular de MTT se utilizó para estudiar las propiedades citotóxicas de los compuestos. El ensayo se llevó a cabo de acuerdo con el método descrito por Roche Molecular Biochemicals, con modificaciones menores. El ensayo se basó en la escisión de la sal de tetrazolio, MTT, en presencia de un reactivo de acoplamiento de electrones. La sal de formazán insoluble en agua producida debe solubilizarse en una etapa adicional. Las células se cultivaron en una placa de cultivo tisular de 96 pocillos con la solución de MTT durante aproximadamente 4 horas. Después de este período de incubación, se formó un tinte de formazán insoluble en agua. Después de solubilizarse, el tinte de formazán se cuantificó utilizando un espectrofotómetro de barrido multipocillo (lector de ELISA). La absorbancia reveló que se correlaciona directamente con el número de células. Las células se sembraron a 5,000-10,000 células en cada pocillo de una placa de 96 pocillos en 100 μL de medio de cultivo nuevo y se dejaron unir durante toda la noche. Las soluciones concentradas de los compuestos se diluyeron en 100 μL de medio de cultivo celular para obtener ocho concentraciones de cada compuesto de prueba en el rango de 1 nM a 30 μM. Después de incubar durante aproximadamente 64-72 horas, se agregó a cada pocillo 20 μL de reactivo de solución CellTiter 96 Aqueous One (Promega, G358B) y la placa se llevó nuevamente al incubador (37 °C; 5 % CO₂) hasta que se alcanzó una DO absoluta de 1,5 para las células testigo. Todas las densidades ópticas se midieron a 490 nm utilizando un lector de microplacas Vmax Kinetic (Molecular Devices). En la mayoría de los casos, el ensayo se llevó a cabo por duplicado y los resultados se presentaron como una inhibición porcentual media con respecto a los testigos negativos ±DE. Se utilizó la siguiente fórmula para calcular el porcentaje de inhibición: Inhibición (%) = (1-(DO_o/DO)) X 100.

Los compuestos se evaluaron con respecto a las células Z138, MM1S y 3T3. La línea celular Z138 es una línea celular de leucemia linfoblástica aguda de linfocitos B maduras derivada de un paciente con leucemia linfocítica crónica. La línea celular MM1S se estableció a partir de la sangre periférica de un paciente humano con mieloma

múltiple. Las células 3T3 son células fibroblásticas estándar; originalmente se aislaron de tejido embrionario de ratón Swiss.

Los resultados del ensayo de MTT se muestran en la Tabla 1.

5 **Tabla 1. Resultados del ensayo para los compuestos ejemplares (A = <100 nM; B = 100 nM a <5 µM; C = 5 µM a 30 µM; D = >30 µM; NT = Sin evaluar).**

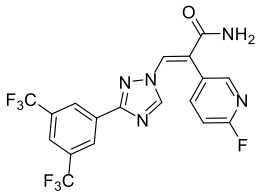
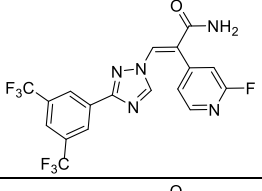
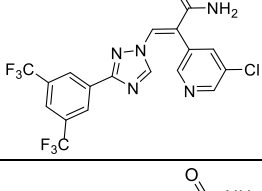
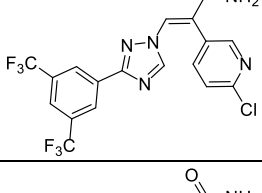
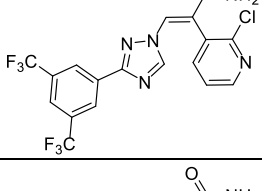
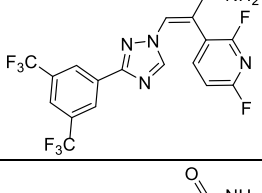
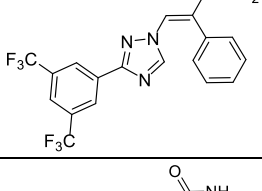
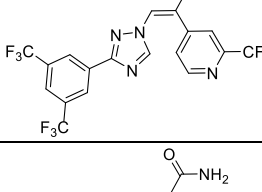
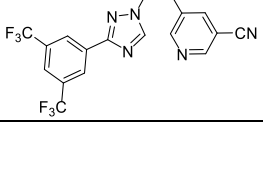
Comp. n.º	Estructura	RevGFP	MTT (Z138)	MTT (MM1S)	MTT (3T3)	Nombre
100		D	D	D	D	3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-(piridin-2-il)acrilonitrilo
101		C	B	A	C	isopropil (E)-3-(3-(3,5-bis(trifluoro-metil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-(piridin-3-il)acrilato
102		B	B	B	C	(E)-3-(3-(3,5-bis(trifluoro-metil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-(piridin-3-il)acrilonitrilo
103		NT	D	D	D	ácido (E)-3-(3-(3,5-bis(trifluoro-metil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-(piridin-3-il)acrilico
104		B	A	A	B	(E)-3-(3-(3,5-bis(trifluoro-metil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-(piridin-3-il)acrilamida
105		B	NT	B	D	(E)-3-(3-(3,5-bis(trifluoro-metil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-(piridin-4-il)acriloni-trilo
106		NT	NT	B	NT	isopropil (E)-3-(3-(3,5-bis(trifluoro-metil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-(piridin-4-il)acrilato

Comp. n.º	Estructura	RevGFP	MTT (Z138)	MTT (MM1S)	MTT (3T3)	Nombre
107		NT	NT	C	NT	ácido (<i>E</i>)-3-(3-(3,5-bis(trifluoro-metil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-(piridin-4-il)acrílico
108		A	B	A	D	(<i>E</i>)-3-(3-(3,5-bis(trifluoro-metil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-(piridin-4-il)acrilamida
109		NT	NT	B	NT	isopropil (<i>Z</i>)-3-(3-(3,5-bis(trifluoro-metil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-(tiazol-2-il)acrilato
110		NT	NT	B	NT	(<i>Z</i>)-3-(3-(3,5-bis(trifluoro-metil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-(tiazol-2-il)acriloni-trilo
111		A	NT	A	D	(<i>Z</i>)-3-(3-(3,5-bis(trifluoro-metil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-(tiazol-2-il)acrilamida
112		NT	NT	D	NT	(<i>E</i>)-3-(3-(3,5-bis(trifluoro-metil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-N,N-dimetil-2-(piridin-3-il)acrilamida
113		C	NT	B	NT	(<i>E</i>)-3-(3-(3,5-bis(trifluoro-metil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-N,N-dimetil-2-(piridin-4-il)acrilamida
114		B	NT	A	NT	(<i>E</i>)-3-(3-(3,5-bis(trifluoro-metil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)acrilamida

Comp. n.º	Estructura	RevGFP	MTT (Z138)	MTT (MM1S)	MTT (3T3)	Nombre
115		B	NT	B	NT	isopropil (<i>E</i>)-3-(3-(3,5-bis(trifluoro-metil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-(pirimidin-5-il)acrilato
116		B	NT	B	NT	isopropil (<i>E</i>)-3-(3-(3,5-bis(trifluoro-metil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)acrilato
117		NT	NT	D	NT	ácido (<i>E</i>)-3-(3-(3,5-bis(trifluoro-metil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)acrílico
118		B	B	B	D	(<i>E</i>)-3-(3-(3,5-bis(trifluoro-metil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)acrilamida
119		B	B	B	D	isopropil (<i>E</i>)-3-(3-(3,5-bis(trifluoro-metil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-(5-fluoropiridin-3-il)acrilato
120		B	B	B	D	isopropil (<i>E</i>)-3-(3-(3,5-bis(trifluoro-metil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-(6-metoxipiridin-3-il)acrilato
121		NT	NT	D	NT	ácido (<i>E</i>)-3-(3-(3,5-bis(trifluoro-metil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-(6-metoxipiridin-3-il)acrílico
122		NT	NT	B	NT	isopropil (<i>E</i>)-3-(3-(3,5-bis(trifluoro-metil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-(furan-3-il)acrilato

Comp. n.º	Estructura	RevGFP	MTT (Z138)	MTT (MM1S)	MTT (3T3)	Nombre
123		NT	NT	D	NT	ácido (E)-3-(3-(3,5-bis(trifluoro-metil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-(pirimidin-5-il)acrílico
124		A	A	A	C	(E)-3-(3-(3,5-bis(trifluoro-metil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-(pirimidin-5-il)acrilamida
125		NT	NT	D	NT	ácido (E)-3-(3-(3,5-bis(trifluoro-metil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-(5-fluoropiridin-3-il)acrílico
126		NT	A	A	D	(E)-3-(3-(3,5-bis(trifluoro-metil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-(5-fluoropiridin-3-il)acrilamida
127		NT	NT	B	NT	(E)-3-(3-(3,5-bis(trifluoro-metil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-(6-metoxipiridin-3-il)acrilamida
128		NT	NT	D	NT	ácido (E)-3-(3-(3,5-bis(trifluoro-metil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-(furan-3-il)acrílico
129		NT	NT	B	NT	(E)-3-(3-(3,5-bis(trifluoro-metil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-(furan-3-il)acrilamida
130		B	NT	A	NT	isopropil (E)-3-(3-(3,5-bis(trifluoro-metil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)acrilato

Comp. n.º	Estructura	RevGFP	MTT (Z138)	MTT (MM1S)	MTT (3T3)	Nombre
131		NT	NT	B	NT	ácido (<i>E</i>)-3-(3-(3,5-bis(trifluoro-metil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)acrílico
132		A	A	A	D	(<i>E</i>)-3-(3-(3,5-bis(trifluoro-metil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-(5-fluoropiridin-3-il)acrilamida
133		NT	A	A	C	(<i>E</i>)-3-(3-(3,5-bis(trifluoro-metil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-(piridazin-4-il)acrilamida
134		NT	B	A	B	(<i>E</i>)-3-(3-(3,5-bis(trifluoro-metil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-(6-fluoropiridin-2-il)acrilamida
135		NT	B	A	D	(<i>E</i>)-3-(3-(3,5-bis(trifluoro-metil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-(2-fluoropiridin-3-il)acrilamida
136		B	B	A	D	(<i>E</i>)-2-(2-aminopirimidin-5-il)-3-(3-(3,5-bis(trifluoro-metil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)acrilamida
137		A	B	A	D	(<i>E</i>)-3-(3-(3,5-bis(trifluoro-metil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-(2-fluoropirimidin-5-il)acrilamida
138		A	A	A	B	(<i>E</i>)-3-(3-(3,5-bis(trifluoro-metil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-(3-fluoropiridin-4-il)acrilamida

Comp. n.º	Estructura	RevGFP	MTT (Z138)	MTT (MM1S)	MTT (3T3)	Nombre
139		NT	B	B	D	(E)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-(6-fluoropiridin-3-il)acrilamida
140		A	A	A	D	(E)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-(2-fluoropiridin-4-il)acrilamida
141		B	B	A	D	(E)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-(5-cloropiridin-3-il)acrilamida
143		B	B	A	D	(E)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-(6-cloropiridin-3-il)acrilamida
144		NT	B	B	D	(E)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-(2-cloropiridin-3-il)acrilamida
145		NT	B	A	D	(E)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-(2,6-difluoropiridin-3-il)acrilamida
146		NT	B	B	D	(E)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-fenilacrilamida
147		A	B	A	B	(E)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)acrilamida
148		A	A	A	D	(E)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-(5-cianopiridin-3-il)acrilamida

Comp. n.º	Estructura	RevGFP	MTT (Z138)	MTT (MM1S)	MTT (3T3)	Nombre
149		A	A	A	D	(E)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-(quinolin-3-il)acrilamida
150		NT	C	C	D	(E)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-(2-fluorobifenil-4-il)acrilamida
151		NT	C	B	D	(E)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-(4-(piridin-3-il)fenil)acrilamida
152		NT	B	B	D	(E)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-(1H-indazol-6-il)acrilamida
153		NT	B	A	D	(Z)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-(pirimidin-5-il)acrilamida
154		NT	NT	B	NT	(Z)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-(6-fluoropiridin-3-il)acrilamida
155		A	A	A	B	(Z)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-(2-fluoropiridin-4-il)acrilamida
156		B	B	B	D	(Z)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-(6-cloropiridin-3-il)acrilamida
157		NT	B	B	B	(Z)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-(2-fluoropiridin-3-il)acrilamida

El Compuesto 124 se evaluó también con respecto a un panel de líneas celulares cancerosas sólidas y hemáticas seleccionadas y líneas celulares normales seleccionadas en un ensayo de MTT. En resumen, las diversas líneas celulares anteriores se colocaron en placas a diferentes densidades el día 1, Después de 24 horas de crecimiento, las células se trataron con curvas de dosis (10 µM al inicio con 1:3 diluciones) del Compuesto 124 en filas en duplicado. Las células y el Compuesto 124 se incubaron en una incubadora a 37 °C durante 72 horas. Se agregó la Titulación Celular AQueous One a cada pocillo, y las placas se leyeron en un lector de placas a una DO 495.

5

10

Entre las líneas celulares cancerosas hemáticas evaluadas se encontraban MOLT-4, Z-138, THP1, MO7E, OCIAML-5, AML-193, Daudi, Toledo, TF-1, Farage, Pflieffer, MV-4-11, MINO, HEL.92.1.7, KG-1, BL-2, MM1R, HS-Sultan, RL, U-937, DB, BL-40, U-266 y ANBL-6. Entre las líneas celulares cancerosas sólidas se encontraban PATU-8902, SK-CO-1, NCI-H2170, PL-45, NCI-H1650, TFK-1, NCI-H520, RKO, U118 MG, HeLa, HuCCT-1, CAPAN-1, NCI-H889, NCI-H187, L3.6pl, HEP 3B, MS751, NCI-H69, AU-565, SHSY5Y, Tera-1, SW-620, PC3, LS-180, SW-48, NCI-H1299,

ES 2 724 275 T3

5 Colo-205, NCI-H28, HT1080, SHP-77, MSTO-211H, LoVo, HCT-15, NCI-H2030, Calu-6, Calu-3, SW-403, HPAC, NCI-H1563, PATU-8988T, PATU-8988S, HPAF-II, Colo-201, NCI-H747, SW-837, HCC-4006, NCI-H358, HCC-827, PANC-10,05, SW-948, SW-480, SW-1417, DLD-1, SW-1116, MDA-MB-231, NCI-H508, MCF7, LN-18, NCI-H820, HCC-2935, SNU-398, NCI-H2122, NCI-H226, LS-174T, HCT116, MDA-MB-361, SW-900, NCI-H1993, HCT116,1, C6, MHCC97H y SKOV3. Entre las líneas celulares normales evaluadas se encontraban IMR-90 y 3T3. Los resultados de pruebas adicionales del Compuesto 124 se indican en la Tabla 2.

Tabla 2

Linea celular	Comp. 124 (uM)	Linea celular	Comp. 124 (uM)
Z-138 MTT	0,006	Pflieder MTT	0,14
MM1R MTT	0,008	Tera-1 MTT	0,15
Daudi MTT	0,008	C6 MTT	0,15
MOLT4 MTT	0,01	HCT116.1 MTT	0,2
HCC-4006 MTT	0,02	ANBL-6 MTT	0,22
MINO MTT	0,02	U-266 MTT	0,23
MOTe MTT	0,02	HEL.92.1.7 MTT	0,23
RL MTT	0,02	U-937 MTT	0,25
CAPAN-1 MTT	0,02	HEP 3B MTT	0,3
NCI-H226 MTT	0,03	HT1080 MTT	0,31
BL-2 MTT	0,03	NCI-H28 MTT	0,34
OCIAML5 MTT	0,04	U118MG MTT	0,37
SHSY5Y MTT	0,05	MS751 MTT	0,4
NCI-H1299 MTT	0,05	BL-40 MTT	0,4
HuCC1-1 MTT	0,05	SHP-77 MTT	0,41
DB MTT	0,06	SW-1116 MTT	0,41
HS- Sultan MTT	0,06	PATU-8982 MTT	0,41
MSTO-211H MTT	0,07	NCI-H358 MTT	0,42
Toledo MTT	0,07	SW-620 MTT	0,42
NCI-H747 MTT	0,07	SK-CO-1 MTT	0,43
KG-1 MTT	0,09	RKO MTT	0,45
MV-4-11 MTT	0,1	HCC-827 MTT	0,46
HCT116 MTT	0,11	Farage MTT	0,46
TF-1 MTT	0,11	HCT-15 MTT	0,46
MDA-MB-231 MTT	0,12	L3.6pl MTT	0,47
Colo-205 MTT	0,12	AU-565 MTT	0,49
SW-48 MTT	0,12	SW-637 MTT	0,5

Linea celular	Comp. 124 (uM)	Linea celular	Comp. 124 (uM)
NCI-H187 MTT	0,53	SW-480 MTT	10
MCF7 MTT	0,68	LS-174T MTT	10
LoVo MTT	0,68	PATU-8988S MTT	10
DLD-1 MTT	0,8	HPAC MTT	10
NCI-H2122 MTT	0,84	NCI-H1650 MTT	>10
NCI-H508 MTT	0,86	NCI-H1993 MTT	>10
SW-403 MTT	0,91	IMR-90 MTT	>10
SNU-398 MTT	0,97	MDA-MB-361 MTT	>10
PANC-10.05 MTT	0,99	MHCC97H MTT	>10
NCI-H889 MTT	1,02	TFK-1 MTT	>10
HeLa MTT	1,05	SKOV3 MTT	>10
3T3 MTT	1,1	Colo-201 MTT	>10
Calu-6 MTT	1,27	SW-948 MTT	>10
NCI-H520 MTT	1,3	SW-1417 MTT	>10
Calu-3 MTT	1,38	HTB-38 MTT	>10
NCI-H69 MTT	1,64	LS-180 MTT	>10
SW-900 MTT	1,85	HPAF-II MTT	>10
AML-193 MTT	1,93		
NCI-H2030 MTT	2,05		
LN18 MTT	2,06		
NCI-H2170 MTT	2,14		
THP1 MTT	3,38		
NCI-H820 MTT	3,4		
HCC-2935 MTT	6,7		
PL-45 MTT	6,94		
PATU-8988T MTT	7,17		
NCI-H1563 MTT	7,82		

Ensayo de mutación Cys 528

- 5 Las células U2OS (osteosarcoma) que expresan de manera estable Rev de VIH marcado con GFP fusionado con una señal de exportación nuclear de inhibidor de proteína cinasa (PKI) dependiente de AMPc (Rev-GFP) se transfectoron transitoriamente con construcciones que expresan CRM1 natural o CRM1-Cys528Ser mutante durante 36 horas. La eficacia de la transfección transitoria en el experimento se estimó en 50 %. Cuando Rev-GFP y CRM1 natural se coexpresaron en las células y las células se trataron con 30 μ M del Compuesto 124 durante 4 horas, Rev-GFP se localizó en el núcleo y nucléolo de la célula. Sin embargo, cuando Rev-GFP y CRM1-Cys528Ser mutante se coexpresaron en las células, el tratamiento de las células con 30 μ M de Compuesto 124 no indujo la localización nuclear de Rev-GFP. Se eligió un tratamiento de 30 μ M del Compuesto 124 para maximizar la exposición del fármaco en las células transfectadas. Estos resultados demuestran la importancia de Cys528 para la inhibición de CRM1 por parte del Compuesto 124.

Ensayo de lavado

- 20 Las células U2OS que expresan de forma estable un Rev de VIH marcado con proteína fluorescente verde fusionado con la señal de exportación nuclear de PKI dependiente de AMPc (Rev-GFP) se utilizaron para evaluar el nivel de inhibición de CRM1 y la CI_{50} resultante del Compuesto 124 con o sin lavar el compuesto después del tratamiento. Tres placas de 96 pocillos de células U2OS Rev-GFP se trataron con el Compuesto 124 (que se había

diluido en serie 1:3 comenzando en 10 μ M) o DMSO durante 4 horas. Después de 4 horas, una de las placas se fijó con PFA (sin lavado, **condición A**). Se retiraron los medios de las otras dos placas, y las células se lavaron dos veces con medios frescos y se incubaron adicionalmente en medios que no contenían el Compuesto 124. Se fijó una segunda placa con PFA después de un lavado de 4 horas (4 h de lavado, **condición B**) y se fijó una tercera placa con PFA después de un lavado de 24 horas (24 h de lavado, **condición C**). Las células se contratiñeron con el tinte nuclear DAPI. Se determinaron las CI_{50} del Compuesto 124 en la **condición A**, **condición B** y **condición C**, y se indican en la Tabla 3. La Tabla 3 muestra que el Compuesto 124 sigue siendo muy eficaz tras un lavado de 4 horas, y disminuye solo 6 veces después de un lavado de 24 horas. Estos resultados confirman que el Compuesto 124 se une covalentemente a XPO1.

Tabla 3

	Condición A:	Condición B:	Condición C:
	4 h de tratamiento + no lavado	4 h de tratamiento + 4 h de lavado	4 h de tratamiento + 24 h de lavado
CI_{50} del Compuesto 124	51 nM	57 nM	310 nM

Ensayo de localización de carga de XPO1

Las células U2OS se trataron con 500 nM del Compuesto 124 durante 4 a 24 horas y se fijaron con 100 % de metanol enfriado en hielo (MeOH) y se permeabilizaron/bloquearon con 0,1 % de Tween 20, 0,3 M de glicina, y 1 % de BSA en PBS o se fijaron con PFA (3 % de paraformaldehído y 2 % de sacarosa en PBS) y se permeabilizaron/bloquearon con 0,1 % de Triton-X100 y 1 % de BSA en PBS. Las células fijas se analizaron por inmunofluorescencia (IF) para la localización nuclear de las siguientes proteínas de carga de XPO1: p53, I κ B, Foxo1A, PP2A, p21 y p27. Los núcleos se tiñeron con DAPI. Las imágenes se tomaron a un aumento de 20X. Las imágenes de las células tratadas con el Compuesto 124 mostraron una mayor localización nuclear o completa de las cargas de XPO1.

Ensayo de degradación de XPO1

Las células HT1080 (fibrosarcoma) se trataron con cinco concentraciones diferentes del Compuesto 124 durante 24 horas. El análisis de transferencia de Western de lisados celulares de las células tratadas se usó para determinar la expresión de proteínas de XPO1. Se utilizó beta-actina como un testigo de carga. La FIG. 1 es una imagen de una transferencia de Western obtenida de este experimento, y muestra que el Compuesto 124 degradó XPO1 de forma dependiente de dosis.

Ejemplo 3. Modelo de ratón de artritis inducida por anticuerpos de colágeno (CAIA)

El Compuesto 124 se evaluó en un modelo de ratón inducido por anticuerpos anticolágeno de artritis reumatoide. Específicamente, veinticuatro (24) ratones machos Balb/c, de 6 a 7 semanas de edad, se asignaron aleatoriamente a 3 grupos que recibirían vehículo, Compuesto 124 a 20 mg/kg o Compuesto 124 a 40 mg/kg. El día de estudio 0 (comienzo del estudio), todos los ratones se sometieron a 4 mg de inyección intravenosa de cóctel de anticuerpo ArthritoMAbTM (MD Biosciences n.º 51306001), seguida por una inyección intraperitoneal de LPS (50 μ g/ratón) el día de estudio 3. Los ratones comenzaron el tratamiento el día 6, cuando los puntajes clínicos promedio alcanzaron 2. El tratamiento con el Compuesto 124 se administró por vía oral, dos veces por semana (lunes y miércoles) hasta el día 17.

Los animales se examinaron en busca de signos de artritis el día de estudio 0 en todas las patas (patas delanteras izquierda y derecha, patas traseras izquierda y derecha). Los signos de artritis el día de estudio 0 sirvieron como una línea de base para el parámetro de puntaje clínico de artritis. Las respuestas artríticas se examinaron a diario desde el día 3 hasta el día 8, y los días 10, 12, 15 y 18 (finalización del estudio). Las reacciones de artritis se informaron para cada pata de acuerdo con una escala de 0-4 en orden ascendente de gravedad tal como se muestra en la Tabla 4.

Tabla 4. Puntaje clínico de artritis

Puntaje de artritis	Grado
Sin reacción, normal	0
Leve, pero con definido enrojecimiento e hinchazón del tobillo/la muñeca o aparente enrojecimiento e hinchazón limitados a dígitos individuales, independientemente del número de dígitos afectados	1
Enrojecimiento e hinchazón moderados a severos del tobillo/la muñeca	2

Enrojecimiento e hinchazón de toda la pata incluidos los dígitos	3
Extremidad inflamada al máximo con implicación de múltiples articulaciones	4

Los datos de signos clínicos se presentan como medias \pm EEM (error estándar de la media). Los grupos de tratamiento 2-3 se compararon con el grupo de vehículo 1 utilizando una prueba ANOVA de una sola vía seguida por una posprueba de Tukey. Se considera un valor p de $<0,05$ para representar una diferencia importante.

5 El día de estudio 6, un 88 % de los animales tratados con vehículo mostraron signos clínicos de artritis. Al final del estudio, este valor disminuyó a un 75 %. El porcentaje de animales que mostraron signos clínicos de artritis y se trataron con el Compuesto 124 a una dosis de 20 mg/kg se redujo de un 78 % el día de estudio 6 a un 22 % el día de estudio 18. El porcentaje de animales que mostraron signos clínicos de artritis y se trataron con el Compuesto 124 a una dosis de 40 mg/kg se redujo de un 88 % el día de estudio 6 a un 13 % el día de estudio 18.

10 La FIG. 2 es una gráfica de puntaje clínico medio para todas las patas en el modelo de ratón CAIA de artritis reumatoide en función del día de estudio. La FIG. 1 muestra que el tratamiento con el Compuesto 124 redujo los puntajes de artritis de ratones en el estudio en comparación con el tratamiento con vehículo.

15 En conclusión, el tratamiento con 20 mg/kg o 40 mg/kg de Compuesto 124 redujo el número de animales que expresan enfermedad, así como los puntajes de artritis reumatoide de los animales en este estudio.

20 **Ejemplo 4. Modelos de xenoinjerto**

El Compuesto 124 y el Compuesto 149 se evaluaron en varios modelos de xenoinjerto en ratones.

25 El impacto oncológico del Compuesto 124 y el Compuesto 149 se evaluó utilizando un modelo de xenoinjerto MDA-MB-468 (cáncer de mama triple negativo) en ratones CB-17 SCID. Las células de adenocarcinoma de mama MDA-MB-468 (ATCC n.º HTB-102) se obtuvieron de ATCC. Estas células se cultivaron en medio de DMEM de alta glucosa complementado con 10 % de suero bovino fetal, 1 % de penicilina y estreptomina, y 2 mM de L-Glutamina. Las células se subcultivaron por dilución a una relación de 1:4. Las células MDA-MB-468 se recogieron por tratamiento con tripsina y se contaron utilizando un hemocitómetro. Las células se resuspendieron en PBS a una concentración de 4×10^8 células por ml. Las células se colocaron sobre hielo y se mezclaron con un volumen equivalente de Matrigel (BD Biosciences CB-40234). Veintidós (22) ratones CB-17 SCID se inocularon subcutáneamente en el flanco izquierdo con 4×10^7 células MDA-MB-468. El tratamiento se inició cuando los tumores alcanzaron un volumen medio de $\sim 100 \text{ mm}^3$. Los ratones se asignaron a tres (3) grupos de ocho (8) ratones para el vehículo y siete (7) ratones para cada grupo de tratamiento – Compuesto 124 y Compuesto 149 – de forma tal que el volumen medio del tumor fue $\sim 100 \text{ mm}^3$ en cada grupo. Los ratones se trataron con vehículo, el Compuesto 124 y el Compuesto 149. El Compuesto 124 (10 mg/kg) y el Compuesto 149 (10 mg/kg) se administraron oralmente (PO) una vez al día cada día de la semana. Se registraron los pesos y el estado de los animales a diario y se midieron los tumores los lunes, miércoles y viernes.

40 La FIG. 3A es una gráfica de volumen de tumor medio en función del tiempo y muestra que el volumen de tumor medio se redujo en ratones que portaban un xenoinjerto MDA-MB-468 y tratados con el Compuesto 124 o el Compuesto 149 en comparación con ratones que portan un xenoinjerto MDA-MB-468 y tratados con vehículo.

45 En otro estudio, el impacto del Compuesto 124 en el crecimiento del tumor se evaluó utilizando un modelo de xenoinjerto de cáncer de linfoma de células del manto Z-138 en ratones SCID. Las células de linfoma de células del manto Z-138 (ATCC n.º CRL-3001) se obtuvieron de ATCC. Estas células se cultivaron en medio de IMEM complementado con 10 % de suero de caballo, 1 % de penicilina y estreptomina y 2 mM de L-glutamina. Las células se subcultivaron por dilución a una relación de 1:5 a 1:10. Las células Z-138 se recogieron por centrifugación y se contaron utilizando un hemocitómetro. Las células se resuspendieron en PBS a una concentración de 2×10^8 células por ml. Las células se colocaron sobre hielo y se mezclaron con un volumen equivalente de Matrigel (BD Biosciences CB-40234). Esta mezcla se mantuvo sobre hielo y se inyectó en el flanco izquierdo de ratones en un volumen de 0,2 ml, equivalente a 2×10^7 células por ratón. Treinta y dos (32) ratones CB-17 SCID se inocularon subcutáneamente en el flanco izquierdo con 2×10^7 células Z-138. El tratamiento se inició cuando los tumores alcanzaron un volumen medio de $125,2 \text{ mm}^3$. Los ratones se asignaron a cuatro (4) grupos de ocho (8) ratones de manera tal que el volumen medio de tumor en cada grupo estuviera dentro del rango de 106,5 a $138,8 \text{ mm}^3$. Los ratones se trataron con vehículo, fármaco testigo de estándar de atención/positivo (ciclofosfamida) o Compuesto 124 (5 mg/kg o 15 mg/kg). El Compuesto 124 (5 o 15 mg/kg) se administró oralmente (PO) a diario comenzando el día 1. Se registraron los pesos y estado de los animales a diario y se midieron los tumores los lunes, miércoles y viernes.

60 La FIG. 3B es una gráfica de volumen de tumor medio en función del tiempo y muestra que el volumen de tumor medio se redujo en ratones que portaban un xenoinjerto Z-138 y tratados con el Compuesto 124 en comparación con ratones que portan un xenoinjerto Z-138 y tratados con vehículo. Los resultados obtenidos de la dosis de 15

mg/kg del Compuesto 124, en particular, se compararon favorablemente con los resultados obtenidos utilizando ciclofosfamida.

5 En otro estudio adicional, se evaluaron los efectos del Compuesto 124 en el crecimiento del tumor utilizando un modelo de xenoinjerto de carcinoma hepatocelular Hep3B en ratones SCID. Las células Hep 3B (ATCC n.º HTB-8064) de carcinoma hepatocelular se obtuvieron de ATCC. Estas células se cultivaron en medio DMEM complementado con 10 % de suero bovino fetal, 1 % de penicilina y estreptomina. Las células se subcultivaron por dilución a una relación de 1:4. Las células Hep3B se recogieron por centrifugación y se contaron utilizando un hemocitómetro. Las células se resuspendieron en PBS a una concentración de 5×10^7 células por ml. Las células se colocaron sobre hielo y luego se mezclaron con un volumen equivalente de Matrigel™ (BD Biosciences CB-40234). Esta mezcla se mantuvo sobre hielo y se inyectó en el flanco izquierdo de ratones en un volumen de 0,2 ml, equivalente a 5×10^6 células por ratón. Treinta y dos (32) ratones SCID se inocularon subcutáneamente en el flanco izquierdo con 5×10^6 células Hep 3B. El tratamiento se inició cuando los tumores alcanzaron un volumen medio de $103,7 \text{ mm}^3$ (desviación estándar $\pm 30 \text{ mm}^3$, rango 17-183 mm^3). Los ratones se asignaron a cuatro (4) grupos de ocho (8) ratones de manera tal que el volumen medio de tumor en cada grupo estuviera dentro del rango de 95 a 104 mm^3 . Los ratones se trataron con vehículo, fármaco testigo de estándar de atención (doxorubicina) o Compuesto 124 (5 mg/kg o 15 mg/kg). Con la excepción de la doxorubicina (que se administró IP), todos los compuestos se administraron por sonda oral. El Compuesto 124 (5 o 15 mg/kg) se administró oralmente (PO) a diario. Se registraron los pesos y estado de los animales a diario y se midieron los tumores los lunes, miércoles y viernes.

La FIG. 3C es una gráfica de volumen de tumor medio en función del tiempo y muestra que el volumen de tumor medio se redujo en ratones que portaban un xenoinjerto Hep 3B y tratados con el Compuesto 124 en comparación con ratones que portan un xenoinjerto Hep 3B y tratados con vehículo. Los resultados obtenidos del tratamiento con el Compuesto 124, particularmente la dosis de 15 mg/kg del Compuesto 124, se compararon favorablemente con los resultados obtenidos utilizando doxorubicina.

30 En otro estudio, se evaluaron los efectos del Compuesto 124 en el crecimiento del tumor utilizando un modelo de xenoinjerto de carcinoma colorrectal COLO 205 en ratones SCID. Las células de cáncer colorrectal COLO 205 (CCL-222) se obtuvieron de ATCC. Estas células se cultivaron en medio RPMI-1640 complementado con 10 % de suero bovino fetal, 1 % de penicilina y estreptomina. Las células se subcultivaron mediante transferencia de células flotantes a un nuevo matraz y tratamiento con tripsina de las células adherentes antes del subcultivo a una relación de 1:4. Las células COLO 205 se recogieron por centrifugación y se contaron utilizando un hemocitómetro. Las células se resuspendieron en PBS a una concentración de 5×10^7 células por ml. Las células se colocaron sobre hielo y luego se mezclaron con un volumen equivalente de Matrigel™ (BD Biosciences CB-40234). Esta mezcla se mantuvo sobre hielo y se inyectó en el flanco izquierdo de ratones en un volumen de 0,2 ml, equivalente a 5×10^6 células por ratón. Treinta y dos (32) ratones SCID se inocularon subcutáneamente en el flanco izquierdo con 5×10^6 células COLO 205. El tratamiento se inició cuando los tumores alcanzaron un volumen medio de $103,7 \text{ mm}^3$ (desviación estándar $\pm 30 \text{ mm}^3$, rango 17-183 mm^3). Los ratones se asignaron a cuatro (4) grupos de ocho (8) ratones de manera tal que el volumen medio de tumor en cada grupo estuviera dentro del rango de 95 a 104 mm^3 . Los ratones se trataron con vehículo, fármaco testigo de estándar de atención (5-FU, 5-fluorouracilo), o Compuesto 124 (5 mg/kg o 15 mg/kg). Con la excepción de 5-FU (que se administró IP los días 1 y 3), todos los compuestos se administraron por sonda oral. El Compuesto 124 (5 o 15 mg/kg) se administró oralmente (PO) a diario. Se registraron los pesos y estado de los animales a diario y se midieron los tumores los lunes, miércoles y viernes.

La FIG. 3D es una gráfica de volumen de tumor medio en función del tiempo y muestra que el volumen de tumor medio se redujo en ratones que portaban un xenoinjerto COLO 205 y tratados con el Compuesto 124 en comparación con ratones que portan un xenoinjerto COLO 205 y tratados con vehículo. Los resultados obtenidos del tratamiento con el Compuesto 124, particularmente la dosis de 15 mg/kg del Compuesto 124, se compararon favorablemente con los resultados obtenidos utilizando 5-FU.

55 En otro estudio adicional, se evaluaron los efectos del Compuesto 124 en el crecimiento del tumor utilizando un modelo de xenoinjerto de leucemia linfoblástica aguda MOLT 4 en ratones SCID. Las células de leucemia linfoblástica aguda MOLT 4 (CRL-1582) se obtuvieron de ATCC. Estas células se cultivaron en medio RPMI-1640 complementado con 10 % de suero bovino fetal, 1 % de penicilina y estreptomina. Las células se subcultivaron mediante transferencia de células flotantes a un nuevo matraz y tratamiento con tripsina de células adherentes antes del subcultivo a una relación de 1:4. Las células MOLT 4 se recogieron por centrifugación y se contaron utilizando un hemocitómetro. Las células se resuspendieron en PBS a una concentración de 5×10^7 células por ml. Las células se colocaron sobre hielo y luego se mezclaron con un volumen equivalente de Matrigel™ (BD Biosciences CB-40234). Esta mezcla se mantuvo sobre hielo y se inyectó en el flanco izquierdo de ratones en un volumen de 0,2 ml, equivalente a 5×10^6 células por ratón. Treinta y dos (32) ratones SCID se inocularon subcutáneamente en el flanco izquierdo con 5×10^6 células MOLT 4. El tratamiento se inició cuando los tumores alcanzaron un volumen medio de $106,5 \text{ mm}^3$ (desviación estándar $\pm 33,9 \text{ mm}^3$, VC 31,9 %, rango 43-181 mm^3). Los ratones se asignaron a cuatro (4) grupos de ocho (8) ratones, un grupo de 5 ratones y un grupo de cuatro ratones, de manera tal que el volumen medio de tumor en cada grupo estuviera dentro del rango de 102 a 111 mm^3 . Los ratones se trataron con vehículo, fármaco testigo de estándar de atención (doxorubicina 5 mg/kg IP días 1 y 15), o Compuesto 124 (5 mg/kg o 15

mg/kg). Con la excepción de la doxorubicina (que se administró IP), todos los compuestos se administraron por sonda oral. El Compuesto 124 (5 o 15 mg/kg) se administró oralmente (PO) a diario. Se registraron los pesos y estado de los animales a diario y se midieron los tumores los lunes, miércoles y viernes.

- 5 La FIG. 3E es una gráfica de volumen de tumor medio en función del tiempo y muestra que el volumen de tumor medio se redujo en ratones que portaban un xenoinjerto MOLT 4 y tratados con el Compuesto 124 en comparación con ratones que portan un xenoinjerto MOLT 4 y tratados con vehículo.

10 **Ejemplo 5. Glioblastoma**

10 Las células (U87MG y U251MG) se despegaron y resuspendieron a 1×10^5 células/ml. Se cargaron 5000 células en una placa de goteo colgante (3D Biomatrix Cat. n.º HDP1096) y se incubaron durante 5 días (37 °C; 5 % de CO₂) para formar esferoides. Se colocaron en placas 300 µl de Matrix Gel (Corning Matrigel Cat n.º 354234; Lote n.º 3330622) por pocillo en una placa de 24 pocillos y se incubaron durante 30 minutos. Los esferoides se retiraron de la placa de goteo colgante y se sembraron en el MATRIGEL™ (1 esferoide por pocillo). Los esferoides se incubaron durante 15 minutos y luego se agregaron 460 µl de medios. Después de la incubación durante la noche de los esferoides, se agregó 1 µM de Compuesto 124 a un volumen final de 1 ml/pocillo. Las placas se analizaron en varios puntos de tiempo utilizando microscopios de fase de 40X y 20X, y se tomaron fotos de los esferoides.

20 La FIG. 4 son imágenes de esferoides testigo U87MG y U251MG y esferoides U87MG y U251MG tratados con 1 µM de Compuesto 124, y muestra los efectos del tratamiento con Compuesto 124 en dos líneas celulares de glioblastoma. Los esferoides U87MG tratados con Compuesto 124 (1 µM) demostraron una reducción considerable en el crecimiento celular en comparación con el testigo, sin mostrar ninguna expansión o crecimiento de las células fuera de la esfera. En los esferoides U251 tratados con Compuesto 124, sin embargo, además de la reducción considerable en el crecimiento celular en comparación con el testigo, se observó una reducción de tamaño del esferoide con una completa eliminación de cualquier crecimiento celular fuera de la esfera. Basado en el análisis microscópico, se observó una completa reducción de estas células.

30 Bibliografía

30 Cronshaw JM y Matunis MJ. 2004. The nuclear pore complex: disease associations and functional correlations TRENDS Endocrin Metab. 15:34-39.

35 Falini B et al. 2006. Both carboxy-terminus NES motif and mutated tryptophan(s) are crucial for aberrant nuclear export of nucleophosmin leukemic mutants in NPMc+ AML Blood. 107:4514-4523.

Cai X y Liu X. 2008. Inhibition of Thr-55 phosphorylation restores p53 nuclear localization and sensitizes cancer cells to DNA damage.PNAS. 105:16958-16963.

40 Daelemans D, Afonina E, Nilsson J 2002 A synthetic HIV-1 Rev inhibitor interfering with the CRM1-mediated nuclear export. Proc Natl Acad Sci U S A 99(22):14440-5.98052-2517.

Davis JR et al. 2007. Controlling protein compartmentalization to overcome disease Pharmaceut Res. 24:17-27.

45 Freundt E, Yu L, Park E, et al. 2009 Molecular determinants for subcellular localization of the severe acute respiratory syndrome coronavirus open reading frame 3b protein. J Virol 83(13):6631-40.

Ghildyal R, Ho A, Dias M, et al. 2009 The respiratory syncytial virus matrix protein possesses a Crm1-mediated nuclear export mechanism. J Virol 83(11):5353-62.

50 Ghosh CC et al. 2008 Analysis of nucleocytoplasmic shuttling of NF kappa B proteins in human leukocytes. Methods Mol Biol. 457:279-92.

55 Gupta N et al. 2008 Retinal tau pathology in human glaucomas. Can J Ophthalmol. 2008 Feb; 43(1):53-60.

HoshinoL et al. 2008. Combined effects of p53 gene therapy and leptomycin B in human esophageal squamous cell carcinoma. Oncology. 75:113-119.

60 Lain S et al. 1999a An inhibitor of nuclear export activates the p53 response and induces the localization of HDM2 and p53 to U1A-positive nuclear bodies associated with the PODs Exp Cell Res. 248:457-472.

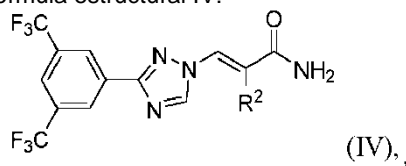
Lain S et al. 1999b. Accumulating active p53 in the nucleus by inhibition of nuclear export: a novel strategy to promote the p53 tumor suppressor function Exp Cell Res. 253:315.

65 Muller PA et al. 2009 Nuclear-cytosolic transport of COMMD1 regulates NF-kappaB and HIF-1 activity. Traffic 10(5):514-27.

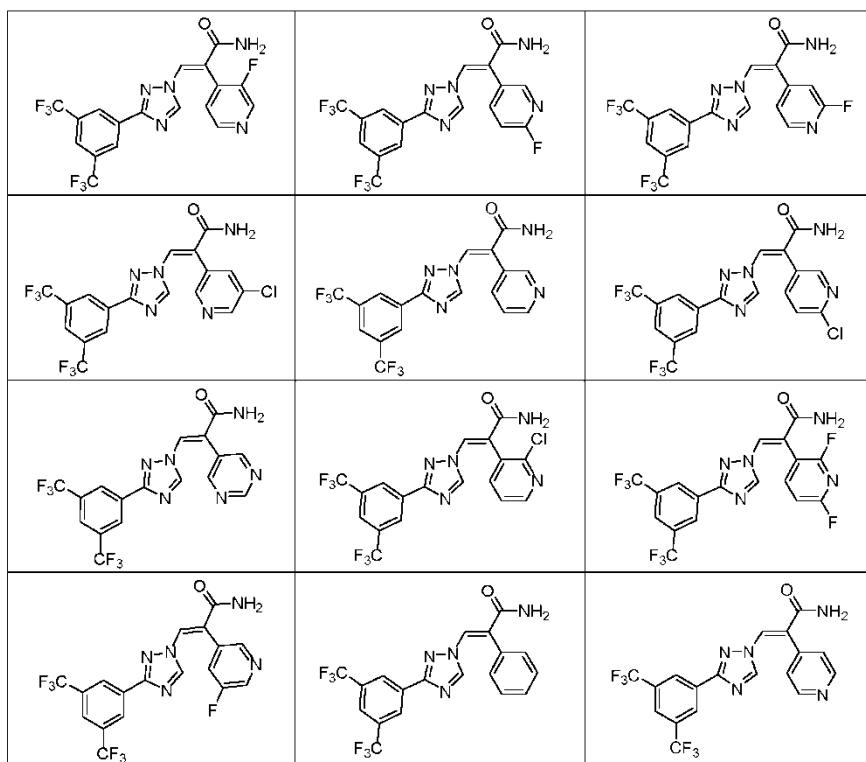
- Mutka S 2007 Nuclear Export Inhibitors (NEIs) as novel cancer therapies AACR Annual Meeting. Poster 5609.
- 5 Mutka S, Yang W, Dong S, et al. 2009. Identification of nuclear export inhibitors with potent anticancer activity in vivo. *Cancer Res.* 69: 510-7.
- Nakahara J et al. 2009. Abnormal expression of TIP30 and arrested nucleocytoplasmic transport within oligodendrocyte precursor cells in multiple sclerosis *J Clin Invest.* 119:169-181.
- 10 Noske A et al. 2008. Expression of the nuclear export protein chromosomal region maintenance/exportin 1/Xpo1 is a prognostic factor in human ovarian cancer. *Cancer.* 112:1733-1743.
- Pollard V y Malim M. 1998 The HIV-1 Rev protein *Annu Rev Microbiol* 52:491-532.
- 15 Rawlinson S, Pryor M, Wright P, Jans D 2009 CRM1-mediated nuclear export of dengue virus RNA polymerase NS5 modulates interleukin-8 induction and virus production. *J Biol Chem* 284(23):15589-97.
- Sanchez V, Mahr J, Orazio N, et al. 2007 Nuclear export of the human cytomegalovirus tegument protein pp65 requires cyclin-dependent kinase activity and the Crm1 exporter. *J Virol* 81(21):11730-6.
- 20 Sorokin AV et al. 2007. Nucleocytoplasmic transport of proteins. *Biochemistry* 72:1439-1457.
- Terry LJ et al. 2007. Crossing the nuclear envelope: hierarchical regulation of nucleocytoplasmic transport. *Science* 318:1412-1416.
- 25 Van der Watt PJ et al. 2008. The Karyopherin proteins, Crm1 and Karyopherin beta1, are overexpressed in cervical cancer and are critical for cancer cell survival and proliferation. *Int J Canc.* 124:1829-1840.
- Walsh MD et al. 2008 Exportin 1 inhibition attenuates nuclear factor-kappaB-dependent gene expression. *Shock* 29:160-166.
- 30 Williams P, Verhagen J, Elliott G 2008 Characterization of a CRM1-dependent nuclear export signal in the C terminus of herpes simplex virus type 1 tegument protein UL47, *J Virol* 82(21):10946-52.
- 35 Yang W 2007 Anti-tumor activity of novel nuclear export inhibitors (NEIs) in multiple murine leukemia models. AACR Annual Meeting. Poster 5597.
- Yao Y et al. 2009. The expression of CRM1 is associated with prognosis in human osteosarcoma. *Oncol Rep.* 21:229-35.
- 40 Zimmerman TL et al. 2006 Nuclear export of retinoid X receptor alpha in response to interleukin-1beta-mediated cell signaling: roles for JNK and SER260. *J Biol Chem* 281: 15434-15440.

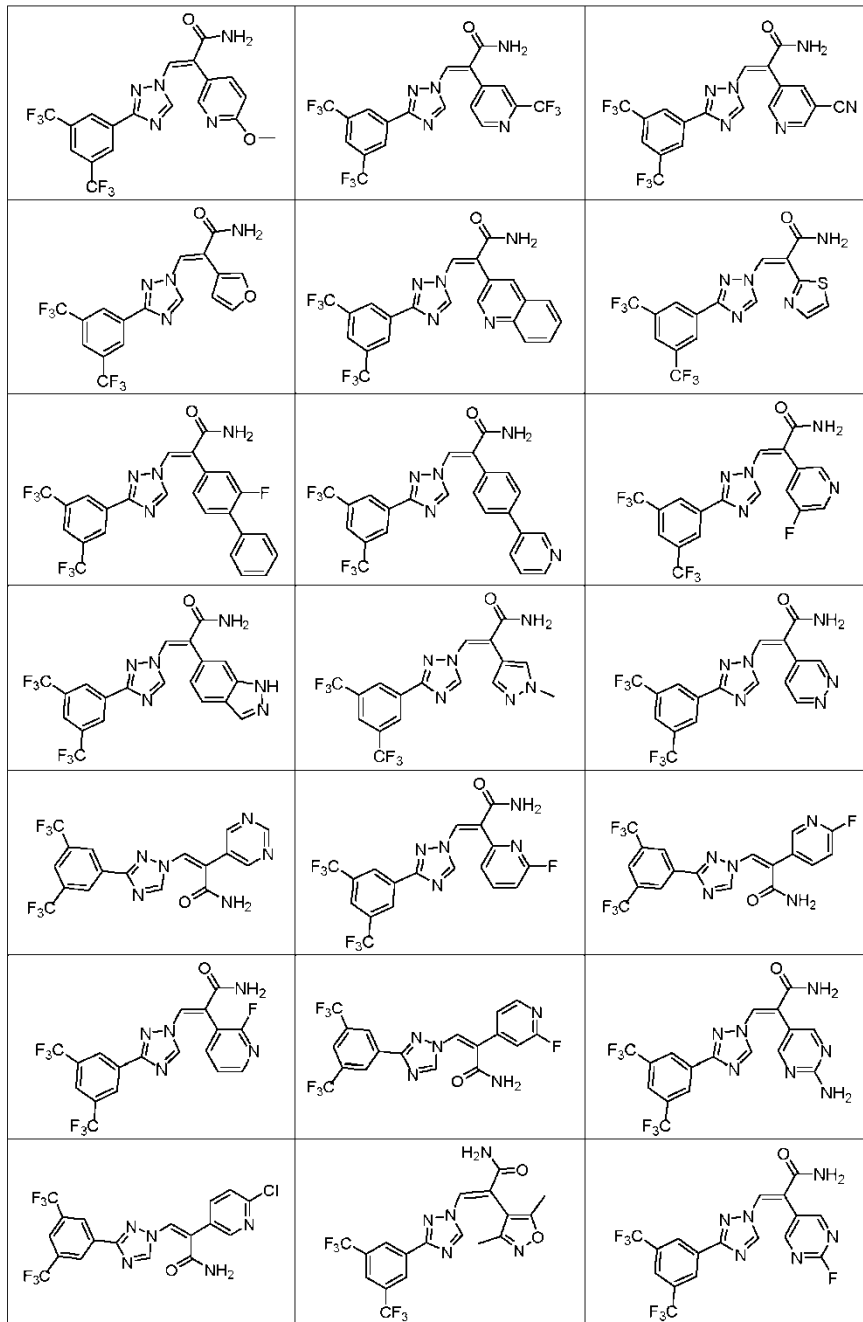
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto representado por la fórmula estructural IV:



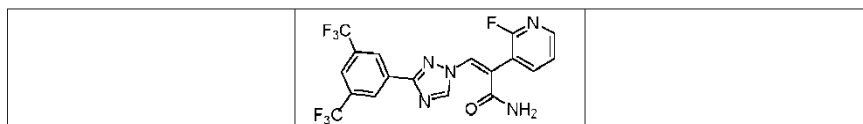
- 5
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde:
R² se selecciona de heteroarilo opcionalmente sustituido que tiene de 5 a 15 átomos en el anillo y arilo opcionalmente sustituido que tiene de 6 a 12 átomos en el anillo;
donde los sustituyentes opcionales en R² son 1, 2 o 3 sustituyentes que se seleccionan independientemente de
10 halógeno, alquilo C₁-C₄, halo-alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, tioalcoxi C₁-C₄, hidroxilo, amino, alquilamino C₁-C₄, dialquilamino C₁-C₄, sulfhidrilo, ciano, arilo C₆ y heteroarilo que tiene 5 o 6 átomos en el anillo.
- 15 2. El compuesto de la reivindicación 1, donde R² es un heteroarilo opcionalmente sustituido que tiene de 5 a 15 átomos en el anillo.
3. El compuesto de la reivindicación 2, donde R² es un heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1, 2 o 3 heteroátomos que se seleccionan independientemente del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre.
- 20 4. El compuesto de la reivindicación 3, donde R² es un heteroarilo de 5 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1, 2 o 3 heteroátomos que se seleccionan independientemente del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre.
- 25 5. El compuesto de la reivindicación 4, donde R² es un pirrolilo, furanilo, tiofenilo, pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, triazolilo, tiadiazolilo u oxadiazolilo opcionalmente sustituido.
6. El compuesto de la reivindicación 3, donde R² es un heteroarilo de 6 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1, 2 o 3 heteroátomos que se seleccionan independientemente del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre.
- 30 7. El compuesto de la reivindicación 6, donde R² es un piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo o triazinilo opcionalmente sustituido.
8. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, donde R² está opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes que se seleccionan independientemente de fluoro, cloro, alquilo C₁-C₄, -CF₃, amino y ciano.
- 35 9. Un compuesto de la reivindicación 1, representado por una cualquiera de las siguientes fórmulas estructurales:





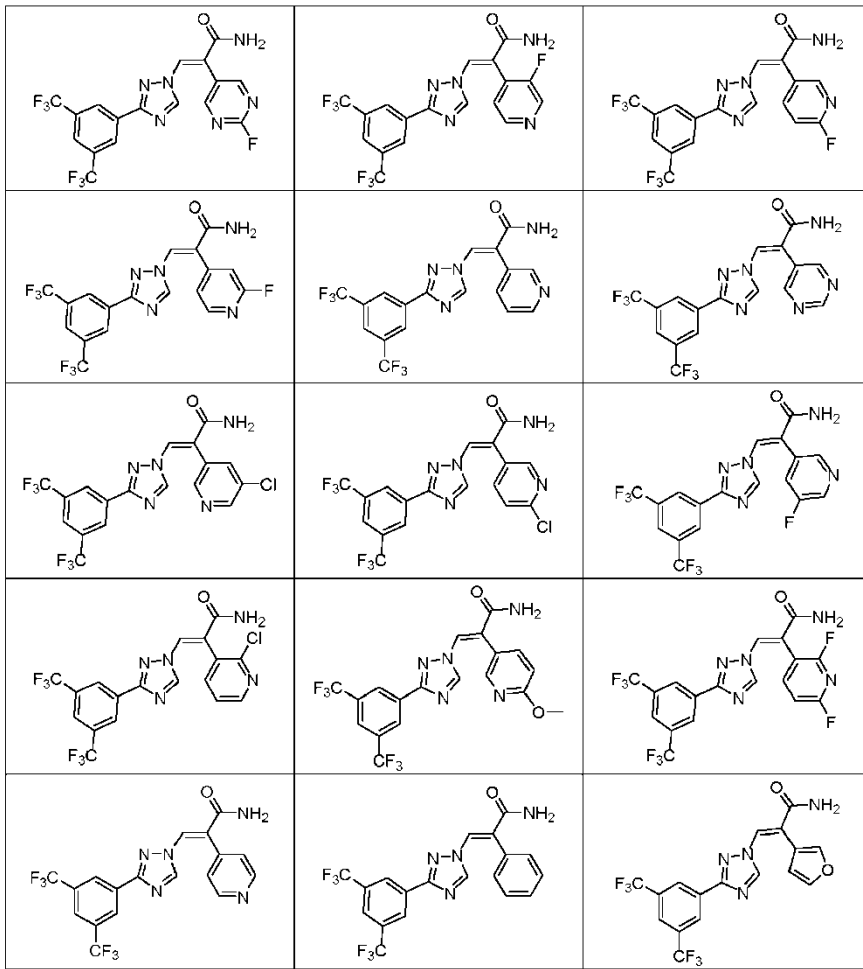
o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores.

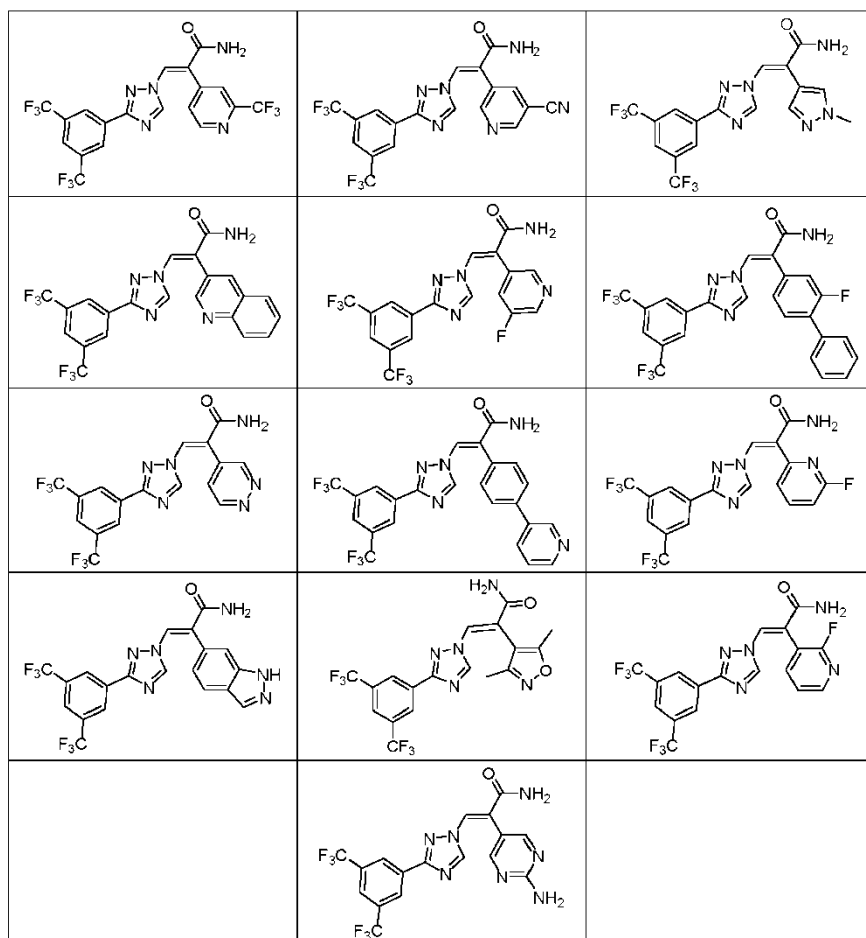
5



10. El compuesto de la reivindicación 9, seleccionado de:

ES 2 724 275 T3

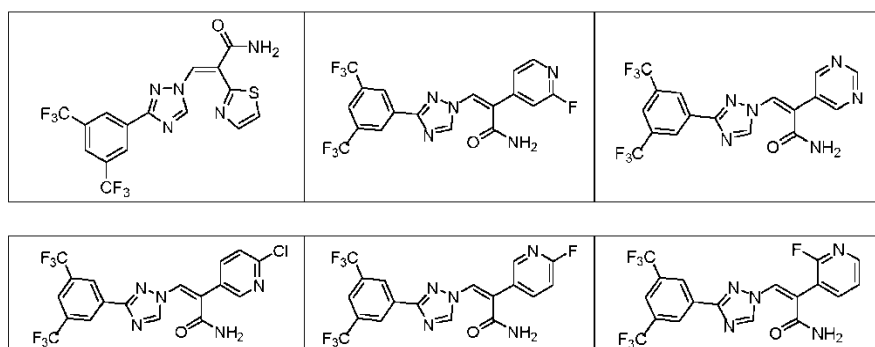




o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, donde el enlace doble exocíclico está en una configuración trans.

5

11. El compuesto de la reivindicación 9, seleccionado de:



10

o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, donde el enlace doble exocíclico está en una configuración cis.

15 12. Una composición farmacéuticamente aceptable que comprende un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

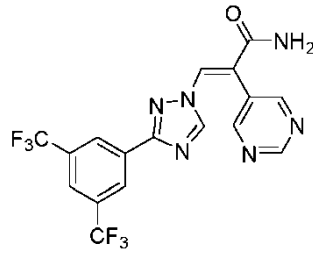
20 13. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-11, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición de la reivindicación 12, para su uso en

- (a) el tratamiento de un trastorno asociado con la actividad de CRM1, o
- (b) promover la curación de heridas en un sujeto que lo necesite.

5 14. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 13, donde el trastorno se selecciona de un trastorno proliferativo, cáncer, un trastorno inflamatorio, un trastorno autoinmunitario, una infección vírica, un trastorno oftalmológico, un trastorno neurodegenerativo, un trastorno del crecimiento anormal de tejidos, un trastorno relacionado con la ingesta de alimentos, una alergia y un trastorno respiratorio.

15. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 13, donde el trastorno es cáncer.

10 16. Un compuesto de la reivindicación 1 representado por la siguiente fórmula estructural



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15 17. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 13, donde el trastorno es mieloma múltiple.

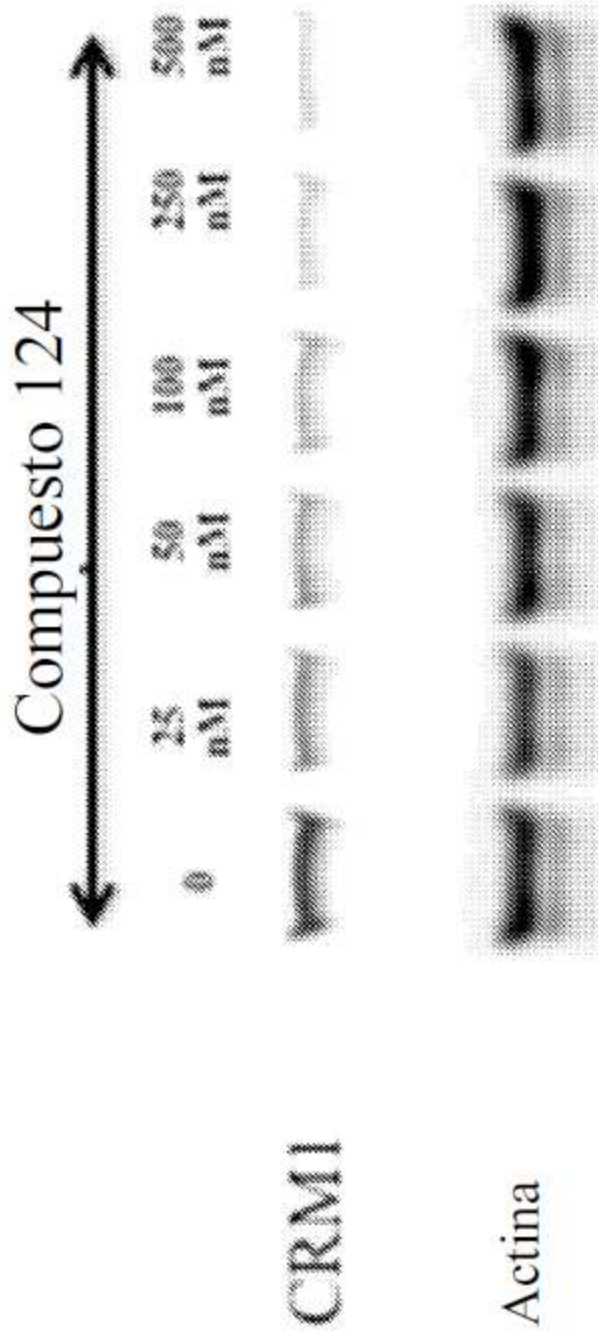


FIG. 1

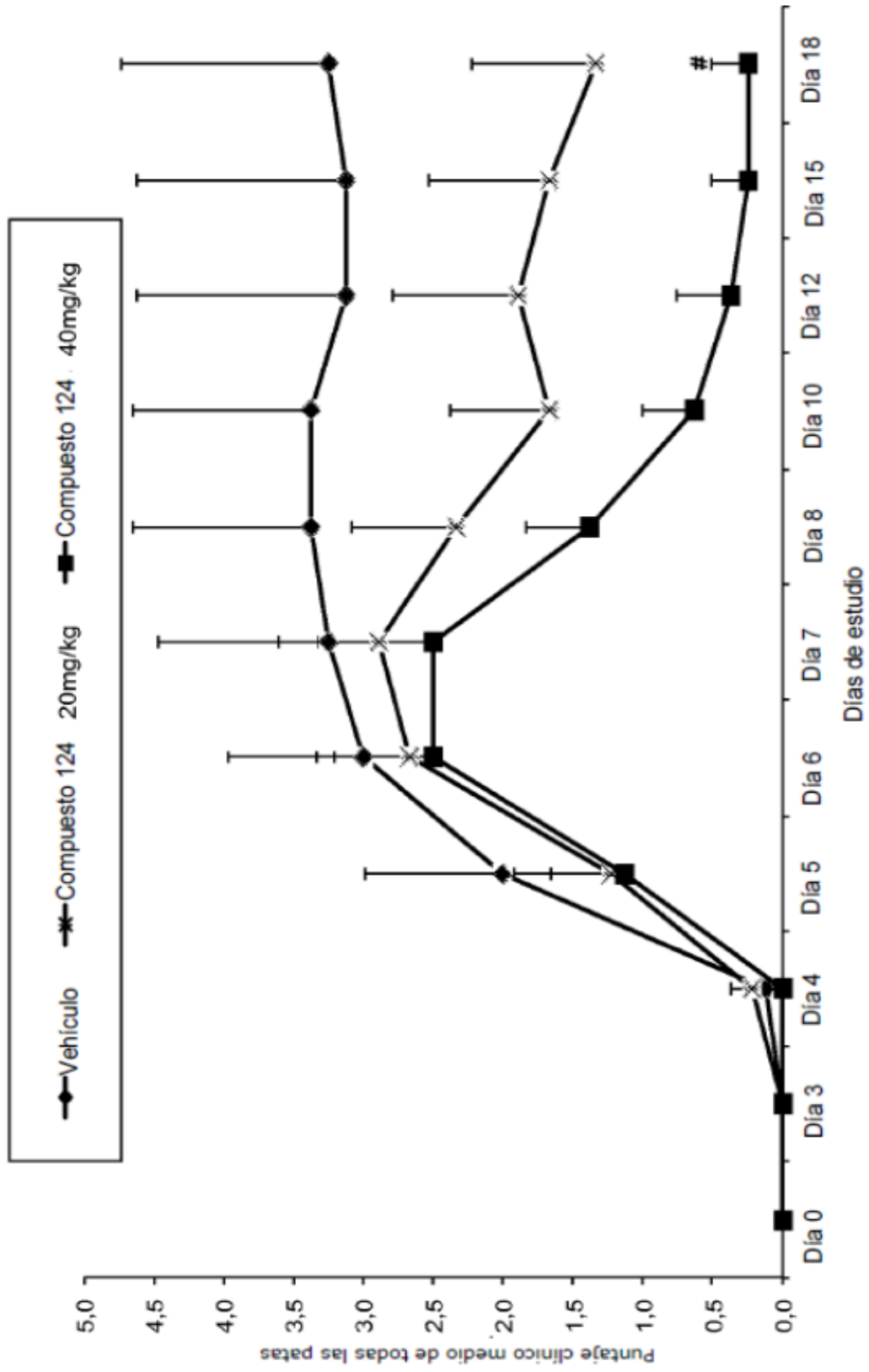


FIG. 2

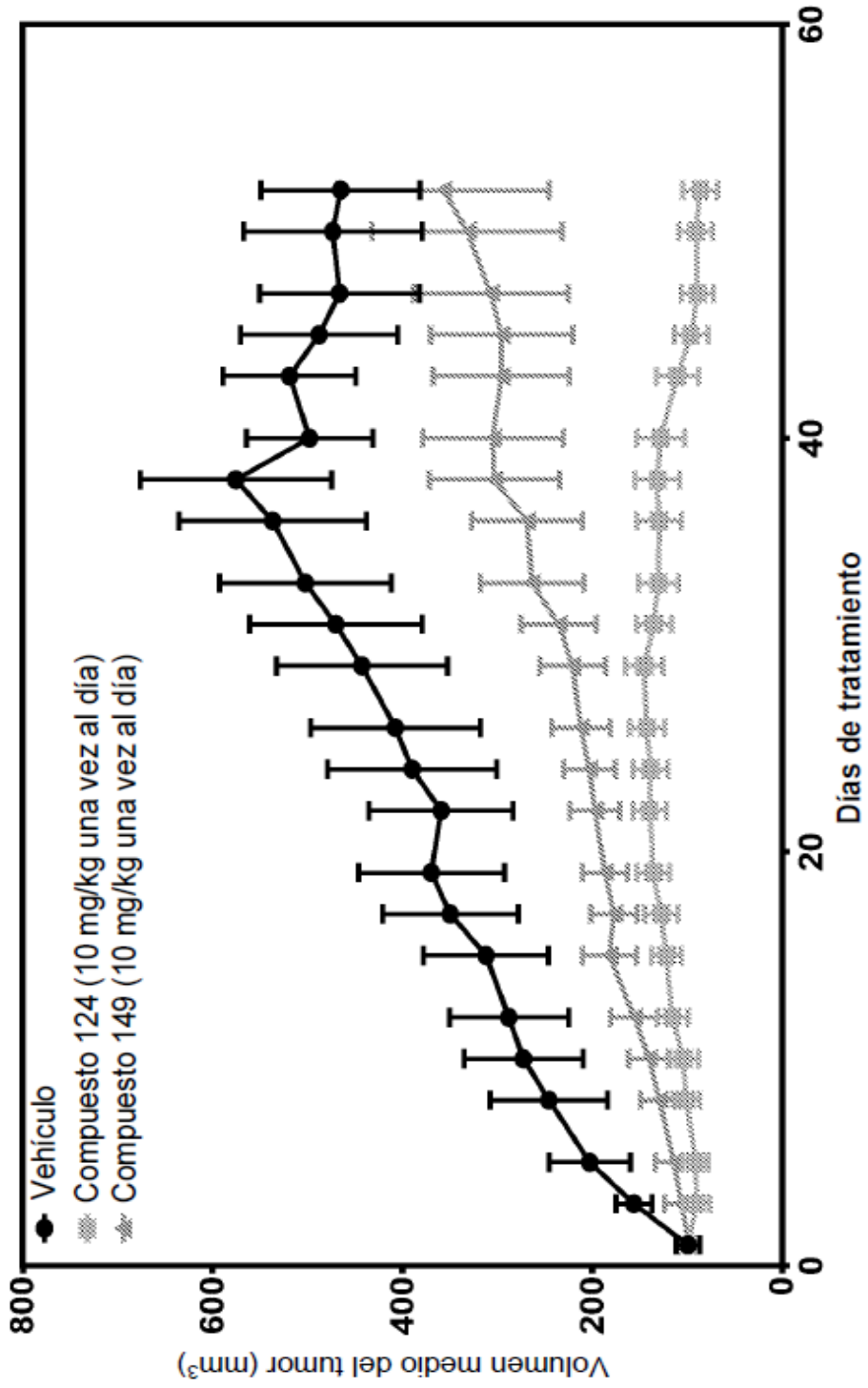


FIG. 3A

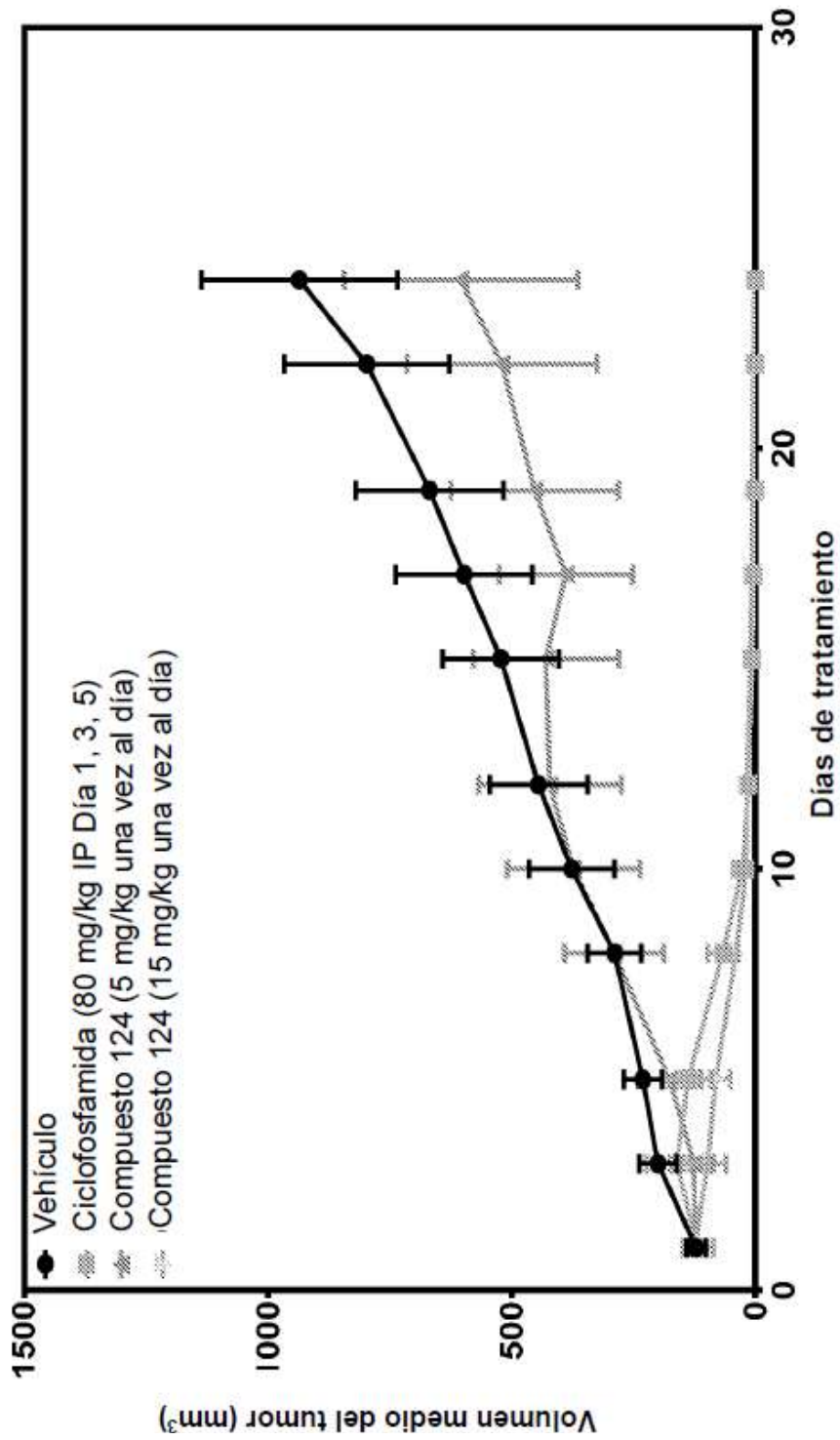


FIG. 3B

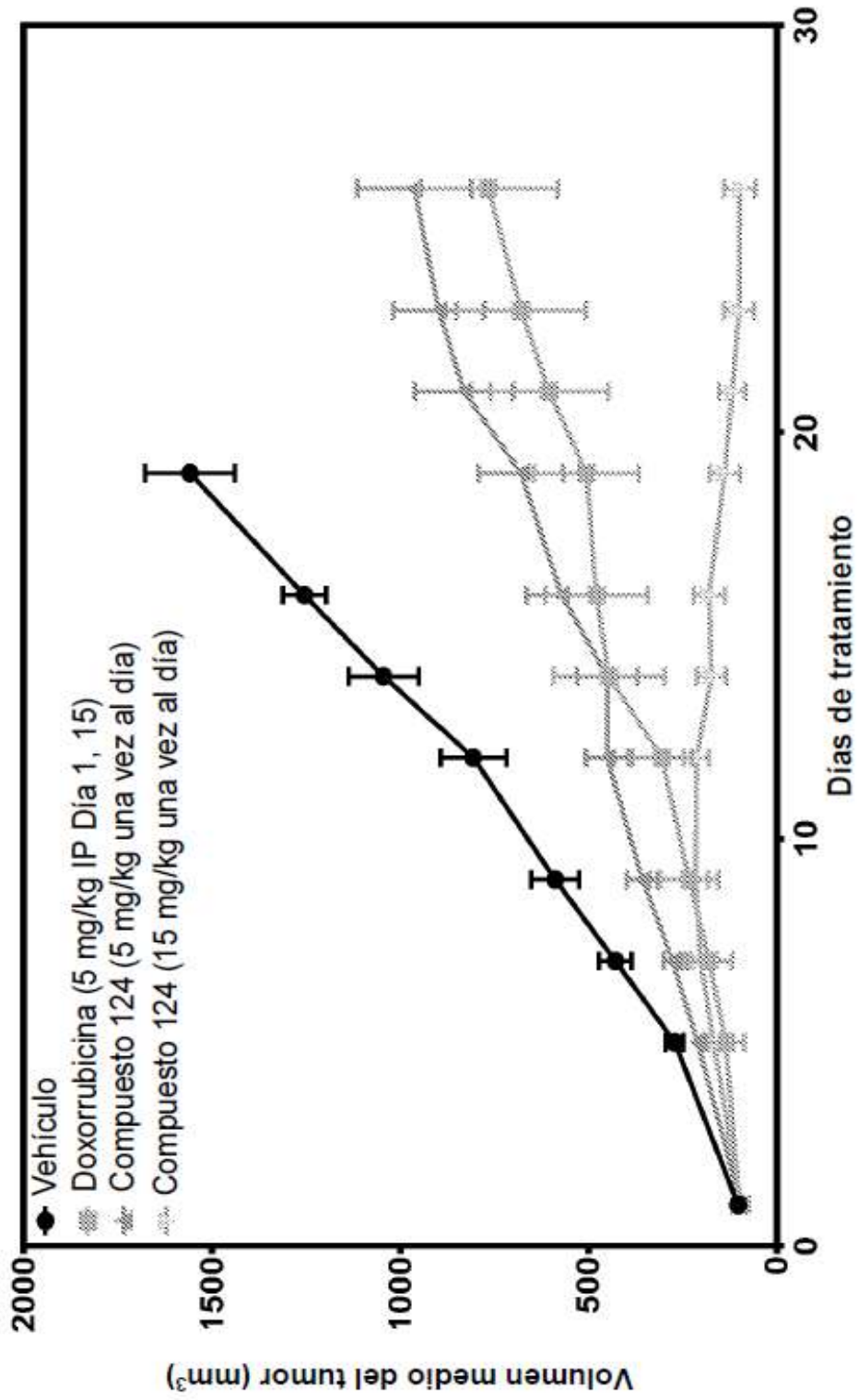


FIG. 3C

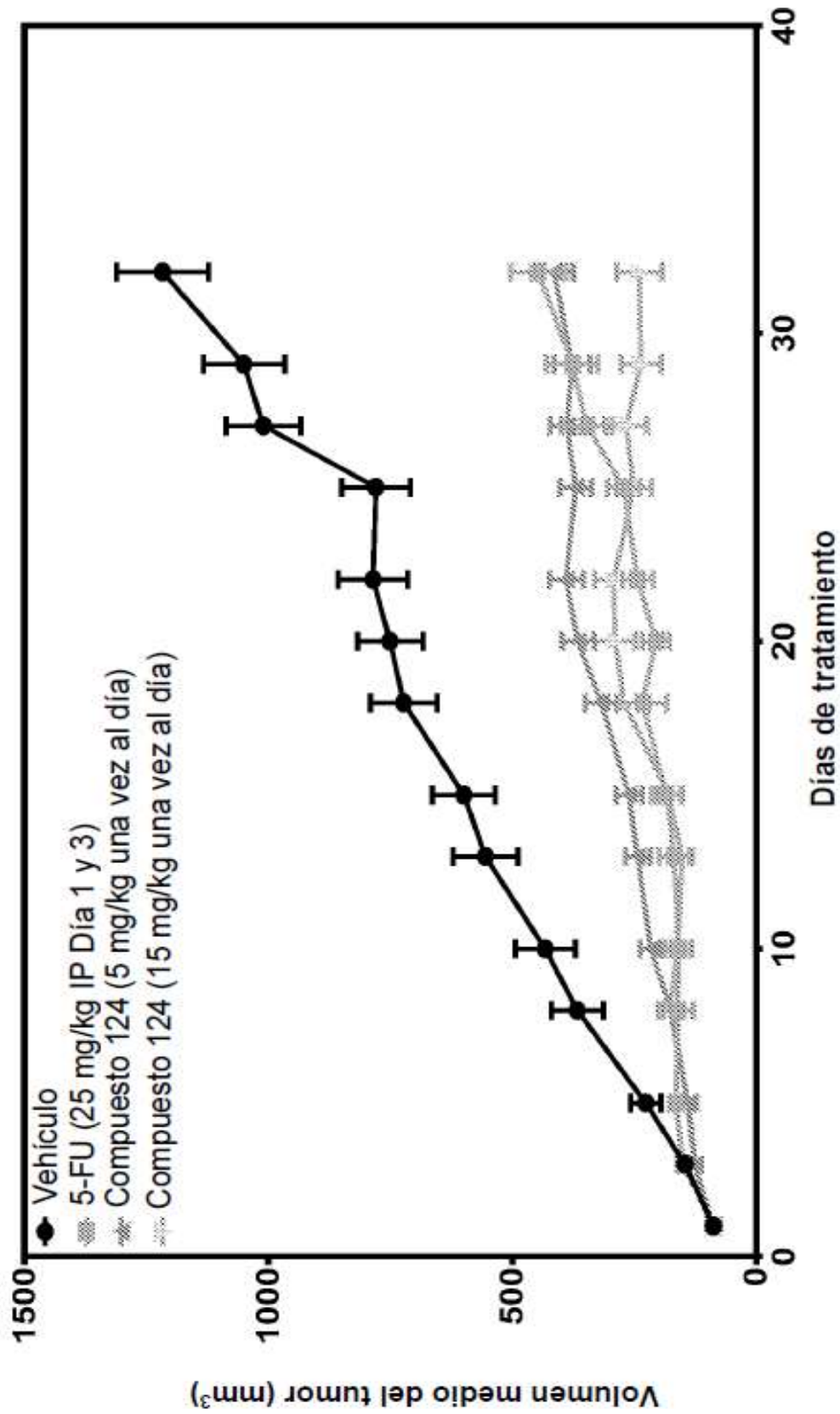


FIG. 3D

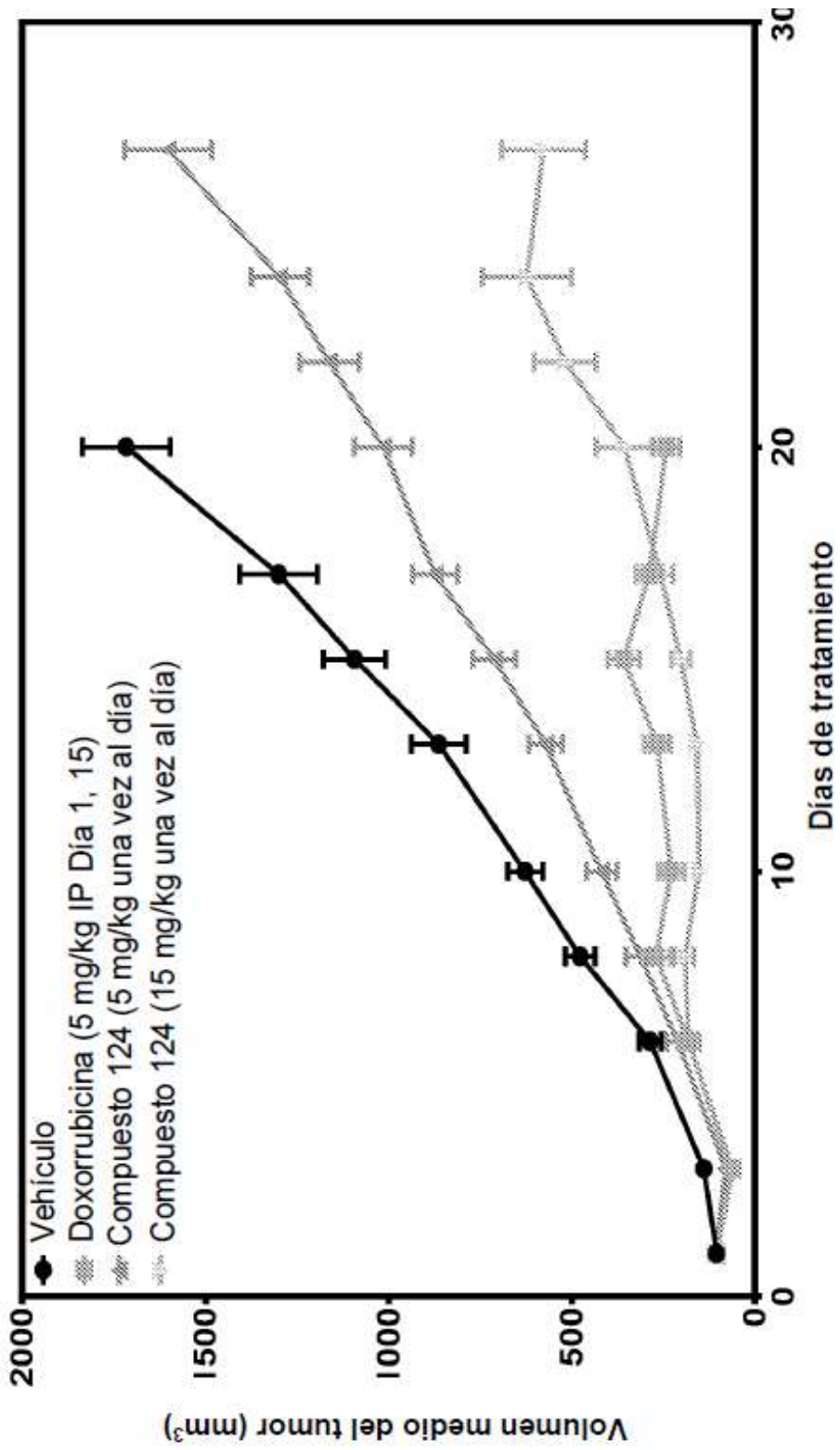


FIG. 3E

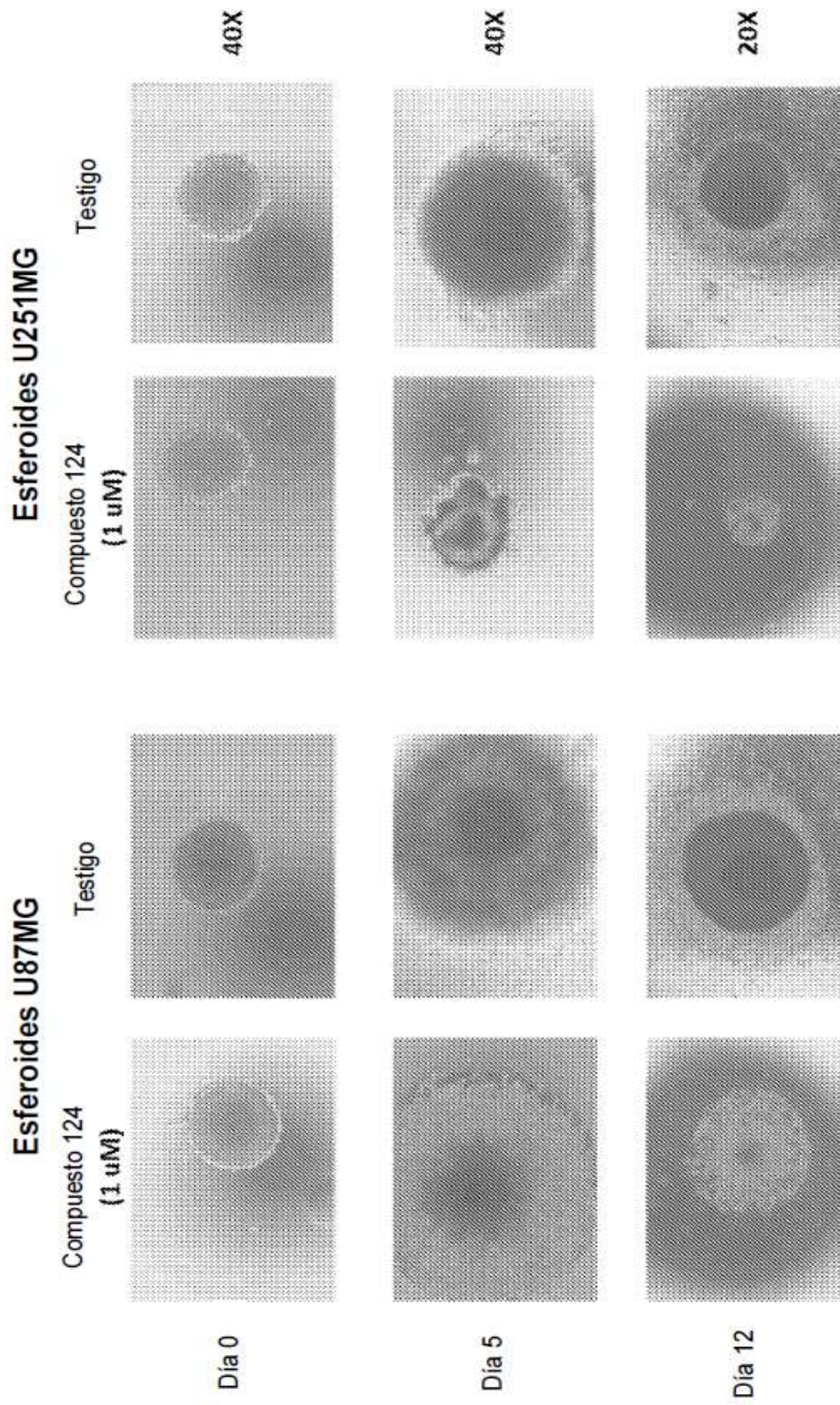


FIG. 4