

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 782 376**

51 Int. Cl.:

C07D 401/14 (2006.01)

C07D 401/02 (2006.01)

C07D 279/14 (2006.01)

C07D 241/40 (2006.01)

C07D 487/04 (2006.01)

C07D 265/36 (2006.01)

C07D 498/04 (2006.01)

A61K 31/4162 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.10.2009 E 16187663 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.02.2020 EP 3135672**

54 Título: **Composiciones y métodos para tratar trastornos de alcoholismo, dolor y otras enfermedades**

30 Prioridad:

10.10.2008 US 104672 P

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

14.09.2020

73 Titular/es:

**VM DISCOVERY, INC. (100.0%)
45535 Northport Loop East
Fremont CA 94538, US**

72 Inventor/es:

WU, JAY JIE-QIANG

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 782 376 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

Composiciones y métodos para tratar trastornos de alcoholismo, dolor y otras enfermedades

5 **Referencia cruzada a solicitud relacionada**

La presente solicitud reivindica la prioridad de la solicitud provisional estadounidense n.º 61/104.672, presentada el 10 de octubre de 2008 y titulada "COMPOSITIONS AND METHODS FOR TREATING ALCOHOL USE DISORDERS, PAIN AND OTHER DISEASES".

10 **1. Declaración sobre los derechos de las invenciones realizadas en virtud de la financiación federal para la investigación y el desarrollo**

La presente invención se realizó en parte con el apoyo del Gobierno Federal de los Estados Unidos con la subvención n.º R44AA014843. El Gobierno Federal de los Estados Unidos puede tener determinados derechos en la invención.

15 **2. Campo de la invención**

20 La presente invención se refiere de forma general a compuestos que se unen o antagonizan específicamente la isozima épsilon de la proteína quinasa C (PKC ϵ), y a las composiciones farmacéuticas que contienen dichos compuestos, y al uso terapéutico de aquellos compuestos.

25 **3. Antecedentes de la invención**

La dependencia del alcohol y el alcoholismo son problemas de salud pública significativos a los que se enfrentan muchos países. Solo en los Estados Unidos, los trastornos por alcoholismo afectan a 14 millones de personas, costando aproximadamente 184.000 millones de dólares al año debido a la pérdida de salarios, costes legales, y costes médicos resultantes de las lesiones asociadas y enfermedades hepáticas, cardíacas, neoplásicas o infecciosas. El tratamiento consiste generalmente en intervenciones farmacológicas para gestionar la detoxificación, y terapias psicosociales destinadas a la rehabilitación y a la reducción de los problemas asociados al alcohol. Aunque algunos tratamientos son eficaces para reducir el consumo de alcohol, se estima que un 40-70 % de pacientes vuelven a beber en exceso en un año después del tratamiento (Addiction (1996) 91:1773-1796). Los avances en neurociencia han suscitado el interés en desarrollar agentes farmacéuticos que disminuyan el ansia por el alcohol y proporcionen un tratamiento más eficaz. De este modo, solo se han homologado tres fármacos para el tratamiento en los Estados Unidos: Disulfuram, naltrexona y acamprosato. Disulfuram es un inhibidor irreversible de la aldehído deshidrogenasa y refuerza el deseo de un paciente de evitar el alcohol debido ya que cuando se consume alcohol, los niveles de acetaldehído aumentan, dando como resultado náuseas, hipotensión y sofocos. Disulfuram es útil para el tratamiento a corto plazo e pacientes muy motivados y que siguen el tratamiento, pero no existe evidencia de que sea eficaz en el tratamiento a largo plazo y comporta un riesgo de toxicidad hepática, cardíaca, y para el sistema nervioso si se toma con alcohol. Naltrexona es un antagonista del receptor opioide no selectivo que disminuye los efectos de euforia y refuerzo del alcohol y reduce la recaída en la bebida, especialmente cuando se combina con psicoterapia. Aunque la mayoría de estudios han mostrado que es beneficioso (Addiction (2001) 96:1565-1573 y referencias de dicho documento), otros no (N Eng J Med (2001) 345:1734-1739 y referencias de dicho documento). Su utilidad clínica parece ser limitada ya que naltrexona puede producir fatiga, sedación, náuseas, y dolor abdominal en un número significativo de pacientes, sus efectos beneficiosos tienden a disminuir con el tiempo, y el seguimiento del tratamiento es variable. Acamprosato puede reducir la frecuencia de la bebida y está indicado para el mantenimiento de la abstinencia (Am J Health Syst Pharm (2004) 61:2272-2279 y referencias de dicho documento). Su mecanismo de acción no se entiende bien, aunque se cree que puede actuar principalmente para inhibir los receptores de NMDA y mGluR5. Aunque generalmente se tolera bien, puede producir diarrea en hasta un 20 % de pacientes, y puede producir también erupciones, mareo, y pérdida de libido. Para naltrexona y acamprosato, el seguimiento del tratamiento es generalmente bajo, completando el tratamiento solo aproximadamente la mitad de los pacientes con cualquiera de los fármacos. Claramente, existe una necesidad de desarrollar compuestos más eficaces, y se están estudiando actualmente algunos nuevos, incluyendo el antagonista del receptor 5HT₃ ondansetrón y el anticonvulsivo topimarato (Am J Health Syst Pharm (2004) 61:2380-2388 y referencias de dicho documento).

Un gran cuerpo clínico de datos se ha acumulado a lo largo de estudios de ratones deficientes en PKC ϵ y animales tratados con un péptido inhibidor de PKC ϵ , lo que respalda el uso terapéutico de inhibidores de PKC ϵ para tratar la dependencia del alcohol y el alcoholismo (Hodge *et al.*, Nat. Neurosci., 1999, 2, 997-1002). Utilizando ratones inactivados genéticamente para PKC ϵ , se ha mostrado que PKC ϵ regula el consumo de alcohol, dependencia y recompensa de los opioides. La restauración del PKC ϵ neuronal por medio de la expresión transgénica regulada por tetraciclinas eleva los niveles de captación de alcohol observados en ratones silvestres, indicando que el reducido consumo de alcohol en ratones inactivados genéticamente para PKC ϵ se debe a la pérdida de PKC ϵ en neuronas adultas (Choi *et al.*, J. Neurosci., 2002, 22, 9905-9911). Los ratones inactivados genéticamente para PKC ϵ muestran una autoadministración operativa reducida del alcohol y una recaída reducida de la bebida tras la privación de

alcohol (Olive *et al.*, Eur. J Neurosci., 2000, 12, 4131-4140). Estos hallazgos se asocian a convulsiones por abstinencia de alcohol menos graves (Olive *et al.*, Neuroscience, 2001, 103, 171-179) y una liberación de dopamina marcadamente reducida en el núcleo accumbens tras la inyección de etanol (Olive *et al.*, Eur. J. Neurosci., 2000, 12, 4131-4140). Estos resultados sugieren que las propiedades de refuerzo y recompensa positivas del alcohol, así como los efectos negativos de la retirada del alcohol, se reducirían por la inhibición de PKC ϵ .

Otros estudios proporcionan un caso fuerte para el uso terapéutico de inhibidores de PKC ϵ para reducir el dolor asociado a la polineuropatía alcohólica y otro dolor inflamatorio y neuropático. Otro estudio (Dina *et al.*, J. Neurosci., 2000, 20, 8614-8619) analizó el papel de PKC ϵ en el dolor inducido por alcohol utilizando un modelo de hiperalgesia inducida por alcohol en rata de y descubrió que la hiperalgesia se atenúa de forma importante mediante inhibidores de PKC ϵ no selectivos y mediante un inhibidor peptídico selectivo para PKC ϵ , ϵ V1-2, inyectado por vía intradérmica en el sitio del ensayo nociceptivo. Otro estudio (Aley *et al.*, J. Neurosci., 2000, 20, 4680-4685) identificó un mecanismo mediado por PKC ϵ para el dolor inflamatorio crónico. En este caso, un inhibidor no selectivo de algunas isozimas de PKC y un inhibidor de PKC ϵ selectivo antagonizaron igualmente la respuesta hiperalgésica prolongada en la pata trasera a la que se había inyectado carragenato.

Además, la evidencia indica que los inhibidores de PKC ϵ serían útiles en el tratamiento de la ansiedad, que se asocia comúnmente al alcoholismo y puede contribuir a un exceso en la bebida. Otros estudios (Hodge *et al.*, Nat. Neurosci., 1999, 2, 997-1002; Hodge *et al.*, J. Clin. Invest., 2002, 110, 1003-1010) examinaron la función del receptor GABA_A en ratones inactivados genéticamente para PKC ϵ y descubrieron que estos ratones eran supersensibles a los efectos hipnóticos agudos de los barbitúricos, benzodiacepinas, etanol y neuroesteroides.

Una gran cantidad de evidencias procedentes de estudios preclínicos y análisis de tumores en pacientes ha indicado que PKC ϵ es un oncogén transformante y juega un papel crítico en la proliferación de células tumorales, motilidad, invasión y resistencia a fármacos (Gorin & Pan, Molecular Cancer, 2009, 8, 9). *In vitro*, se ha demostrado que la expresión en exceso de PKC ϵ aumenta la proliferación, motilidad, y la invasión de fibroblastos o células epiteliales inmortalizadas. Además, los xenoinjertos y los modelos animales transgénicos han mostrado claramente que la expresión en exceso de PKC ϵ es tumorigénica dando como resultado una enfermedad metastásica. Se ha descubierto que PKC ϵ se expresa en exceso en líneas celulares derivadas de tumores y en especímenes de tumores histopatológicos procedente de diversos sitios de órganos. La activación de PKC ϵ produce la regulación en exceso de inhibidores de proteínas de la apoptosis (IAP) y NDR1 (proteína resistente a multifármacos) dando como resultado una antiapoptosis y una resistencia a la quimioterapia (Bourguignon *et al.*, J. Biol. Chem., 2009, 284, 26533-26546). Por lo tanto, los inhibidores de PKC ϵ podrían ser útiles en el tratamiento de varios cánceres incluyendo el cáncer de mama, de cabeza y cuello, de próstata y de pulmón utilizados tanto solos como en combinación con un tratamiento contra el cáncer normalizado.

En otro estudio de diabetes de tipo 2 (Schmitz-Peiffer *et al.*, Cell Metabolism, 2007, 6, 320-328), se estableció un papel para PKC ϵ en la disfunción de linfocitos β . La delección de PKC ϵ , aumento la secreción de insulina y evitó la intolerancia a la glucosa en ratones alimentados con grasa. De manera importante, un péptido inhibidor de PKC ϵ mejoró la disponibilidad de insulina y la tolerancia a la glucosa en ratones diabéticos. En otro estudio (Samuel *et al.*, J. Clin. Invest., 2007, 117, 739-745), PKC ϵ , aunque no otras isoformas de PKC, se activó en ratas alimentadas con pienso con alto contenido de grasas dando como resultado esteatosis hepática y resistencia hepática a la insulina. La inactivación de la expresión de PKC ϵ por tratamiento de las ratas con un oligonucleótido de sentido contrario contra PKC ϵ protegió a las ratas de la resistencia a la insulina hepática inducida por grasa. Por lo tanto, Los inhibidores de PKC ϵ de la presente invención podrían ser beneficiosos en el tratamiento de la diabetes de tipo 2 o tipo 1 en seres humanos.

En otro estudio (Kaiser *et al.*, Arch. Biochem. Biophys., 2009, 482, 104-111), se mostró que PKC ϵ contribuye a la esteatosis hepática en la enfermedad experimental de hígado graso inducida por etanol y no alcohólica utilizando ratones inactivados genéticamente para PKC ϵ y en ratones silvestres que recibieron un oligonucleótido de sentido contrario para inactivar la expresión de PKC ϵ . Los datos sugieren que la activación de PKC ϵ agrava la acumulación de lípidos hepáticos induciendo la resistencia a la insulina. Por lo tanto, la inhibición de PKC ϵ con los inhibidores de la presente invención podría evitar y/o tratar las enfermedades hepáticas.

Se demostró también que PKC ϵ es una diana para controlar la inflamación y los trastornos inmunomediados (Aksoy *et al.*, Intern. J. Biochem. Cell Biol., 2004, 36, 183-188). El control de la actividad quinasa de PKC ϵ puede representar una estrategia eficaz para evitar o tratar determinados trastornos inflamatorios de origen microbiano. Adicionalmente, la inhibición farmacológica de PKC ϵ suprimió la inflamación crónica en un modelo de trasplante cardiaco en murino (Koyanagi *et al.*, J. Mol. Cell. Cardio., 2007, 43, 517-522). Es posible que los inhibidores de PKC ϵ de la presente invención puedan utilizarse terapéuticamente para la prevención y el tratamiento de diversas dolencias inflamatorias asociadas, por ejemplo, a la infección microbiana y el trasplante de órganos.

Los estudios anteriormente mencionados proporcionan un caso fuerte para el desarrollo de inhibidores de PKC ϵ para tratar las enfermedades o trastornos o dolencias mencionadas anteriormente. Dado el gran número de personas a las que se puede ayudar con dicho fármaco, y dado el alto coste de estas enfermedades, los beneficios para la sociedad podrían ser enormes si se pudiera desarrollar un inhibidor eficaz de PKC ϵ .

PKC es una familia de serina-treonina quinasas con importantes papeles en el crecimiento celular, diferenciación, canales de iones y regulación del receptor, expresión génica, la continuidad del tumor y la apoptosis. La familia de PKC de mamífero contiene al menos 9 genes agrupados en 3 clases: isozimas de PKC convencionales (α , β , γ),
 5 novedosas (δ , ϵ , η /I, θ), y atípicas (ζ , ι / λ). Se ha considerado que los inhibidores de PKC son atractivos como agentes terapéuticos. Un inhibidor relativamente selectivo de PKC β , LY333531, se ha utilizado en un estudio clínico para el tratamiento de la retinopatía diabética. Se ha sugerido el uso de inhibidores de PKC en aplicaciones clínicas que varían desde el tratamiento de la psoriasis al cáncer (Expert Opin Investig Drugs (2001) 10:2117-2140 y referencias del anterior). El conocimiento de los papeles específicos atribuibles a isozimas PKC individuales ha
 10 estado impedido por la ausencia de fármacos selectivos para isozimas -no existen actualmente inhibidores de moléculas orgánicas pequeñas selectivos de PKC ϵ y la investigación de fármacos selectivos ha sido difícil debido a diversas limitaciones metodológicas (Biochemical Journal (2003) 371:199-204 y referencias del anterior).

Los documentos WO 2007/006546, WO2005/082367 y WO2005/039549 describen compuestos que inhiben PKC ϵ .

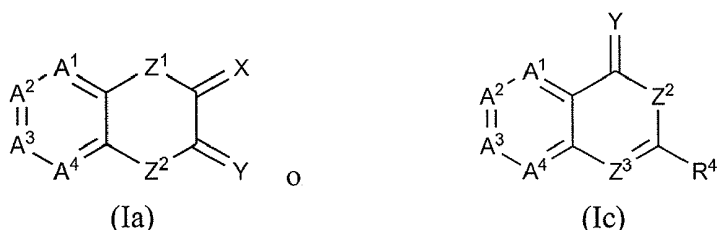
Por lo tanto, sigue existiendo una fuerte necesidad de compuestos que actúen como inhibidores selectivos de la isozima épsilon de la proteína PKC.

4. Sumario de la invención

En un primer aspecto, la invención proporciona compuestos para su uso en un método de tratamiento especificado definido en las reivindicaciones 1 a 6. En otro aspecto, la invención proporciona una composición farmacéutica como se define en las reivindicaciones 7 a 10. En un aspecto adicional, la invención proporciona los compuestos o las composiciones farmacéuticas para su uso en un método de tratamiento como se define en las reivindicaciones 11 y
 25 12. También se proporciona un compuesto como se define la reivindicación 13.

5. Descripción detallada

En el presente documento, se describe un compuesto que tiene la Fórmula estructural (Ia) o (Ic):



o una sal, solvato, o un derivado fisiológicamente funcional del mismo, en el que:

35 X e Y son independientemente CR¹R⁵, NR¹, O o S, con la condición de que al menos uno de X e Y sea CR¹R⁵ o NR¹;

Z¹ y Z² son independientemente CHR², NR², O, o S;

Z³ es CR⁶ o N;

40 A¹, A², A³, y A⁴ son independientemente CR³ o N;

cada R¹, R², R³, R⁴, y R⁵ es independientemente un átomo de hidrógeno, halógeno, acilo, acilo sustituido, alcóxicarbonilo, alcóxicarbonilo sustituido, ariloxycarbonilo, ariloxycarbonilo sustituido, -C(O)NR⁷R⁸, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo, heteroarilalquilo sustituido, heteroalquilo, o heteroalquilo sustituido;

45 R⁷ y R⁸ son independientemente hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo, heteroarilalquilo sustituido, heteroalquilo, o heteroalquilo sustituido, o, de forma alternativa, R⁷ y R⁸, tomados en conjunto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo de cicloheteroalquilo de 4, 5, 6, o 7 miembros;

50 con las siguientes salvedades:

(a) al menos uno de Z¹ y Z² es CHR² o NR²;

(b) al menos uno de A¹, A², A³, y A⁴ es CR³;

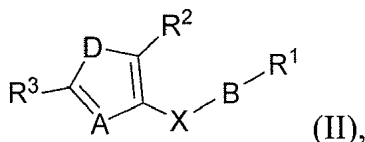
(c) al menos uno de R¹, R², R³ y R⁵ no es hidrógeno;

55 (d) cuando R¹ y R⁵ son independientemente hidrógeno, arilo o arilo sustituido; R² es hidrógeno, arilalquilo o arilalquilo sustituido; entonces R³ no es arilo, arilo sustituido, heteroarilo, o heteroarilo sustituido;

(e) cuando R³ es -C(O)NR⁵R⁶; R² es hidrógeno o arilalquilo sustituido; y al menos uno de R¹ y R⁵ no es

halógeno, acilo, acilo sustituido, alcoxicarbonilo, alcoxicarbonilo sustituido, alquilo, o alquilo sustituido; y (f) cuando R³ es -C(O)NR⁵R⁶; R⁵ es hidrógeno; R⁶ es alquilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, heteroarilo, heteroalquilo o arilo sustituido; R² es hidrógeno o arilalquilo sustituido; entonces al menos uno de R¹ no es halógeno, acilo, acilo sustituido, alcoxicarbonilo, alcoxicarbonilo sustituido, alquilo, o alquilo sustituido.

También se describe en el presente documento un compuesto que tiene la Fórmula estructural (II):



o una sal, solvato, o un derivado fisiológicamente funcional del mismo, en el que:

A es N o CH;

B es un cicloalquilo de 5, 6, o 7 miembros, cicloalquilo sustituido, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, o anillo heteroarilo sustituido;

D es NR⁴, S, u O;

R¹, R², R³, y R⁴ son independientemente hidrógeno, halógeno, acilo, acilo sustituido, alcoxicarbonilo, alcoxicarbonilo sustituido, ariloxycarbonilo, ariloxycarbonilo sustituido, -C(O)NR⁵R⁶, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo, heteroarilalquilo sustituido, heteroalquilo, o heteroalquilo sustituido;

R⁵ y R⁶ son independientemente hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo, heteroarilalquilo sustituido, heteroalquilo o heteroalquilo sustituido, o, de forma alternativa, R⁵ y R⁶, tomados en conjunto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo de 4, 5, 6, o un anillo de cicloheteroalquilo de 7 miembros; y

X es -CH₂-, -CH₂-O-, -CH₂-S-, -O- o -S-.

También se describe en el presente documento una composición farmacéutica que comprende uno o más compuestos de la presente invención que tienen la Fórmula estructural (Ia), (Ic), (Ii) o (II), o una sal, solvato, o un derivado fisiológicamente funcional del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

También se describe en el presente documento un método para tratar una enfermedad o dolencia asociada a la actividad irregular de PKCε en un paciente, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más compuestos descritos en el presente documento que tienen la Fórmula estructural (Ia), (Ic), (Ii) o (II), o una sal, solvato, o un derivado fisiológicamente funcional del mismo.

Breve descripción de los dibujos

Figura 1. Análisis cinético que demuestra que un compuesto de la presente invención (n.º 481) inhibe PKCε de forma no competitiva con el ATP. (A) Velocidad inicial (Vi) representada gráficamente frente a la concentración de ATP a diferentes concentraciones del compuesto más control con vehículo. (B) Representación gráfica doble inversa Lineweaver-Burk que muestra diferencias en la V_{máx} pero no en k_m para las 4 condiciones.

Figura 2. Un compuesto de la presente invención (n.º 901) redujo significativamente la ingesta oral de alcohol (etanol al 20 %) en ratones C57BL/6J con la bebida de 4 horas en el protocolo en la oscuridad (DID) (F(3,66)=29,65, p < 0,0001, ANOVA monolateral para mediciones repetidas después de la prueba post hoc de Dunnett). Los datos se presentan como media ± EEM. *p<0,05, ***p<0,001 en comparación con el control con vehículo.

No se ha informado de inhibidores de molécula orgánica pequeña de la PKCε quinasa que se unan específicamente al PKCε e inhiban de forma no competitiva PKCε con respecto al ATP. El término "inhibidor alostérico" de una proteína quinasa se refiere generalmente a la unión de un inhibidor de la proteína quinasa en el sitio alostérico de la proteína (es decir, un sitio diferente al sitio activo de la proteína o el sitio de unión a ATP) e inhibiendo de esta manera la actividad de la proteína de forma no competitiva con respecto al ATP. Los inhibidores alostéricos son una clase emergente de agentes terapéuticos de molécula orgánica pequeña que puede ofrecer a los pacientes mejores resultados que los tratamientos con moléculas orgánicas pequeñas tradicionales. La presente invención se refiere a novedosas moléculas orgánicas pequeñas que inhiben PKCε de forma no competitiva con respecto al ATP. Existen muchas ventajas para un inhibidor de PKCε no competitivo con respecto al ATP. Este potencial deriva de su capacidad de ofrecer mayor selectividad y mejor control modulador en proteínas o dianas mediadoras de enfermedades. Los inhibidores alostéricos se unen a sitios reguladores distintos del sitio activo de la proteína, dando como resultado cambios conformacionales que pueden alterar profundamente la función de la proteína.

Por una parte, estos inhibidores no competirían con el ATP. Una serina/reonina proteína quinasa, tal como PKC ϵ , cataliza la transferencia de un grupo fosfato de una molécula de ATP a un resto serina/reonina localizado sobre un sustrato de proteína. Los inhibidores de las quinasas conocidos hasta ahora en la técnica son usualmente competitivos tanto con el ATP como el sustrato de la quinasa, o ambos simultáneamente. Como la concentración de ATP en una célula es normalmente muy alta (milimolar), los compuestos que son competitivos con el ATP pueden mostrar una eficacia menor y una duración de su acción disminuida ya que sería difícil que dichos compuestos alcanzaran las concentraciones en el interior de la célula que son necesarias para desplazar el ATP de su sitio de unión durante el tiempo extendido necesario para conseguir un uso terapéutico eficaz. Los inhibidores alostéricos no compiten con ligandos endógenos, por ejemplo, ATP o sustrato, y por tanto, pueden ejercer su influencia incluso si un ligando endógeno se une a otro sitio de la misma diana al mismo tiempo. Los inhibidores alostéricos pueden ofrecer una vía menos perturbadora para alterar el funcionamiento de sistemas biológicos. Como se unen en un sitio distinto, es posible combinar moduladores alostéricos con fármacos ortostéricos para conseguir un mejor uso terapéutico. Los compuestos que inhiben las quinasas de una manera reversible y no son competitivos con el ATP o el sustrato de proteína se buscan son los más deseados para el desarrollo terapéutico. Como los moduladores ortostéricos necesitan competir con ligandos naturales, requieren dosis más elevadas, que ocasionan problemas de seguridad. Los moduladores alostéricos no compiten con ligandos naturales y pueden ser eficaces a dosis más bajas y seguras.

El compuesto de la presente invención, o una sal, profármaco o fármaco que no ocasiona dependencia, sal de profármaco o de fármaco que no produce dependencia, solvato o hidrato, o un derivado fisiológicamente funcional del mismo, o una composición farmacéutica que contiene el compuesto de la presente invención, o una sal, profármaco o fármaco que no ocasiona dependencia, sal de profármaco o de fármaco que no produce dependencia, solvato o hidrato, o un derivado fisiológicamente funcional del mismo, y uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables, se administra una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención a dicho paciente, preferentemente un ser humano, que padece una enfermedad, trastorno, síntoma o dolencia seleccionado entre el grupo que consiste en: dolor agudo, dolor crónico, dolor inflamatorio, dolor neuropático, neuropatía diabética, polineuropatía alcohólica, dolor inducido por cáncer o quimioterapia, trastorno de dolor generalizado, dolor tónico, dolor persistente, dolor postoperatorio, dolor inducido por un agente químico, dolor inducido por fármaco, migraña, ansiedad, espasmos musculoesqueléticos, crisis convulsivas, dependencia del alcohol y enfermedades asociadas a alcoholismo, insomnio, dolor asociado a hiperalgesia inducida por alcohol, diabetes de tipo 1 y tipo 2, complicaciones diabéticas, esteatosis hepática o cirrosis hepática, trastorno bipolar, manía, epilepsia, trastorno del sueño, quemazón, trastorno por estrés postraumático, trastornos cardíacos, tabaquismo, inflamación y trastornos inmunomediados (incluyendo infección microbiana y trasplante de órganos), insomnio, dolor postoperatorio, cáncer (incluyendo cáncer de mama, de cabeza y cuello, cáncer de próstata y pulmón), y el uso inapropiado de una sustancia, dependencia de sustancias, ingesta o dependencia de alcohol, ingesta o dependencia de sustancias, ingesta o dependencia de fármacos, efectos relacionados con fármacos y una de sus combinaciones con fines de tratamiento médico.

Un compuesto de la presente invención inhibe PKC ϵ a menos de una concentración micromolar y actúa de forma reversible y no competitiva con ATP y sustrato, indicando que se une en un sitio alostérico de la enzima. Los compuestos de la presente invención presentan una alta especificidad por PKC ϵ cuando se comparan con las quinasas relacionadas, incluyendo otras isozimas de la familia PKC, las muy relacionadas con PKC θ . Esta especificidad puede relacionarse con acciones en un sitio alostérico que es bastante único para PKC ϵ .

6.1 Definiciones

Los términos usados en las reivindicaciones y en la memoria descriptiva se definen como se indica a continuación salvo que se especifique otra cosa.

La expresión "compuesto(s) de la presente invención", o "el(los) presente(s) compuesto(s)" se refieren a uno o más compuestos abarcados por las fórmulas estructurales de las reivindicaciones y/o cualesquiera fórmulas subgenéricas divulgadas en el presente documento e incluye cualesquiera compuestos específicos comprendidos en dicha fórmula genérica cuya estructura se divulga en el presente documento. Los compuestos descritos en el presente documento pueden contener uno o más centros quirales y/o dobles enlaces y, por tanto, pueden existir como estereoisómeros, tales como isómeros de doble enlace (es decir, isómeros geométricos), mezclas racémicas, enantiómeros o diastereómeros. Por consiguiente, Las estructuras químicas representadas gráficamente en el presente documento abarcan todos los posibles enantiómeros y estereoisómeros de los compuestos ilustrados, incluida la forma estereoisoméricamente pura (por ejemplo, geométricamente pura, enantioméricamente pura o diastereoméricamente pura) y mezclas enantioméricas y estereoisoméricas. Los compuestos descritos en el presente documento también pueden existir en formas tautoméricas diferentes. Por consiguiente, las estructuras químicas representadas gráficamente en el presente documento abarcan todas las posibles formas tautoméricas de los compuestos ilustrados. Los compuestos también incluyen compuestos marcados isotópicamente, donde uno o más átomos tienen una masa atómica que difiere de la masa atómica que se encuentra normalmente en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos que se pueden incorporar a los compuestos incluyen, pero no se limitan a, ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{17}O , ^{18}O , etc. Los compuestos pueden existir tanto en formas sin solvatar como en forma solvatadas, incluidas formas hidratadas y como N-óxidos. También se describen en el presente documento sales,

hidrantes, disolventes, ésteres, profármacos, fármacos que no producen dependencia, sales de profármacos o de productos que no producen dependencia, y formas de N-óxido, así como metabolitos y derivados fisiológicamente funcionales, de los compuestos descritos en la presente memoria. Algunos compuestos descritos en el presente documento pueden existir en múltiples formas cristalinas o amorfas. En general, todas las formas físicas son equivalentes para los usos contemplados en el presente documento y se pretende que estén dentro del alcance de la presente invención. También se describe en el presente documento compuestos que se describen en el presente documento donde uno o más átomos de carbono se han sustituido por uno o más átomos de boro.

La expresión "derivado(s) fisiológicamente funcional(es)" usada en el presente documento se refiere a cualquier derivado fisiológicamente tolerado de un compuesto de la presente divulgación, por ejemplo, un éster o profármaco, que, tras su administración a un mamífero, por ejemplo, un ser humano, se transforma directa o indirectamente en un compuesto de Fórmula (Ia), (Ic), (Ii), (Ii), o un metabolito activo de las mismas. Los derivados fisiológicamente funcionales incluyen profármacos de los compuestos descritos en el presente documento. Los ejemplos de profármacos se describen en H. Okada *et al.*, Chem. Pharm. Bull. 1994, 42, 57-61. Dichos profármacos se pueden metabolizar *in vivo* para obtener un compuesto de la invención. Estos profármacos pueden ser ellos mismos activos o no activos.

"Alquilo" por sí mismo o como parte de otro sustituyente, se refiere a un radical hidrocarburo monovalente de cadena lineal, ramificada o cíclica, saturado o insaturado, derivado por la eliminación de un átomo de hidrógeno de un único átomo de carbono de un alcano, alqueno o alquino precursor. El término "alquilo" está específicamente previsto para incluir grupos que tienen cualquier grado o nivel de saturación, es decir, grupos que tienen solamente enlaces simples entre átomos de carbono, grupos que tienen uno o más dobles enlaces entre átomos de carbono, grupos que tienen uno o más triples enlaces entre átomos de carbono, y grupos que tienen mezclas de enlaces simples, dobles y triples entre átomos de carbono. Cuando se pretende un nivel de saturación específico, se usan las expresiones "alcanilo", "alquenilo", y "alquinilo". En algunas realizaciones, un grupo alquilo comprende de 1 a 20 átomos de carbono (alquilo C₁-C₂₀). En otras realizaciones, un grupo alquilo comprende de 1 a 10 átomos de carbono (alquilo C₁-C₁₀). En otras realizaciones adicionales, un grupo alquilo comprende de 1 a 6 átomos de carbono (alquilo C₁-C₆). Los grupos alquilo típicos incluyen, pero no se limitan a, metilo; etilos, tales como etanilo, etenilo, etinilo; propilos, tales como propan-1-ilo, propan-2-ilo, ciclopropan-1-ilo, prop-1-en-1-ilo, prop-1-en-2-ilo, prop-2-en-1-ilo (alilo), cicloprop-1-en-1-ilo; cicloprop-2-en-1-ilo, prop-1-in-1-ilo, prop-2-in-1-ilo, etc.; butilos, tales como butan-1-ilo, butan-2-ilo, 2-metil-propan-1-ilo, 2-metil-propan-2-ilo, ciclobutan-1-ilo, but-1-en-1-ilo, but-1-en-2-ilo, 2-metil-prop-1-en-1-ilo, but-2-en-1-ilo, but-2-en-2-ilo, buta-1,3-dien-1-ilo, buta-1,3-dien-2-ilo, ciclobut-1-en-1-ilo, ciclobut-1-en-3-ilo, ciclobuta-1,3-dien-1-ilo, but-1-in-1-ilo, but-1-in-3-ilo, but-3-in-1-ilo, etc.; y similares.

"Alcanilo", por sí mismo o como parte de otro sustituyente, se refiere a un radical alquilo saturado de cadena lineal, ramificada o cíclica, derivado por la eliminación de un átomo de hidrógeno de un único átomo de carbono de un alcano precursor. Los grupos alcanilo típicos incluyen, pero no se limitan a, metanilo; etanilo; propanilos, tales como propan-1-ilo, propan-2-ilo (isopropilo), ciclopropan-1-ilo, etc.; butanilos, tales como butan-1-ilo, butan-2-ilo (sec-butilo), 2-metil-propan-1-ilo (isobutilo), 2-metil-propan-2-ilo (t-butilo), ciclobutan-1-ilo, etc.; y similares.

"Alquenilo", por sí mismo o como parte de otro sustituyente, se refiere a un radical insaturado de cadena lineal, ramificada o cíclica, que tiene al menos un enlace simple entre átomos de carbono, derivado por la eliminación de un átomo de hidrógeno de un único átomo de carbono de un alqueno precursor. El grupo puede estar en cualquiera de las conformaciones *cis* o *trans* (*E* o *Z*), en lo que respecta al enlace doble, o enlaces dobles. Los grupos alquenilo típicos incluyen, pero no se limitan a, etenilo; propenilos, tales como prop-1-en-1-ilo, prop-1-en-2-ilo, prop-2-en-1-ilo (alilo), prop-2-en-2-ilo, cicloprop-1-en-1-ilo; cicloprop-2-en-1-ilo; butenilos, tales como but-1-en-1-ilo, but-1-en-2-ilo, 2-metil-prop-1-en-1-ilo, but-2-en-1-ilo, but-2-en-1-ilo, but-2-en-2-ilo, buta-1,3-dien-1-ilo, buta-1,3-dien-2-ilo, ciclobut-1-en-1-ilo, ciclobut-1-en-3-ilo, ciclobuta-1,3-dien-1-ilo, etc.; y similares.

"Alquinilo" por sí mismo o como parte de otro sustituyente se refiere a un radical insaturado de cadena lineal, ramificada o cíclica, que tiene al menos un triple enlace entre átomos de carbono, derivado por la eliminación de un átomo de hidrógeno de un único átomo de carbono de un alqueno precursor. Los grupos alquinilo típicos incluyen, pero no se limitan a, etinilo; propinilos, tales como prop-1-in-1-ilo, prop-2-in-1-ilo, etc.; butinilos, tales como but-1-in-1-ilo, but-1-in-3-ilo, but-3-in-1-ilo, etc.; y similares.

"Alquildiilo", por sí mismo o como parte de otro sustituyente, se refiere a un grupo hidrocarburo divalente saturado o insaturado de cadena lineal, ramificada o cíclica, derivado por la eliminación de un átomo de hidrógeno de cada uno de dos átomos de carbono diferentes de un alcano, alqueno o alquino precursor, o mediante la eliminación de dos átomos de carbono de un átomo de carbono simple de un alcano, alqueno o alquino precursor. Los dos centros radicales monovalentes de cada valencia del centro radical divalente forman enlaces con los mismos átomos o con átomos diferentes. Los grupos alquildiilo típicos incluyen, pero no se limitan a metanodiilo; etildiilos, tales como etan-1,1-diilo, etan-1,2-diilo, eten-1,1-diilo, eten-1,2-diilo; propildiilos, tales como propan-1,1-diilo, propan-1,2-diilo, propan-2,2-diilo, propan-1,3-diilo, ciclopropan-1,1-diilo, ciclopropan-1,2-diilo, prop-1-en-1,1-diilo, prop-1-en-1,2-diilo, prop-2-en-1,2-diilo, prop-1-en-1,3-diilo, cicloprop-1-en-1,2-diilo, cicloprop-2-en-1,2-diilo, cicloprop-2-en-1,1-diilo, prop-1-in-1,3-diilo, etc.; butildiilos, tales como, butan-1,1-diilo, butan-1,2-diilo, butan-1,3-diilo, butan-1,4-diilo, butan-2,2-diilo, 2-metil-propan-1,1-diilo, 2-metil-propan-1,2-diilo, ciclobutan-1,1-diilo; ciclobutan-1,2-diilo, ciclobutan-1,3-diilo, but-1-en-

1,1-diilo, but-1-en-1,2-diilo, but-1-en-1,3-diilo, but-1-en-1,4-diilo, 2-metil-prop-1-en-1,1-diilo, 2-metaniliden-propan-1,1-diilo, buta-1,3-dien-1,1-diilo, buta-1,3-dien-1,2-diilo, buta-1,3-dien-1,3-diilo, buta-1,3-dien-1,4-diilo, ciclobut-1-en-1,2-diilo, ciclobut-1-en-1,3-diilo, ciclobut-2-en-1,2-diilo, ciclobuta-1,3-dien-1,2-diilo, ciclobuta-1,3-dien-1,3-diilo, but-1-in-1,3-diilo, but-1-in-1,4-diilo, buta-1,3-diin-1,4-diilo, *etc.*; y similares. Cuando se pretenden niveles de saturación específicos, se usa la nomenclatura alcanildiilo, alqueniildiilo y/o alquiniildiilo. En algunas realizaciones, el grupo alquildiilo es alquil (C_1C_{20}) diilo, más preferentemente, alquil (C_1C_{10}) diilo, de manera más preferida, alquil (C_1C_6) diilo.

"Alquileno", por sí mismo o como parte de otro sustituyente, se refiere a un grupo alquildiilo de cadena lineal que tiene dos centros radicales monovalentes en el extremo derivados por la eliminación de un átomo de hidrógeno de cada uno de dos átomos de carbono del extremo de un alcano, alqueno o alquino precursor de cadena lineal. Los grupos alquileno típicos incluyen, pero no se limitan a, metano; etilenos, tales como etano, eteno, etino; propilenos, tales como propano, prop[1]eno, propa[1,2]dieno, prop[1]ino, *etc.*; butilenos, tales como butano, but[1]eno, but[2]eno, buta[1,3]dieno, but[1]ino, but[2]ino, but[1,3]diino, *etc.*; y similares. Cuando se pretenden niveles de saturación específicos, se usa la nomenclatura alcano, alqueno y/o alquino.

"Acilo" por sí mismo o como parte de otro sustituyente se refiere a un radical $-C(O)R^{200}$, en el que R^{200} es hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, heteroarilalquilo o heteroarilalquilo sustituido, tal como se define en el presente documento. Los ejemplos ilustrativos incluyen, pero no se limitan a formilo, acetilo, ciclohexilcarbonilo, ciclohexilmetilcarbonilo, benzoilo, bencilcarbonilo y similares.

"Amino" por sí mismo o como parte de otro sustituyente se refiere a un radical $-NR^aR^b$, donde R^a y R^b son independientemente hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, heteroarilalquilo o heteroarilalquilo sustituido, tal como se define en el presente documento, o alternativamente R^a y R^b , tomados junto con los átomos a los que están enlazados, forman un anillo de cicloheteroalquilo. Los ejemplos ilustrativos incluyen, pero no se limitan a $-NH_2$, $-NHCH_3$, $N(CH_3)_2$, $-NH$ -fenilo, $-NH-CH_2$ -fenilo, pirrolidina, y similares.

"Arilo", por sí mismo o como parte de otro sustituyente, se refiere a un grupo hidrocarburo aromático monovalente obtenido por la retirada de un átomo de hidrógeno de un solo átomo de carbono de un sistema de anillo aromático precursor, tal como se define en el presente documento. Los grupos arilo típicos incluyen, pero no se limitan a, grupos derivados de aceantrileno, acenaftileno, acefenaftileno, antraceno, azuleno, benceno, crisenno, coroneno, fluoranteno, fluoreno, hexaceno, hexafeno, hexaleno, asindaceno, sindaceno, indano, indeno, naftaleno, octaceno, octafeno, octaleno, ovaleno, penta-2,4-dieno, pentaceno, pentaleno, pentafeno, perileno, fenaleno, fenantreno, piceno, pleiadeno, pireno, pirantreno, rubiceno, trifenileno, trinaftaleno y similares. En algunas realizaciones, un grupo arilo comprende de 6 a 20 átomos de carbono (arilo C_6-C_{20}). En otras realizaciones, un grupo arilo comprende de 6 a 15 átomos de carbono (arilo C_6-C_{15}). En otras realizaciones adicionales, un grupo arilo comprende de 6 a 10 átomos de carbono (arilo C_6-C_{10}).

"Arlalquilo", por sí mismo o como parte de otro sustituyente, se refiere a un grupo alquilo acíclico en el que uno de los átomos de hidrógeno enlazados a un átomo de carbono, de forma típica un átomo de carbono final o sp^3 , está reemplazado por un grupo arilo, tal como se define en el presente documento. Los grupos arilalquilo típicos incluyen, pero no se limitan a, bencilo, 2-feniletan-1-ilo, 2-feniletan-1-ilo, naftilmetilo, 2-naftiletan-1-ilo, 2-naftiletan-1-ilo, naftobencilo, 2-naftofeniletan-1-ilo y similares. Cuando están previstos restos alquilo específicos, se usa la nomenclatura arilalcanilo, arilalqueno y/o arilalquino. En algunas realizaciones, un grupo arilalquilo es arilalquilo (C_6-C_{30}), por ejemplo, el resto alcanilo, alqueno o alquino del grupo arilalquilo es alquilo (C_1-C_{10}) y el resto arilo es arilo (C_6-C_{20}). En otras realizaciones, un grupo arilalquilo es arilalquilo (C_6-C_{20}), por ejemplo, el resto alcanilo, alqueno o alquino del grupo arilalquilo es alquilo (C_1-C_8) y el resto arilo es arilo (C_6-C_{12}). En otras realizaciones adicionales, un grupo arilalquilo es arilalquilo (C_6-C_{15}), por ejemplo, el resto alcanilo, alqueno o alquino del grupo arilalquilo es alquilo (C_1C_5) y el resto arilo es arilo (C_6-C_{10}).

"Arloxi", por sí mismo o como parte de otro sustituyente, se refiere a un radical de la Fórmula $-O-R^{201}$, donde R^{201} es arilo, arilo sustituido, arilalquilo, o arilalquilo sustituido.

"Arloxicarbonilo" por sí mismo o como parte de otro sustituyente, se refiere a un radical de la Fórmula $-C(O)-O-R^{201}$, donde R^{201} es arilo, arilo sustituido, arilalquilo, o arilalquilo sustituido.

"Cicloalquilo", o "carbociclilo", por sí mismo o como parte de otro sustituyente, se refiere a un radical alquilo cíclico saturado o insaturado, tal como se define en el presente documento. Cuando se pretende un nivel de saturación específico, se usa la nomenclatura "cicloalcanilo" o "cicloalqueno". Los grupos cicloalquilo típicos incluyen, pero no se limitan a, grupos derivados de ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano, ciclohexano, y similares. En algunas realizaciones, un grupo cicloalquilo comprende de 3 a 10 átomos del anillo (cicloalquilo C_3-C_{10}). En otras realizaciones, un grupo cicloalquilo comprende de 3 a 7 átomos del anillo (cicloalquilo C_3-C_7).

"Cicloheteroalquilo" o "heterocicliclo" por sí mismo o como parte de otro sustituyente, se refiere a un radical alquilo

cíclico saturado o insaturado en el que uno o más átomos de carbono (y opcionalmente cualesquiera átomos de hidrógeno asociados) se reemplazan independientemente con el mismo heteroátomo u otro distinto. Los heteroátomos típicos para sustituir el átomo o átomos de carbono incluyen, pero no se limitan a, B, N, P, O, S, Si, etc. Cuando se pretende un nivel de saturación específico, se usa la nomenclatura "cicloheteroalcanilo" o "cicloheteroalquenilo". Los grupos cicloheteroalquilo típicos incluyen, pero no se limitan a, grupos derivados de epóxidos, aziridinas, tiiranos, imidazolidina, morfolina, piperazina, piperidina, pirazolidina, pirrolidona, quinuclidina, borolano, dioxaborolano, y similares. En algunas realizaciones, el grupo cicloheteroalquilo comprende de 3 a 10 átomos del anillo (cicloheteroalquilo de 3-10 miembros). En otras realizaciones, el grupo cicloalquilo comprende de 5 a 7 átomos del anillo (cicloheteroalquilo de 5-7 miembros).

Un grupo cicloheteroalquilo puede estar sustituido en un heteroátomo, por ejemplo, un átomo de nitrógeno, con un grupo alquilo (C₁-C₆). Como ejemplos específicos, N-metil-imidazolidinilo, N-metil-morfolinilo, N-metil-piperazinilo, N-metil-piperidinilo, N-metil-pirazolidinilo y N-metil-pirrolidinilo se incluyen en la definición de "cicloheteroalquilo". Un grupo cicloheteroalquilo puede estar unido al resto de la molécula mediante un átomo de carbono del anillo o mediante un heteroátomo del anillo.

"Heteroalquilo, heteroalcanilo, heteroalquenilo, heteroalcanilo, heteroalquildiilo y heteroalquilenilo" por sí mismos o como parte de otro sustituyente, se refieren a grupos alquilo, alcanilo, alquenilo, alquinilo, alquildiilo y alquilenilo, respectivamente, en el que uno o más de los átomos de carbono (y cualquier átomo de hidrógeno asociado) están sustituidos independientemente con grupos heteroatómicos iguales o diferentes. Los grupos heteroatómicos típicos que se pueden incluir en estos grupos incluyen, pero no se limitan a, -O-, -S-, -O-O-, -S-S-, -O-S-, -NR²⁰³R²⁰⁴-, =N-N=, -N=N-, -N=N-NR²⁰⁵R²⁰⁶-, -PR²⁰⁷-, -P(O)₂-, -POR²⁰⁸-, -O-P(O)₂-, -SO-, -SO₂-, -SR²⁰⁹ R²¹⁰-, -BR²¹¹R²¹²-, BOR²¹³OR²¹⁴ y similares, en la que R²⁰³, R²⁰⁴, R²⁰⁵, R²⁰⁶, R²⁰⁷, R²⁰⁸, R²⁰⁹, R²¹⁰, R²¹¹, R²¹², R²¹³ y R²¹⁴ son independientemente hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo o heteroarilalquilo sustituido.

"Heteroarilo" por sí mismo o como parte de otro sustituyente, se refiere a un radical heteroaromático monovalente derivado mediante la eliminación de un átomo de hidrógeno de un solo átomo de un sistema de anillo heteroaromático precursor, tal como se define en el presente documento. Los grupos heteroarilo típicos incluyen, pero no se limitan a, grupos derivados de acridina, β-carbolina, cromano, cromeno, cinolina, furano, imidazol, indazol, indol, indolina, indolizina, isobenzofurano, isocromeno, isoindol, isoindolina, isoquinolina, isotiazol, isoxazol, naftiridina, oxadiazol, oxazol, perimidina, fenantridina, fenantrolina, fenazina, ftalazina, pteridina, purina, pirano, pirazina, pirazol, piridazina, piridina, pirimidina, pirrol, pirrolizina, quinazolina, quinolina, quinolizina, quinoxalina, tetrazol, tiadiazol, tiazol, tiofeno, triazol, xanteno, furopiridina y similares. En algunas realizaciones, el grupo heteroarilo comprende de 5 a 20 átomos de anillo (heteroarilo de 5-20 miembros). En otras realizaciones, el grupo heteroarilo comprende de 5 a 10 átomos de anillo (heteroarilo de 5-10 miembros). Los grupos heteroarilo ilustrativos incluyen los derivados de furano, tiofeno, pirrol, benzotiofeno, benzofurano, benzoimidazol, indol, piridina, pirazol, quinolina, imidazol, oxazol, isoxazol y pirazina.

"Heteroarilalquilo" por sí mismo o como parte de otro sustituyente se refiere a un grupo alquilo acíclico en el que uno de los átomos de hidrógeno unidos a un átomo de carbono, de forma típica un átomo de carbono final o *sp*³, está sustituido por un grupo heteroarilo. Cuando están previstos restos alquilo específicos, se usa la nomenclatura heteroarilalcanilo, heteroarilalquenilo y/o heteroarilalquilynilo. En algunas realizaciones, el grupo heteroarilalquilo es un heteroarilalquilo de 6-21 miembros, *por ejemplo*, el resto alcanilo, alquenilo o alquinilo del heteroarilalquilo es alquilo (C₁-C₆), y el resto heteroarilo es un heteroarilo de 5-15 miembros. En otras realizaciones, el heteroarilalquilo es un heteroarilalquilo de 6-13 miembros, *por ejemplo*, el resto alcanilo, alquenilo o alquinilo es alquilo (C₁-C₃), y el resto heteroarilo es un heteroarilo de 5-10 miembros.

"Heteroariloxi" por sí mismo o como parte de otro sustituyente, se refiere a un radical de la Fórmula -O-R²⁰¹, donde R²⁰¹ es heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo, o heteroarilalquilo sustituido.

"Heteroariloxicarbonilo" por sí mismo o como parte de otro sustituyente, se refiere a un radical de la Fórmula -C(O)-O- R²⁰¹, donde R²⁰¹ es heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo, o heteroarilalquilo sustituido.

"Sistema de anillo aromático precursor" se refiere a un sistema de anillo insaturado cíclico o policíclico que tiene un sistema de n electrones conjugado. En la definición de "sistema de anillo aromático precursor" se encuentran sistemas de anillo condensado en los que uno o más de los anillos son aromáticos y uno o más de los anillos está saturado o insaturado, tales como, *por ejemplo*, fluoreno, indano, indeno, fenaleno, etc. Los sistemas de anillos aromáticos precursores típicos incluyen, pero no se limitan a, acenitrileno, acenaftileno, acefenantrileno, antraceno, azuleno, benceno, criseno, coroneno, fluoranteno, fluoreno, hexaceno, hexafeno, hexaleno, asindaceno, sindaceno, indano, indeno, naftaleno, octaceno, octafeno, octaleno, ovaleno, penta-2,4-dieno, pentaceno, pentaleno, penta-feno, perileno, fenaleno, fenantreno, piceno, pleiadeno, pireno, pirantreno, rubiceno, trifenileno, trinaftaleno y similares.

"Sistema de anillo heteroaromático precursor" se refiere a un sistema de anillo aromático precursor en el que uno o más átomos de carbono (y opcionalmente, cualesquiera átomos de hidrógeno asociados) están cada uno de ellos

independientemente sustituido con el mismo o diferente heteroátomo. Los heteroátomos típicos para sustituir los átomos de carbono incluyen, pero no se limitan a, B, N, P, O, S, Si, *etc.* En la definición de "sistema de anillo heteroaromático precursor" se encuentran sistemas de anillo condensado en los que uno o más de los anillos son aromáticos y uno o más de los anillos está saturado o insaturado, tales como, por ejemplo, benzodioxano, benzofurano, cromano, cromeno, indol, indolina, xanteno, *etc.* Los sistemas de anillo heteroaromático precursores típicos incluyen, pero no se limitan a, arsindol, carbazol, β -carbolina, cromano, cromeno, cinolina, furano, imidazol, indazol, indol, indolina, indolizina, isobenzofurano, isocromeno, isoindol, isoindolina, isoquinolina, isotiazol, isoxazol, naftiridina, oxadiazol, oxazol, perimidina, fenantridina, fenantrolina, fenazina, ftalazina, pteridina, purina, pirano, pirazina, pirazol, piridazina, piridina, pirimidina, pirrol, pirrolizina, quinazolina, quinolina, quinolizina, quinoxalina, tetrazol, tiadiazol, tiazol, tiofeno, triazol, xanteno y similares.

"Grupo protector" se refiere a un agrupamiento de átomos que cuando se une a un grupo funcional reactivo en una molécula enmascara, reduce o previene la reactividad del grupo funcional. Pueden encontrarse ejemplos de grupos protectores en Green *et al.*, "Protective Groups in Organic Chemistry", (Wiley, 2ª ed. 1991) y en Harrison *et al.*, "Compendium of Synthetic Organic Methods", Volúmenes 1-8 (John Wiley and Sons, 1971-1996). Los grupos protectores de amino representativos incluyen, pero no se limitan a, formilo, acetilo, trifluoroacetilo, bencilo, benciloxicarbonilo ("CBZ"), terc-butoxicarbonilo ("Boc"), trimetilsililo ("TMS"), 2-trimetilsilil-etanosulfonilo ("TES"), tritilo y tritilo sustituido, aliloxicarbonilo, 9-fluorenil-metiloxicarbonilo ("Fmoc"), nitroveratriloxicarbonilo ("NVOC") y similares. Los grupos protectores de hidroxilo representativos incluyen, pero no se limitan a, aquellos donde el grupo hidroxilo está bien acilado o alquilado, tal como los ésteres de bencilo y tritilo, así como los éteres de alquilo, éteres de tetrahidropiraniolo, éteres de trialkilsililo y alilo.

"Sal" se refiere a una sal de un compuesto, que posee la actividad farmacológica deseada del compuesto parental. Dichas sales incluyen: (1) sales de adición de ácido, formadas con ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, y similares; o formadas con ácidos orgánicos, tales como ácido acético, ácido propiónico, ácido hexanoico, ácido ciclopentanopropiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido láctico, ácido malónico, ácido succínico, ácido málico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido 3-(4-hidribenzoil)benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 1,2-etanodisulfónico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido benzenosulfónico, ácido 4-clorobenzenosulfónico, ácido 2-naftalenosulfónico, ácido 4-toluenosulfónico, ácido alcanforsulfónico, ácido 4-metilbencilo[2.2.2]-oct-2-eno-1-carboxílico, ácido glucoheptónico, ácido 3-fenilpropiónico, ácido trimetilacético, ácido terc-butylacético, ácido laurilsulfúrico, ácido glucónico, ácido glutámico, ácido hidroxinaftoico, ácido salicílico, ácido esteárico, ácido mucónico, y similares; o (2) sales formadas cuando un protón ácido presente en el compuesto progenitor se sustituye por un ion metálico, por ejemplo, un ion de metal alcalino, un ion alcalinotérreo, o un ion de aluminio; o coordinadas con una base orgánica, tal como etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, N-metilglucamina y similares.

"Solvato" significa un compuesto formado por solvatación (la combinación de moléculas de disolvente con moléculas o iones del soluto, es decir, un compuesto de la presente invención), o un agregado que consiste en un ion o molécula soluto (el compuesto de la presente invención) con una o más moléculas disolventes. Cuando el disolvente contiene agua, el solvato puede ser un hidrato.

"Profármaco o fármaco que no ocasiona dependencia" se refiere a un precursor de un principio activo farmacéutico en donde el propio precursor puede ser o no farmacéuticamente activo pero, tras la administración, se convertirá, por vía metabólica o de otra forma, que el principio o fármaco farmacéuticamente activo de interés. Por ejemplo, el profármaco o fármaco que no ocasiona dependencia es una forma de éster de un compuesto farmacéuticamente activo. Se han preparado y divulgado diferentes profármacos para varios compuestos farmacéuticos. Véase, por ejemplo, Bundgaard, H. y Moss, J., *J. Pharm. Sci.* 78: 122-126 (1989). Por lo tanto, el experto en la materia sabe cómo preparar estos precursores, profármacos o fármacos que no ocasiona dependencia con técnicas de uso habitual en la síntesis orgánica.

"Sustituido", cuando se usa para modificar un grupo o radical específico, significa que cada uno del uno más átomos de hidrógeno del grupo o radical especificado está, independientemente entre sí, sustituido con el mismo sustituyente(s) o un sustituyente diferente. Los grupos sustituyentes útiles para sustituir átomos de carbono saturados del grupo o radical especificado incluyen, pero no se limitan a $-R^a$, halo, $-O-$, $=O$, $-OR^b$, $-SR^b$, $-S-$, $=S$, $-NR^cR^c$, $=NR^b$, $=N-OR^b$, trihalometilo, $-CF_3$, $-CN$, $-OCN$, $-SCN$, $-NO$, $-NO_2$, $=N_2$, $-N_3$, $-S(O)_2R^b$, $-S(O)_2NR^b$, $-S(O)_2O-$, $-S(O)_2OR^b$, $-OS(O)_2O-$, $-OS(O)_2OR^b$, $-P(O)(O^-)_2$, $-P(O)(OR^b)(O^-)$, $-P(O)(OR^b)(OR^b)$, $-C(O)R^b$, $-C(S)R^b$, $-C(NR^b)R^b$, $-C(O)O^-$, $-C(O)OR^b$, $-C(S)OR^b$, $-C(O)NR^cR^c$, $-C(NR^b)NR^cR^c$, $-OC(O)R^b$, $-OC(S)R^b$, $-OC(O)O^-$, $-OC(O)OR^b$, $-OC(S)OR^b$, $-NR^bC(O)R^b$, $-NR^bC(S)R^b$, $-NR^bC(O)O^-$, $-NR^bC(O)OR^b$, $-NR^bC(S)OR^b$, $-NR^bC(O)NR^cR^c$, $-NR^bC(NR^b)R^b$ y $-NR^bC(NR^b)NR^cR^c$, donde R^a se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo, alquilo sustituido, arilalquilo, alquildiilo, alquildiilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, heteroalquildiilo, heteroalquildiilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo sustituido con heteroarilalquilo; cada R^b es independientemente hidrógeno o R^a ; y cada R^c es independientemente R^b o, como alternativa, los dos R^c se toman junto con el átomo átomos de nitrógeno al que están unidos para formar un anillo de cicloheteroalquilo que puede opcionalmente incluir de 1 a 4 de heteroátomos adicionales, iguales o diferentes, seleccionados entre el grupo que consiste en O, N y S. Como ejemplos específicos, $-NR^cR^c$ significa que incluye -

NH₂, -NH-alquilo, N-pirrolidinilo y N-morfolinilo.

De un modo similar, los grupos sustituyentes útiles para sustituir átomos de carbono saturado del grupo o radical especificado incluyen, pero no se limitan a, -R^a, halo, -O-, -OR^b, -SR^b, -S-, -NR^cR^c, trihalometilo, -CF₃, -CN, -OCN, -SCN, -NO, -NO₂, -N₃, -S(O)₂R^b, -S(O)₂O⁻, -S(O)₂OR^b, -OS(O)₂R^b, -OS(O)₂O⁻, -OS(O)₂OR^b, -P(O)(O⁻)₂, -P(O)(OR^b)(O⁻), -P(O)(OR^b)(OR^b), -C(O)R^b, -C(S)R^b, -C(NR^b)R^b, -C(O)O⁻, -C(O)OR^b, -C(S)OR^b, -C(O)NR^cR^c, -C(NR^b)NR^cR^c, -OC(O)R^b, -OC(S)R^b, -OC(O)O⁻, -OC(O)OR^b, -OC(S)OR^b, -NR^bC(O)R^b, -NR^bC(S)R^b, -NR^bC(O)O⁻, -NR^bC(O)OR^b, -NR^bC(S)OR^b, -NR^bC(O)NR^cR^c, -NR^bC(NR^b)R^b y -NR^bC(NR^b)NR^cR^c, donde R^a, R^b y R^c son como se han definido anteriormente.

Los grupos sustituyentes adecuados para sustituir los átomos de nitrógeno en los grupos heteroalquilo y cicloheteroalquilo incluyen, pero no se limitan a, -R^a, -O-, -OR^b, -SR^b, -S-, -NR^cR^c, trihalometilo, -CF₃, -CN, -NO, -NO₂, -S(O)₂R^b, -S(O)₂O⁻, -S(O)₂OR^b, -OS(O)₂R^b, -OS(O)₂O⁻, -OS(O)₂OR^b, -P(O)(O⁻)₂, -P(O)(OR^b)(O⁻), -P(O)(OR^b)(OR^b), -C(O)R^b, -C(S)R^b, -C(NR^b)R^b, -C(O)O⁻, -C(O)OR^b, -C(S)OR^b, -C(O)NR^cR^c, -C(NR^b)NR^cR^c, -OC(S)R^b, -OC(O)OR^b, -OC(S)OR^b, -NR^bC(O)R^b, -NR^bC(S)R^b, -NR^bC(O)O⁻, -NR^bC(O)OR^b, -NR^bC(S)OR^b, -NR^bC(O)NR^cR^c, -NR^bC(NR^b)R^b y -NR^bC(NR^b)NR^cR^c, donde R^a, R^b y R^c son como se han definido anteriormente.

Los grupos sustituyentes de las listas anteriores útiles para sustituir otros grupos o átomos especificados serán evidentes para el experto en la materia.

Los sustituyentes utilizados para sustituir un grupo especificado pueden estar adicionalmente sustituidos, de forma típica, con uno o más grupos iguales o diferentes seleccionados entre los diferentes grupos anteriormente especificados.

"Paciente" o "sujeto" incluye, pero no se limita a animales, tales como, por ejemplo, mamíferos. Preferentemente, el paciente es un ser humano.

El término "asociado a", cuando se usa en referencia a una enfermedad, dolencia, síntoma, o trastorno (general o específicamente), significa una enfermedad, dolencia, síntoma, o trastorno que está vinculado a uno o más factores, tales como la actividad irregular de PKCε. La vinculación puede ser una relación causal o una relación no causal.

"Tratar", "trato" o "tratamiento" de cualquier enfermedad o trastorno se refiere, en algunas realizaciones, a aliviar, mitigar o prevenir la enfermedad, dolencia, síntoma o trastorno (es decir, detener o reducir el desarrollo de la enfermedad o al menos uno de sus síntomas clínicos). En otras realizaciones "tratar", "trato" o "tratamiento" se refiere a aliviar o mitigar al menos un parámetro físico, que puede no ser discernible por el paciente. En otras realizaciones adicionales, "tratar", "trato" o "tratamiento" se refiere a inhibir la enfermedad, dolencia, síntoma o trastorno, ya sea físicamente (por ejemplo, estabilización de un síntoma perceptible), fisiológicamente, (por ejemplo, estabilización de un parámetro físico) o ambos. En otras realizaciones adicionales, "tratar", "trato" o "tratamiento" se refiere a retrasar el inicio de la enfermedad o trastorno. "Prevenir" o "prevención" se refiere a una reducción en el riesgo de adquirir una enfermedad o trastorno (es decir, hacer que los síntomas clínicos de la enfermedad no se desarrollen en un paciente que puede estar expuesto o predispuesto a la enfermedad pero que aún no experimenta o muestra síntomas de la enfermedad).

"Farmacéuticamente aceptable" significa adecuado para el uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin toxicidad inadecuada, irritación, respuesta alérgica, y similares, acorde con una relación beneficio/riesgo razonable, y eficaz para su uso previsto comprendido en el alcance del criterio médico establecido.

Las expresiones "cantidad eficaz" y "cantidad suficiente para" se refieren a cantidades de un agente biológicamente activo que produce una actividad biológica prevista.

"Cantidad terapéuticamente eficaz" significa la cantidad de un compuesto que, cuando se administra a un paciente para tratar una enfermedad, es suficiente para efectuar dicho tratamiento para la enfermedad. La "cantidad terapéuticamente efectiva" variará dependiendo del compuesto, la enfermedad y su severidad, la edad, peso, etc., del paciente que se va a tratar.

"Vehículo" se refiere a un diluyente, adyuvante, excipiente o transportador con el cual se administra un compuesto.

Ahora se hará referencia en detalle a las realizaciones preferidas de la invención. Aunque la invención se describirá junto con las realizaciones preferidas, se entenderá que no se pretende que limite la invención a aquellas realizaciones preferidas. Por el contrario, se pretende abarcar las alternativas, las modificaciones y los equivalentes que se pueden incluir dentro del alcance de la invención, como se define en las reivindicaciones adjuntas.

Los términos "proteína" y "polipéptido" se usan de manera indistinta en el presente documento para referirse a un polímero de aminoácidos, y a no ser que se limite de otra forma, incluye aminoácidos atípicos que pueden funcionar de manera similar a los aminoácidos que se producen naturalmente.

El término "receptor" se refiere a una molécula o complejo de moléculas, normalmente (aunque no de forma necesaria) una(s) proteína(s), que se une específicamente mediante uno o más ligandos particulares. Se dice que el receptor es un receptor para dicho(s) ligando(s). La unión ligando-receptor, en muchos casos, induce una o más respuestas biológicas.

5 Un "modulador" de un polipéptido es tanto un inhibidor como un potenciador de una acción o función del polipéptido. De un modo similar, un "modulador" de una ruta de señalización es un inhibidor o potenciador de al menos una función mediada por la ruta de señalización. Se definen, a continuación, los aspectos de los moduladores con respecto a los polipéptidos; sin embargo, los expertos en la materia apreciarán fácilmente que estas definiciones se aplican también a las rutas de señalización.

10 Un modulador "no selectivo" de un polipéptido (por ejemplo, PKC ϵ) es un agente que modula otros miembros de la misma familia de polipéptidos (por ejemplo, otros PKC) a las concentraciones normalmente empleadas para la modulación del polipéptido concreto.

15 Un modulador "selectivo" de un polipéptido modula significativamente el polipéptido concreto a una concentración a la cual otros miembros de la misma familia de polipéptidos no están significativamente modulados.

20 Un modulador "actúa directamente sobre" un polipéptido cuando el modulador ejerce su acción interactuando directamente con el polipéptido.

25 Un modulador "actúa indirectamente sobre" un polipéptido cuando el modulador ejerce su acción interactuando con una molécula diferente que el polipéptido, cuya interacción da como resultado la modulación de una acción o función del polipéptido.

30 Un "inhibidor" o "antagonista" de un polipéptido es un agente que reduce, mediante cualquier mecanismo, cualquier acción o función del polipéptido, en comparación con la observada en ausencia (o presencia de una cantidad más pequeña) del agente. Un inhibidor de un polipéptido puede influir sobre: (1) la expresión, estabilidad del ARNm, tráfico de proteínas, modificación (por ejemplo, fosforilación), o degradación de un polipéptido, o (2) una o más de las acciones o funciones normales del polipéptido. Un inhibidor de un polipéptido puede ser no selectivo o selectivo. Los inhibidores preferidos (antagonistas) son generalmente moléculas pequeñas que actúan directamente, y son selectivas para, el polipéptido diana.

35 Un inhibidor "reversible" es aquel cuyos efectos pueden ser revertidos (es decir, aquel que no inactiva de forma irreversible el polipéptido diana).

40 Un inhibidor "competitivo" de un polipéptido es aquel que compite por la unión del polipéptido con otro componente requerido para la función del polipéptido. Por ejemplo, la función de PKC ϵ requiere la unión de ATP (trifosfato de adenosina) y sustrato. Por consiguiente, un inhibidor competitivo de PKC ϵ puede actuar, por ejemplo, mediante la unión al ATP o a los sitios de unión al sustrato. Esta inhibición es generalmente reversible aumentando la concentración del ATP o sustrato a la mezcla de reacción. Se dice que dicho inhibidor inhibe PKC ϵ competitivamente con respecto al ATP o al sustrato, respectivamente.

45 Un inhibidor "no competitivo" de un polipéptido se une generalmente al polipéptido en un sitio diferente que el sitio de unión de otro componente requerido para la función del polipéptido. Esta inhibición no puede revertirse aumentando la concentración de el(los) componente(s) requeridos para la función del polipéptido.

50 Un "potenciador" o "activador" o "agonista" es un agente que aumenta, mediante cualquier mecanismo, cualquier acción o función del polipéptido, en comparación con la observada en ausencia (o presencia de una cantidad más pequeña) del agente. Un potenciador de un polipéptido puede influir sobre: (1) la expresión, estabilidad del ARNm, tráfico de proteínas, modificación (por ejemplo, fosforilación), o degradación de un polipéptido, o (2) una o más de las acciones o funciones normales del polipéptido. Un potenciador de un polipéptido puede ser no selectivo o selectivo. Los potenciadores preferidos (agonistas) son generalmente moléculas pequeñas que actúan directamente, y son selectivas para, el polipéptido diana.

55 Como se usa en el presente documento, un "modulador alostérico" de un polipéptido, normalmente una enzima o receptor, es un modulador que se une en una localización diferente que la del sitio activo del polipéptido diana, alterando la actividad mediante la inducción de un cambio alostérico en la forma del polipéptido diana.

60 El término "unión específica" se define en el presente documento como la unión preferente de la molécula asociada a otra (por ejemplo, dos polipéptidos, un polipéptido y una molécula de ácido nucleico, o dos moléculas de ácido nucleico) en sitios específicos. El término "se une(n) específicamente" indica que la preferencia de unión (por ejemplo, la afinidad) por la molécula/secuencia diana es al menos de 2 veces, más preferentemente al menos 5 veces, y lo más preferente al menos 10 o 20 veces sobre una molécula diana no específica (por ejemplo, una molécula generada de manera aleatoria que carece del(de los) sitio(s) específicamente reconocido(s)).

El término "en combinación con", "coadministrar" o "coadministración", cuando se usa en referencia a la administración del presente compuesto y otro(s) principio(s) activo(s), significa que el presente compuesto y otro(s) agente(s) activo(s) se administran a un paciente de una manera coordinada. Por ejemplo, el presente compuesto y otro(s) agente(s) activo(s) se administran de tal manera que existe al menos algún solapamiento cronológico en su actividad fisiológica sobre el sujeto. Por lo tanto, un compuesto de la presente invención se puede administrar de forma simultánea y/o secuencial con otro agente. En administración secuencial, puede existir incluso algún retraso sustancial (por ejemplo, minutos o incluso horas o días) antes de la administración del segundo agente siempre que el segundo agente administrado esté ejerciendo algún efecto fisiológico sobre el organismo cuando el segundo agente administrado se administra o llega a estar activo en el sujeto.

El término "que reducen el dolor" o "reduce(n) el dolor" como se usa en el presente documento, se refiere a disminuir el nivel del dolor que un sujeto percibe con respecto al nivel de dolor que el sujeto podría percibir si no fuera por la intervención. Cuando el sujeto es una persona, el nivel de dolor que la persona percibe puede evaluarse pidiendo al sujeto que describa el dolor o comparando este con otras experiencias dolorosas. Como alternativa, pueden determinarse los niveles de dolor midiendo las respuestas físicas del sujeto al dolor, tales como la liberación de factores relacionados con el estrés o la actividad de los nervios transductores del dolor en el sistema nervioso periférico o el SNC. Se pueden determinar también los niveles del dolor midiendo la cantidad de un analgésico bien caracterizado requerido para que una persona informe de que no se presenta dolor o para que un sujeto detenga los síntomas que se presentan de dolor. Puede medirse también una reducción en el dolor como un aumento en el umbral al cual el sujeto experimenta un estímulo dado como doloroso. En determinadas realizaciones, se consigue una reducción del dolor disminuyendo la "hiperalgesia", la mayor sensibilidad a un estímulo perjudicial, y dicha inhibición puede producirse sin alterar la "nocicepción", la sensibilidad normal de un sujeto a un estímulo "perjudicial". El dolor se debe a una dolencia seleccionada entre el grupo que consiste en, pero sin limitación, causalgia, diabetes, enfermedad vascular por colágeno, neuralgia del trigémino, lesión de la médula espinal, lesión del pedúnculo cerebral, síndrome de dolor talámico, distrofia simpática de tipo I/refleja debida al síndrome de dolor regional complejo, síndrome de Fabry, neuropatía de fibras pequeñas, cáncer, quimioterapia contra el cáncer, alcoholismo crónico, accidente cerebrovascular, absceso, enfermedades desmielinizantes, infección vírica, tratamiento antivírico, SIDA, tratamiento contra el SIDA, quemazón, eritema solar, artritis, colitis, carditis, dermatitis, miositis, neuritis, mucositis, uretritis, cistitis, gastritis, neumonitis, enfermedad vascular por colágeno, trauma, cirugía, amputación, toxina, quimioterapia, fibromialgia, síndrome del intestino irritable, migraña, ansiedad, espasmos musculoesqueléticos, crisis convulsivas, epilepsia, un trastorno temporomandibular o una de sus combinaciones.

Como se usa en referencia a la reducción del dolor, "un sujeto que lo necesita" se refiere a un animal o persona, preferentemente una persona, que se espera que experimente dolor en un futuro próximo. Dicho animal o persona puede tener una dolencia en curso que está produciendo dolor actualmente y que es probable que continúe produciendo dolor. Como alternativa, el animal o persona ha soportado, está, o soportará un procedimiento o un acontecimiento que usualmente tiene consecuencias dolorosas. Las dolencias dolorosas crónicas, tales como la hiperalgesia neuropática diabética y las enfermedades vasculares por colágeno son ejemplos del primer tipo; los tratamientos odontológicos, particularmente los que están acompañados por inflamación o daño del nervio, y la exposición a toxinas (incluyendo la exposición a agentes quimioterapéuticos) son ejemplos del último tipo.

"Dolor inflamatorio" se refiere a dolor que surge de inflamación. El dolor inflamatorio se manifiesta a menudo como una sensibilidad aumentada a los estímulos mecánicos (hiperalgesia o sensibilidad mecánica). Por ejemplo, el dolor inflamatorio es debido a una dolencia seleccionada entre el grupo que consiste en: quemazón, eritema solar, artritis, colitis, carditis, dermatitis, miositis, neuritis, mucositis, uretritis, cistitis, gastritis, neumonitis, y enfermedad vascular por colágeno.

"Dolor neuropático" se refiere a un dolor que surge de dolencias o acontecimientos que son el resultado de daño o disfunción de la periferia del sistema nervioso central. "Neuropatía" se refiere a un proceso de enfermedad que da como resultado daño a nervios. "Causalgia" denota un estado de dolor crónico tras una lesión de nervios. "Alodinia" se refiere a una dolencia en la que una persona experimenta dolor en respuesta a un estímulo normalmente no doloroso, tal como un suave toque. Por ejemplo, El dolor neuropático es o es debido a una dolencia o acontecimiento seleccionado entre el grupo que consiste en: neuralgia, avulsiones de la raíz, mononeuropatía traumática dolorosa, polineuropatía dolorosa (debida particularmente a diabetes), síndromes de dolor central (potencialmente causados por virtualmente cualquier lesión en cualquier nivel del sistema nervioso central), síndromes de dolor postquirúrgico (por ejemplo, síndrome posterior a mastectomía, síndrome posterior a toracotomía, dolor en miembro fantasma (dolor sentido en la región de una parte del cuerpo amputada)), síndrome de dolor regional complejo (distrofia simpática refleja y causalgia), enfermedad vascular por colágeno, neuralgia del trigémino, lesión de la médula espinal, lesión del pedúnculo cerebral, síndrome de dolor talámico, síndrome de Fabry, neuropatía de fibras pequeñas, cáncer, quimioterapia contra el cáncer, alcoholismo, ingesta o dependencia crónica del alcohol, accidente cerebrovascular, absceso, enfermedades desmielinizantes, infección vírica, tratamiento antivírico, SIDA, tratamiento contra el SIDA, lesión tisular, disestesia (por ejemplo, quemazón, hormigueo), mononeuropatías (por ejemplo, síndrome del túnel carpiano, radiculopatía, plexopatías (producidas normalmente por compresión de nervios, como por un neuroma, tumor, o hernia de disco), y polineuropatías (producidas normalmente por diversas neuropatías metabólicas). El dolor neuropático se debe a un agente seleccionado entre el grupo que consiste en traumatismo, cirugía, amputación, toxina, y quimioterapia.

Como se usa en el presente documento, el término "trastorno de dolor generalizado" se refiere a un grupo de síndromes de dolor idiopático (por ejemplo, fibromialgia, síndrome del intestino irritable, y trastornos temporomandibulares), para los cuales, el mecanismo patogénico es actualmente desconocido o poco claro o con explicaciones controvertidas, caracterizado por dolor difuso o generalizado, y para el cual se excluye un diagnóstico de inflamación o neuropatía como la causa directa del dolor.

Un "agente analgésico" se refiere a una molécula o combinación de moléculas que da lugar a una reducción del dolor.

Un "neuroléptico" se refiere a una clase de fármacos tranquilizantes, utilizada para tratar dolencias psicóticas, que modulan la actividad neurotransmisora en el sistema nervioso central y pueden actuar modulando la transmisión de la acetilcolina, dopamina, norepinefrina, serotonina, o el ácido γ -aminobutírico (GABA).

El término "neuroesteroide" se refiere a una clase de esteroides, cuyas formas naturales se producen en células de los sistemas nerviosos central o periférico, independientemente de la actividad esteroideogénica de las glándulas endocrinas. Los neuroesteroides se derivan de colesterol, y los ejemplos de neuroesteroides incluyen $3\alpha,5\alpha$ -tetrahidroprogesterona, $3\alpha,5\beta$ -tetrahidro-progesterona, y $3\alpha,5\alpha$ -tetrahidrodeoxicorticosterona. Por ejemplo, ganaxalona y alfaxalona.

La diferencia entre dolor "agudo" y "crónico" es la relacionada con la temporalización: el dolor agudo se experimenta pronto (por ejemplo, generalmente en aproximadamente 48 horas, de forma más típica en aproximadamente 24 horas, y lo más normalmente en aproximadamente 12 horas) tras la incidencia del acontecimiento (tal como inflamación o lesión del nervio) que conduce a dicho dolor. Por el contrario, existe un lapso de tiempo significativo entre la experiencia del dolor crónico y la incidencia del acontecimiento que conduce a dicho dolor. Dicho lapso de tiempo es generalmente al menos aproximadamente 48 horas después del mencionado acontecimiento, más normalmente al menos aproximadamente 96 horas después de dicho acontecimiento, y lo más normalmente al menos aproximadamente una semana después de dicho acontecimiento. El dolor crónico normalmente perdura durante días, semanas, meses o incluso años.

El término "uso inapropiado de sustancia" se refiere al uso de cualquier sustancia que da como resultado consecuencias adversas para el usuario que tienen mayor peso que cualquier beneficio derivado de la sustancia. Las sustancias que se usan de una manera inapropiada se consumen o administran generalmente (usualmente autoadministradas) al organismo, mediante cualquier ruta de administración, para producir un efecto sobre el cuerpo que el usuario experimenta generalmente como placentero. La sustancia puede ser una única sustancia (cocaína, por ejemplo) o un tipo de sustancia (por ejemplo, alimentos, en general). Las consecuencias adversas pueden incluir, por ejemplo, efectos adversos sobre la salud, la capacidad para cuidarse uno mismo, la capacidad para formar y mantener relaciones humanas, y/o la capacidad de trabajar. Las consecuencias adversas son generalmente suficientemente significativas, de tal manera que el usuario desearía controlar, reducir, o finalizar el uso de la sustancia o, como alternativa, los miembros de la familia del usuario y/o los amigos desearían observar que el usuario puede controlar, reducir, o finalizar el uso de la sustancia. El uso inapropiado de una sustancia puede incluir un deseo incontrolable por la sustancia; dependencia de sustancias, incluyendo dependencia psicológica y/o física; y el uso inapropiado de una sustancia; así como cualquier síntoma individual de dependencia de una sustancia y/o dependencias relacionados a continuación.

Un "síntoma de uso inapropiado de una sustancia" incluye cualquier síntoma que surge del uso inapropiado de una sustancia. Por lo tanto, un síntoma de uso inapropiado de una sustancia surge del uso previo, y/o continuado, de una sustancia. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, recompensas elevadas de fármaco, incentivos de relevancia para el fármaco, ansiedad por ingerir un fármaco, preferencia por un fármaco, búsqueda del fármaco, y consumo del fármaco, en comparación con el de la población normal (es decir, aquellos que no sea utilizar la sustancia de una manera inapropiada), así como cualquier síntoma individual de dependencia de una sustancia y/o dependencias relacionados a continuación.

"Dependencia de sustancias" incluye un modelo desadaptativo de uso de sustancias, que conduce a un deterioro o malestar clínicamente significativo, según se manifiesta por tres (o más) de los siguientes síntomas, que se producen en cualquier momento en el mismo periodo de 12 meses: (1) Tolerancia, como se define por cualquiera de los siguientes: (a) una necesidad de cantidades marcadamente crecientes de la sustancia hasta alcanzar la intoxicación o el efecto deseado, o (b) un efecto marcadamente disminuido con uso continuado de la misma cantidad de la sustancia; (2) Retirada, como se manifiesta por cualquiera de los siguientes: (a) el síndrome de retirada característico para la sustancia, o (b) la misma sustancia (o estrechamente relacionada) se toman para aliviar o evitar la retirada de los síntomas; (3) La sustancia se toma a menudo en grandes cantidades o durante un periodo más largo del que se preveía; (4) Existe un persistente deseo o deseos insatisfechos de cortar o controlar el uso de la sustancia; (5) Se dedica una gran cantidad de tiempo en actividades necesarias para obtener la sustancia (por ejemplo, visitando múltiples médicos o recorriendo largas distancias), uso de la sustancia (por ejemplo, fumando compulsivamente), o recuperarse de sus efectos; (6) Se proporcionan actividades de relevancia social, laboral, o recreativas, o se reducen debido al uso de la sustancia; y (7) se continúa el uso de la sustancia a pesar de saber

que tiene un persistente o recurrente problema físico o psicológico que es probable que se haya producido o exacerbado por la sustancia (por ejemplo, uso habitual de cocaína a pesar del reconocimiento de la depresión inducida por cocaína, o beber de manera continuada a pesar del reconocimiento de que la úlcera puede empeorar debido al consumo de alcohol). (Véase la American Psychiatric Association, Diagnostic Criteria for DSM-IV, Washington DC, APA, 1994). "Dependencia de sustancias" incluye un modelo desadaptativo de uso de sustancias, que conduce a un deterioro o malestar clínicamente significativo, según se manifiesta por tres (o más) de los siguientes síntomas, que se producen en cualquier momento en el mismo periodo de 12 meses: (1) Tolerancia, como se define por cualquiera de los siguientes: (a) una necesidad de cantidades marcadamente crecientes de la sustancia hasta alcanzar la intoxicación o el efecto deseado, o (b) un efecto marcadamente disminuido con uso continuado de la misma cantidad de la sustancia; (2) Retirada, como se manifiesta por cualquiera de los siguientes: (a) el síndrome de retirada característico para la sustancia, o (b) la misma sustancia (o estrechamente relacionada) se toman para aliviar o evitar la retirada de los síntomas; (3) La sustancia se toma a menudo en grandes cantidades o durante un periodo más largo del que se preveía; (4) Existe un persistente deseo o deseos insatisfechos de cortar o controlar el uso de la sustancia; (5) Se dedica una gran cantidad de tiempo en actividades necesarias para obtener la sustancia (por ejemplo, visitando múltiples médicos o recorriendo largas distancias), uso de la sustancia (por ejemplo, fumando compulsivamente), o recuperarse de sus efectos; (6) Se proporcionan actividades de relevancia social, laboral, o recreativas, o se reducen debido al uso de la sustancia; y (7) se continúa el uso de la sustancia a pesar de saber que tiene un persistente o recurrente problema físico o psicológico que es probable que se haya producido o exacerbado por la sustancia (por ejemplo, uso habitual de cocaína a pesar del reconocimiento de la depresión inducida por cocaína, o beber de manera continuada a pesar del reconocimiento de que la úlcera puede empeorar debido al consumo de alcohol). (Véase la American Psychiatric Association, Diagnostic Criteria for DSM-IV, Washington DC, APA, 1994).

Una persona es "dependiente de una sustancia" si un médico determina que dicha persona u otro personal médico acreditado adecuado cumple los criterios de la dependencia de sustancias con respecto a dicha sustancia.

"Dependencia de una sustancia" incluye un modelo desadaptativo de uso de una sustancia que conduce a un deterioro o malestar clínicamente significativo, como se manifiesta por uno (o más) de los siguientes, que se produce en un periodo de 12 meses: (1) uso de sustancia recurrente que da como resultado en un fracaso sus principales obligaciones en el trabajo, el colegio, o el hogar (por ejemplo, ausencias repetidas o mal rendimiento en el trabajo relacionado con la ingesta de sustancias; ausencias relacionadas con sustancias, suspensiones, o expulsiones del colegio; descuido de los niños o del hogar); (2) uso de sustancia recurrente en situaciones en las que es físicamente peligroso (por ejemplo, conducir un automóvil o hacer funcionar una máquina bajo los efectos de la ingesta de una sustancia); (3) problemas legales relacionados con sustancias recurrentes (por ejemplo, arrestos por conducir de manera desordenada relacionados con sustancias); y (4) ingesta continuada de sustancias a pesar de tener problemas sociales o interpersonales persistentes o recurrentes (por ejemplo, discusiones con el cónyuge acerca de las consecuencias de la intoxicación, peleas físicas). (Véase la American Psychiatric Association, Diagnostic Criteria for DSM-IV, Washington DC, APA, 1994).

Los términos recompensa de fármaco, incentivos de relevancia para el fármaco, ansiedad por ingerir un fármaco, preferencia por un fármaco, búsqueda del fármaco, y consumo de fármacos se refieren a "fármacos" debido a que estos conceptos se han utilizado generalmente en el contexto de dependencia/abuso de fármacos. Sin embargo, debe entenderse que estos términos, tal como se usa en el presente documento, abarcan también la recompensa, incentivos de relevancia, ansiedad, preferencia, búsqueda y consumo de cualquier sustancia que se usa de una manera inapropiada.

El término "recompensa del fármaco" se refiere a la tendencia de un fármaco o sustancia de producir efectos placenteros que inducen a un sujeto a alterar su comportamiento para obtener más del fármaco o sustancia.

La frase "incentivo de relevancia para el fármaco" se refiere a una forma particular de motivación para consumir un fármaco o sustancia experimentado anteriormente que da como resultado un estado neural hipersensible que se piensa que está mediado por sistemas dopaminérgicos.

El término "ansiedad por un fármaco" se refiere al deseo de experimentar los efectos de un fármaco o sustancia experimentados anteriormente o de aliviar los síntomas negativos de la retirada del fármaco o sustancia tomando más de un fármaco o sustancia experimentado anteriormente.

El término "preferencia por un fármaco" se refiere a la tendencia a consumir un fármaco o sustancia que produce efectos placenteros, al contrario que una sustancia control que no produce dichos efectos (se puede ensayar la preferencia de un fármaco por el alcohol, por ejemplo, permitiendo un acceso del animal a dos botellas, conteniendo una solución alcohólica, y conteniendo un agua y comparar que consume cada animal).

El término "búsqueda del fármaco" se refiere a un comportamiento cuyo objetivo es obtener un fármaco o sustancia, enfrentándose incluso a consecuencias negativas para la salud y sociales. La búsqueda del fármaco es a menudo incontrolable y compulsiva.

"Consumo de fármaco" se refiere a la cantidad de fármaco o sustancia consumido por un sujeto durante un periodo de tiempo seleccionado.

5 Una "dependencia de un fármaco" incluye cualquier sustancia, el consumo o administración excesiva de la cual puede dar como resultado un diagnóstico de dependencia o abuso de una sustancia definido en el presente documento o como se por los Criterios de la DSM actuales promulgados por la American Psychiatric Association o criterios equivalentes. Los fármacos de dependencia incluyen, sin limitación, un opioide, un psicoestimulante, un cannabinoide, un empatógeno, un fármaco disociativo, y etanol. Por lo tanto, por ejemplo, heroína, cocaína, metanfetaminas, cannabis, 3-4 metilendioximetanfetamina (MDMA), barbitúricos, fencilidina (PCP), ketamina, y etanol son todos fármacos de dependencia, tal como se define en el presente documento.

La expresión "un efecto relacionado con un fármaco" se refiere a un efecto *in vivo* que se produce en respuesta a un fármaco. Los efectos ilustrativos incluyen estimulantes, sedantes, hipnóticos, y efectos atáxicos.

15 Un "efecto sedante" se refiere a una disminución en la actividad y/o la excitación en un sujeto.

Un "efecto hipnótico" incluye un aumento en la somnolencia y/o la facilitación del inicio y/o el mantenimiento del sueño.

20 Un "efecto atáxico" se refiere a una disminución en la coordinación motora.

Se dice que un agente "mitiga" un síntoma de uso inapropiado de una sustancia o un efecto relacionado con un fármaco si el agente inhibe (es decir, reduce o evita) el síntoma o efecto.

25 Una "benzodiazepina" se refiere a un agente seleccionado entre el grupo que consiste en: alprazolam, clordiazepóxido, clorhidrato de clordiazepóxido, clorizanona, clobazam, clonazepam, clorazepato de dipotasio, diazepam, droperidol, estazolam, citrato de fentanilo, clorhidrato de flurazepam, halazepam, lorazepam, clorhidrato de midazolam, oxazepam, prazepam, quazepam, temazepam, y triazolam.

30 Un "barbitúrico" se refiere a un agente seleccionado entre el grupo que consiste en: amobarbital, amobarbital de sodio, aprobarbital, butobarbital de sodio, hexobarbital de sodio, mefobarbital, metarbital, metohexital de sodio, pentobarbital, pentobarbital de sodio, fenobarbital, fenobarbital de sodio, secobarbital, secobarbital de sodio, talbutal, tiamilal de sodio, y tiopental de sodio.

35 Se pretende que el término "composición" abarque un producto que comprenda los ingredientes especificados en las cantidades especificadas, así como cualquier producto que sea el resultado, directa o indirectamente, de la combinación de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas. Dicho término con respecto a una composición farmacéutica, pretende incluir un producto que comprende el(los) principio(s) activo(s), y el(los) ingrediente(s) que componen el vehículo, así como cualquier producto que sea el resultado, directa o indirectamente, de la combinación, formación de complejos o agregación de cualquiera de dos o más de los ingredientes, o de la disociación de uno o más de los ingredientes, o de otros tipos de reacciones o interacciones de uno o más de los ingredientes. Por consiguiente, las composiciones farmacéuticas de la presente invención incluyen cualquier composición preparada mezclando un compuesto de la presente invención y un vehículo farmacéuticamente aceptable. La expresión "farmacéuticamente aceptable" significa que el vehículo, diluyente o excipiente debe ser compatible con los otros ingredientes de la formulación y no perjudicial para su destinatario.

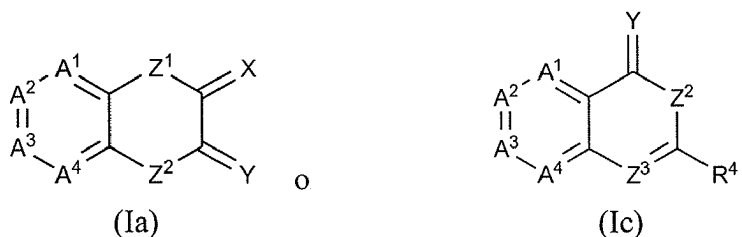
50 El término "cáncer" se refiere a o describe la dolencia fisiológica en mamíferos que se caracteriza normalmente por crecimiento celular no regulado. Los ejemplos de cáncer incluyen, por ejemplo, leucemia, linfoma, blastoma, carcinoma y sarcoma. Los ejemplos más concretos de dichos cánceres incluyen leucemia mieloide crónica, leucemia linfoblástica aguda, leucemia linfoblástica aguda positiva para el cromosoma Philadelphia (Ph+ALL), carcinoma espinocelular, cáncer de pulmón microcítico, cáncer de pulmón no microcítico, glioma, cáncer gastrointestinal, cáncer renal, cáncer de ovario, cáncer de hígado, cáncer colorrectal, cáncer de endometrio, cáncer de riñón, cáncer de próstata, cáncer de tiroides, neuroblastoma, cáncer de páncreas, glioblastoma multiforme, cáncer de cuello de útero, cáncer de estómago, cáncer de vejiga, hepatoma, cáncer de mama, carcinoma de colon, y cáncer de cabeza y cuello, cáncer gástrico, tumor de células germinales, sarcoma pediátrico, linfoma de linfocitos T citotóxicos naturales de senos paranasales, mieloma múltiple, leucemia mielógena aguda (AML), y leucemia linfocítica crónica (CLL).

60 Debe entenderse que la presente invención no se limita a los métodos, reactivos, compuestos, composiciones, o sistemas biológicos, particulares, que pueden, por supuesto, variar. También debe entenderse que la terminología usada en el presente documento solo tiene el fin de describir aspectos particulares, y no se pretende que sea limitante. Como se usa en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares "un", "uno", y "el" incluyen las referencias plurales salvo que el contexto indique claramente otra cosa. Por lo tanto, por ejemplo, la referencia a un "compuesto" incluye una combinación de dos o más compuestos o moléculas, y similares.

65

6.2 Compuestos

En el presente documento, se describen compuestos que tienen la Fórmula estructural (Ia) o (Ic):



5

o una sal, solvato, o un derivado fisiológicamente funcional del mismo, en donde:

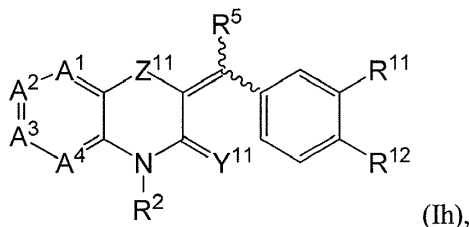
- 10 X e Y son independientemente CR¹R⁵, NR¹, O o S;
 Z¹ y Z² son independientemente CHR², NR², O, o S;
 Z³ es CR⁶ o N;
 A¹, A², A³, y A⁴ son independientemente CR³ o N;
 R¹, R², R³, R⁴, R⁵ y R⁶ son independientemente hidrógeno, halógeno, acilo, acilo sustituido, alcocarbonilo,
 15 alcocarbonilo sustituido, ariloxicarbonilo, ariloxicarbonilo sustituido, -C(O)NR⁷R⁸, alquilo, alquilo sustituido,
 cicloheteroalquilo, cicloheteroalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, heteroarilo,
 heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo, heteroarilalquilo sustituido, heteroalquilo, o heteroalquilo sustituido;
 R⁷ y R⁸ son independientemente hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo
 sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo, heteroarilalquilo sustituido, heteroalquilo o
 20 heteroalquilo sustituido, o, de forma alternativa, R⁷ y R⁸, tomados en conjunto con el átomo de nitrógeno al que
 están unidos, forman un anillo de 4, 5, 6, o un anillo de cicloheteroalquilo de 7 miembros;
 con las siguientes salvedades:

- (a) al menos uno de Z¹ y Z² es CHR² o NR²;
 (b) al menos uno de A¹, A², A³, y A⁴ es CR³;
 (c) al menos uno de R¹, R², R³ y R⁵ no es hidrógeno; y
 (d) cuando R¹ y R⁵ son independientemente hidrógeno, arilo o arilo sustituido; R² es hidrógeno, arilalquilo o
 arilalquilo sustituido; entonces R³ no es arilo, arilo sustituido, heteroarilo, o heteroarilo sustituido.
 (e) cuando R³ es -C(O)NR⁷R⁸; R² es hidrógeno o arilalquilo sustituido; entonces al menos uno de R¹ y R⁵ no
 es halógeno, acilo, acilo sustituido, alcocarbonilo, alcocarbonilo sustituido, alquilo, o alquilo sustituido.
 (f) cuando R³ es -C(O)NR⁷R⁸; R⁷ es hidrógeno; R⁸ es alquilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido,
 30 heteroarilo, heteroalquilo o arilo sustituido; R² es hidrógeno o arilalquilo sustituido; entonces al menos uno de
 R¹ no es halógeno, acilo, acilo sustituido, alcocarbonilo, alcocarbonilo sustituido, alquilo, o alquilo
 sustituido.

35 En algunos compuestos de Fórmula (Ia) o (Ic), Z² es NR² e Y e O, o.

En algunos compuestos de Fórmula (Ia) o (Ic), Z² es NR², Y es O, o S, X es CR¹R⁵, y Z¹ es O, o S.

40 En algunos compuestos de Fórmula (Ia), R⁵ es hidrógeno, alquilo o alquilo sustituido, y R¹ es bencilo o bencilo sustituido. En algunos compuestos de Fórmula (Ia), el compuesto tiene la Fórmula estructural (Ih):



45 en donde A¹, A², A³, y A⁴ son los mismos que se han definido anteriormente en la Fórmula (Ia);

Z¹¹ e Y¹¹ son independientemente O, o S;
 R², R¹¹ y R¹² son independientemente hidrógeno, halógeno, acilo, acilo sustituido, alcocarbonilo, alcocarbonilo
 sustituido, alquilo, alquilo sustituido, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquilo sustituido, arilo, arilo
 sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo, heteroarilalquilo
 sustituido, heteroalquilo o heteroalquilo sustituido, o, de forma alternativa, R¹¹ y R¹², tomados junto con los
 50 átomos a los que están unidos, forman un anillo de cicloalquilo o cicloheteroalquilo de 4, 5, 6, o 7 miembros. Un

experto en la materia entenderá que el enlace ondulado tiene una configuración *E* o *Z*.

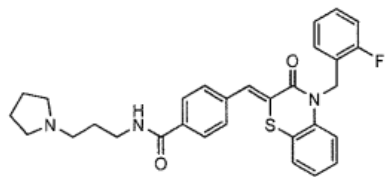
En algunos compuestos de Fórmula (Ih), R¹² es -C(O)NR⁷R⁸.

- 5 En algunos compuestos de Fórmula (Ih), A¹, A², A³ y A⁴ son CR³. En algunos compuestos de Fórmula (Ih), A¹, A², A³ y A⁴ son CH.

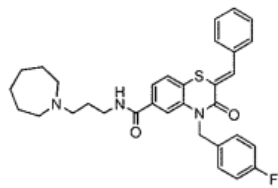
En algunos casos, el compuesto que tiene una Fórmula estructural (Ia), (Ic) o (Ih) se selecciona entre el grupo que consiste en (Tabla 1.1 - 1.3):

10

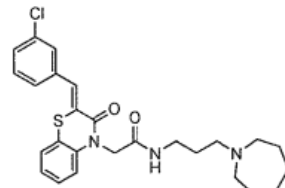
Tabla 1.1



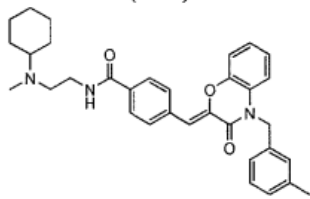
(301)



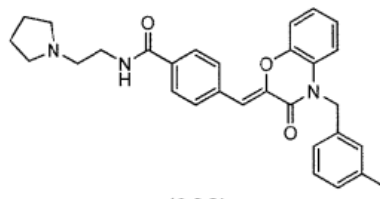
(303)



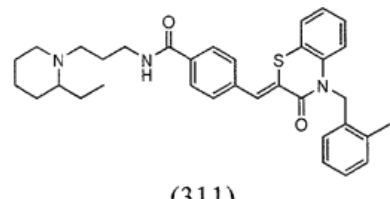
(305)



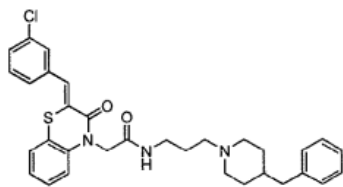
(307)



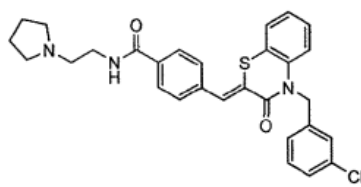
(309)



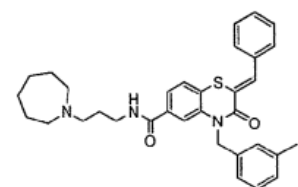
(311)



(313)

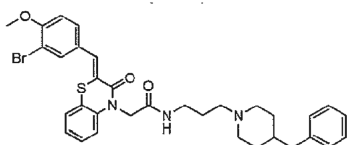


(315)

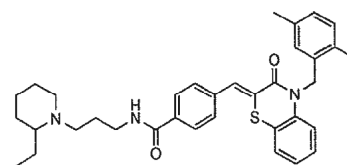


(317)

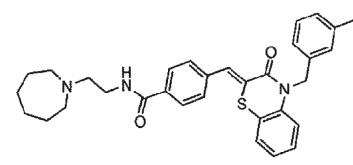
15



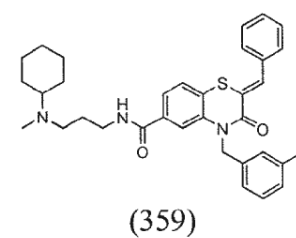
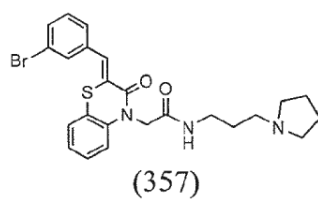
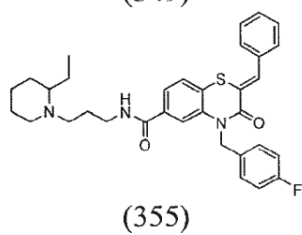
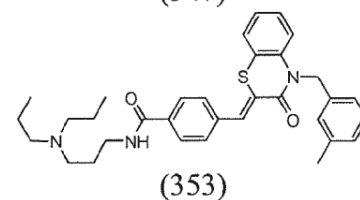
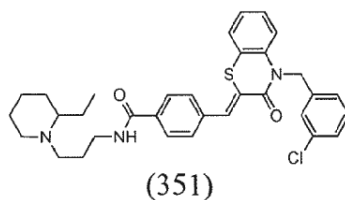
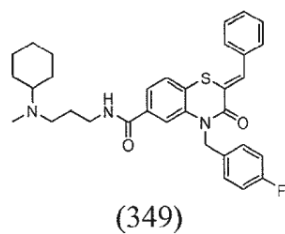
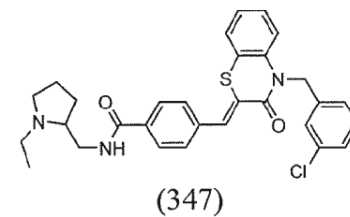
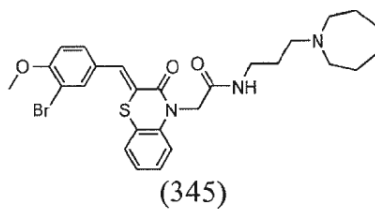
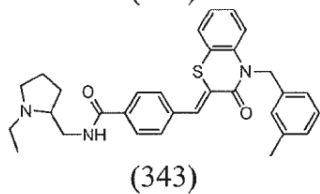
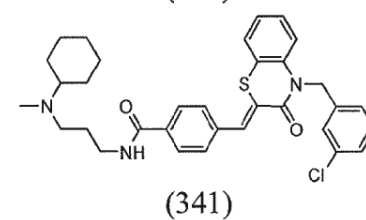
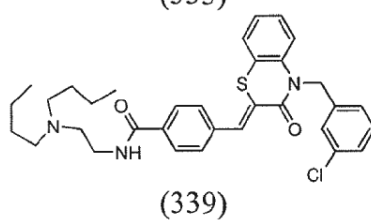
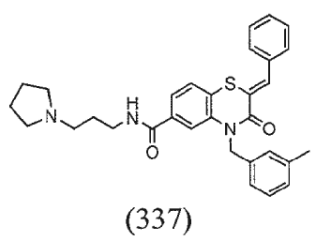
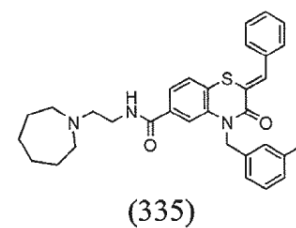
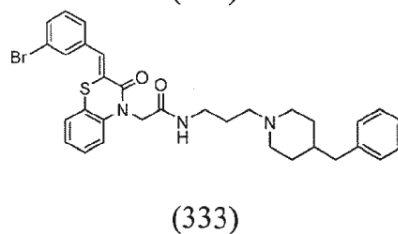
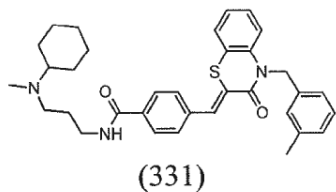
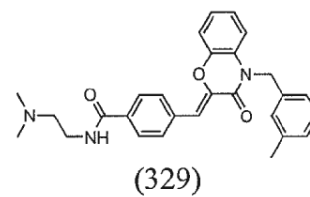
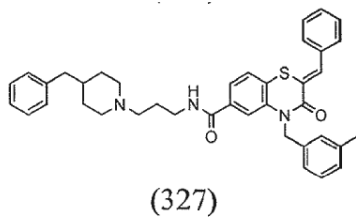
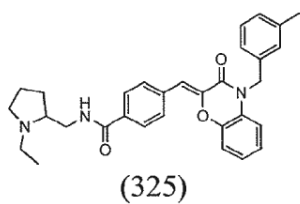
(319)

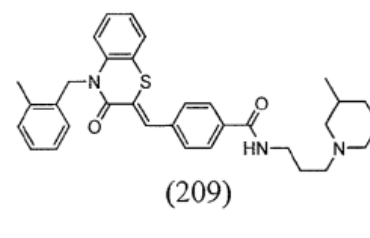
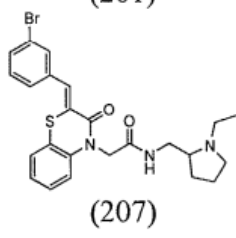
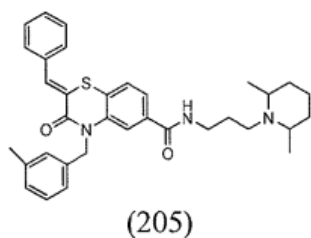
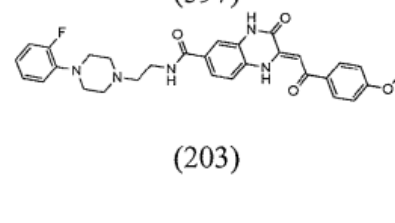
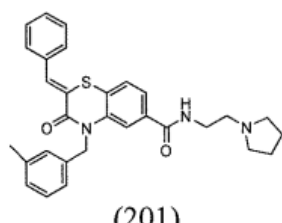
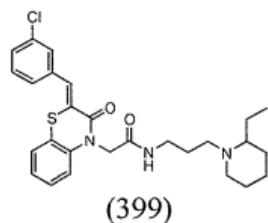
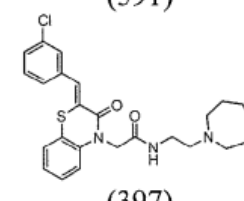
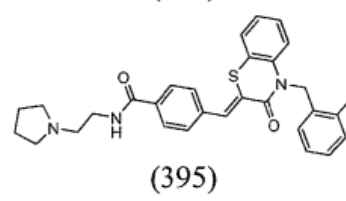
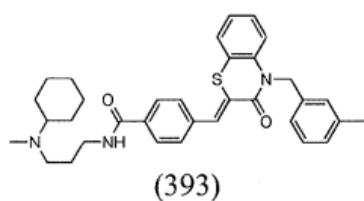
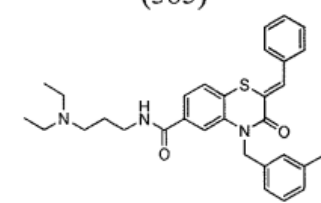
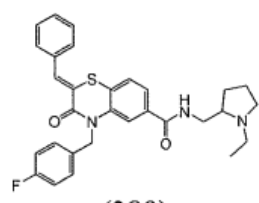
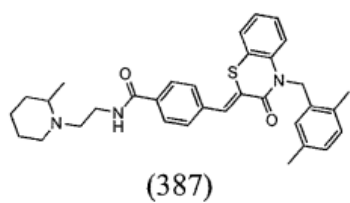
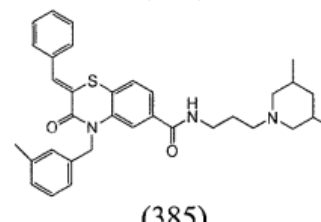
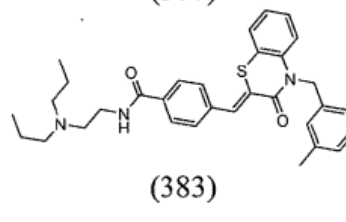
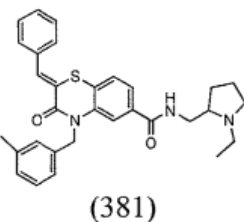
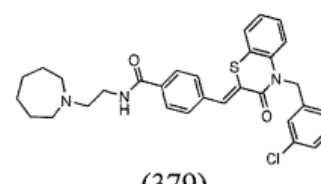
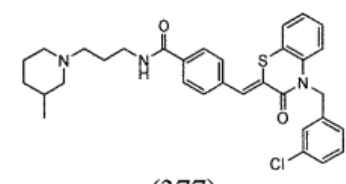
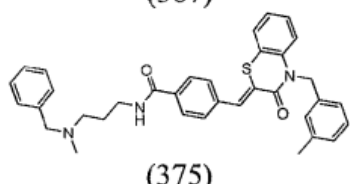
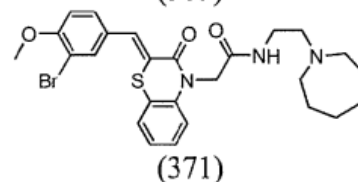
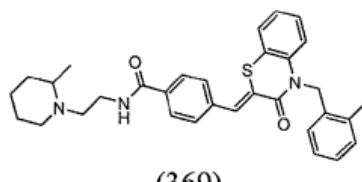
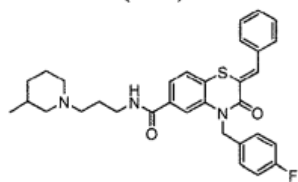
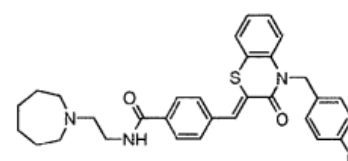
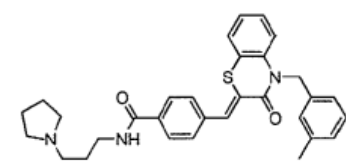
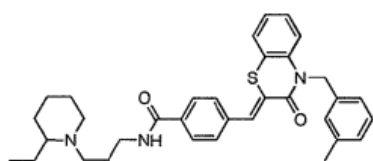


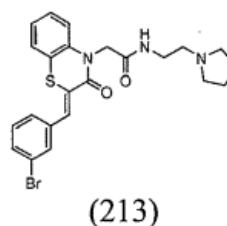
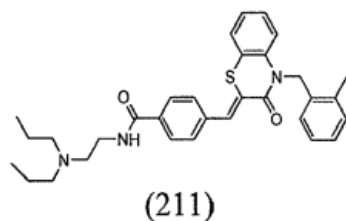
(321)



(323)







o una sal, profármaco o fármaco que no ocasiona dependencia, sal de profármaco o de fármaco que no produce dependencia, solvato o hidrato, o un derivado fisiológicamente funcional del mismo.

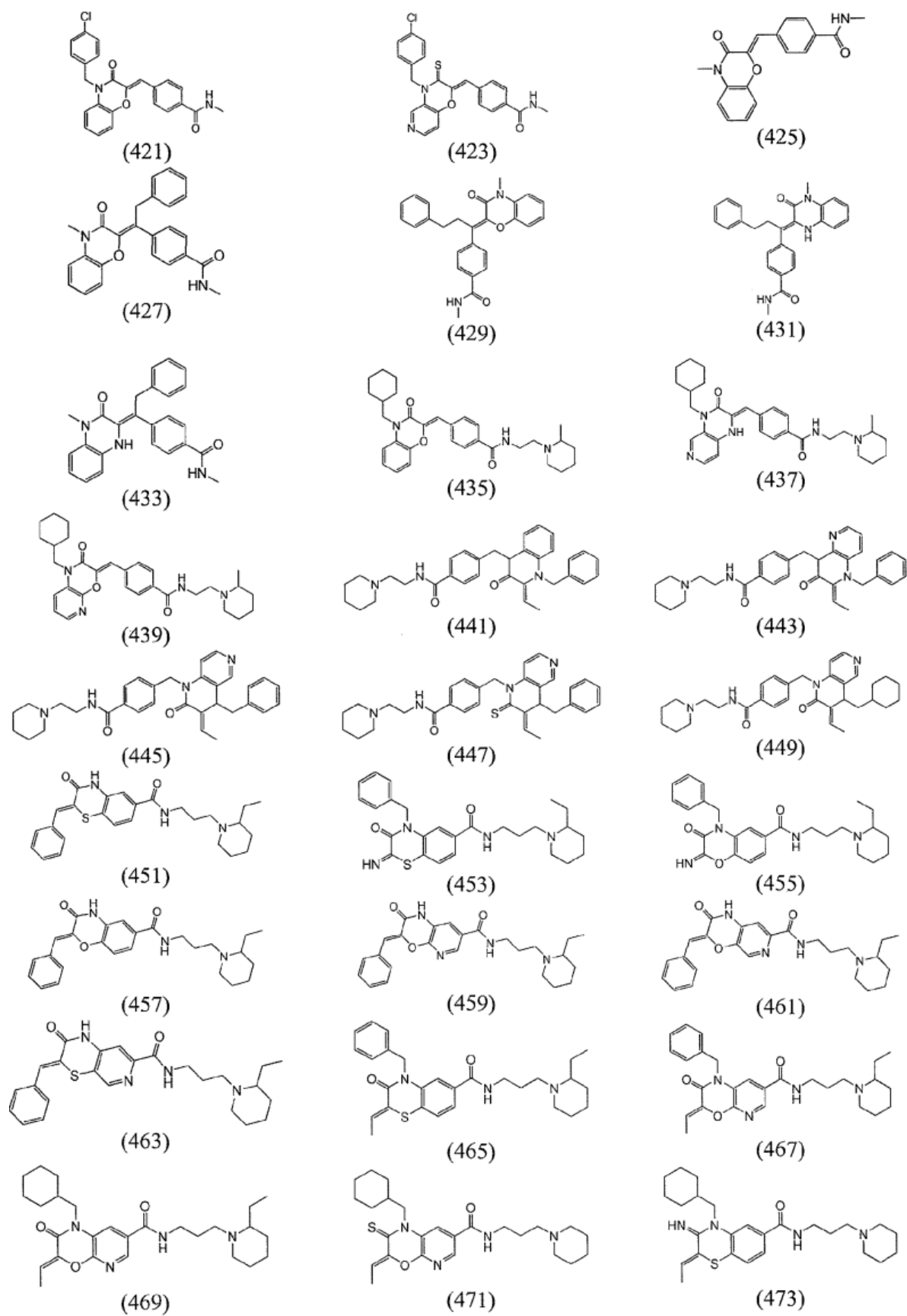
5 Los compuestos relacionados en la Tabla 1.1 también se pueden representar por sus nombres químicos, de la siguiente forma:

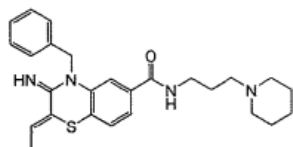
ID	Nombre IUPAC
301	4-{{(Z/E)-[4-(2-fluorobencil)-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzotiazin-2-ilideno]metil}}-N-(3-pirrolidin-1-ilpropil)benzamida
303	(2Z/2E)-N-(3-azepan-1-ilpropil)-4-(4-fluorobencil)-3-oxo-2-(fenilmetilideno)-3,4-dihidro-2H-1,4-benzotiazin-6-carboxamida
305	N-(3-azepan-1-ilpropil)-2-{{(2Z/2E)-2-[(3-clorofenil)metilideno]-3-oxo-2,3-dihidro-4H-1,4-benzotiazin-4-il}}acetamida
307	N-{2-[ciclohexil(metil)amino]etil}-4-{{(Z/E)-[4-(3-metilbencil)-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-ilideno]metil}}benzamida
309	4-{{(Z/E)-[4-(3-metilbencil)-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-ilideno]metil}}-N-(2-pirrolidin-1-iletíl)benzamida
311	N-[3-(2-etilpiperidin-1-il)propil]-4-{{(Z/E)-[4-(2-metilbencil)-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzotiazin-2-ilideno]metil}}benzamida
313	N-[3-(4-bencilpiperidin-1-il)propil]-2-{{(2Z/2E)-2-[(3-clorofenil)metilideno]-3-oxo-2,3-dihidro-4H-1,4-benzotiazin-4-il}} acetamida
315	4-{{(Z/E)-[4-(3-clorobencil)-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzotiazin-2-ilideno]metil}}-N-(2-pirrolidin-1-iletíl)benzamida
317	(2Z/2E)-N-(3-azepan-1-ilpropil)-4-(3-metilbencil)-3-oxo-2-(fenilmetilideno)-3,4-dihidro-2H-1,4-benzotiazin-6-carboxamida
319	N-[3-(4-bencilpiperidin-1-il)propil]-2-{{(2Z/2E)-2-[(3-bromo-4-metoxifenil)metilideno]-3-oxo-2,3-dihidro-4H-1,4-benzotiazin-4-il}}acetamida
321	4-{{(Z/E)-[4-(2,5-dimetilbencil)-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzotiazin-2-ilideno]metil}}-N-[3-(2-etilpiperidin-1-il)propil]benzamida
323	N-(2-azepan-1-iletíl)-4-{{(Z/E)-[4-(3-metilbencil)-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzotiazin-2-ilideno]metil}}benzamida
325	N-[(1-etilpirrolidin-2-il)metil]-4-{{(Z/E)-[4-(3-metilbencil)-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-ilideno]metil}}benzamida
327	(2Z/2E)-N-[3-(4-bencilpiperidin-1-il)propil]-4-(3-metilbencil)-3-oxo-2-(fenilmetilideno)-3,4-dihidro-2H-1,4-benzotiazin-6-carboxamida
329	N-[2-(dimetilamino)etil]-4-{{(Z/E)-[4-(3-metilbencil)-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-ilideno]metil}}benzamida
331	N-[3-[ciclohexil(metil)amino]propil]-4-{{(Z/E)-[4-(2-metilbencil)-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzotiazin-2-ilideno]metil}}benzamida
333	N-[3-(4-bencilpiperidin-1-il)propil]-2-{{(2Z/2E)-2-[(3-bromofenil)metilideno]-3-oxo-2,3-dihidro-4H-1,4-benzotiazin-4-il}}acetamida
335	(2Z/2E)-N-(2-azepan-1-iletíl)-4-(3-metilbencil)-3-oxo-2-(fenilmetilideno)-3,4-dihidro-2H-1,4-benzotiazin-6-carboxamida
337	(2Z/2E)-4-(3-metilbencil)-3-oxo-2-(fenilmetilideno)-N-(3-pirrolidin-1-ilpropil)-3,4-dihidro-2H-1,4-benzotiazin-6-carboxamida
339	4-{{(Z/E)-[4-(3-clorobencil)-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzotiazin-2-ilideno]metil}}-N-[2-dibutilamino]etil}benzamida
341	4-{{(Z/E)-[4-(3-clorobencil)-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzotiazin-2-ilideno]metil}}-N-{3-[ciclohexil(metil)amino]propil}benzamida
343	N-[(1-etilpirrolidin-2-il)metil]-4-{{(Z/E)-[4-(3-metilbencil)-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzotiazin-2-ilideno]metil}}benzamida
345	N-(3-azepan-1-ilpropil)-2-{{(2Z/2E)-2-[(3-bromo-4-metoxifenil)metilideno]-3-oxo-2,3-dihidro-4H-1,4-benzotiazin-4-il}}acetamida
347	4-{{(Z/E)-[4-(3-clorobencil)-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzotiazin-2-ilideno]metil}}-N-[(1-etilpirrolidin-2-il)metil]benzamida

(continuación)

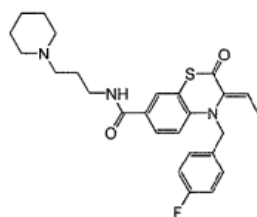
ID	Nombre IUPAC
349	(2Z/2E)-N-[3-[ciclohexil(metil)amino]propil]-4-(4-fluorobencil)-3-oxo-2-(fenilmetilideno)-3,4-dihidro-2H-1,4-benzotiazin-6-carboxamida
351	4-[(Z/E)-[4-(3-clorobencil)-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzotiazin-2-ilideno]metil]-N-[3-(2-etilpiperidin-1-il)propil]benzamida
353	N-[3-(dipropilamino)propil]-4-[(Z/E)-[4-(3-metilbencil)-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzotiazin-2-ilideno]metil]benzamida
355	(2Z/2E)-N-[3-(2-etilpiperidin-1-il)propil]-4-(4-fluorobencil)-3-oxo-2-(fenilmetilideno)-3,4-dihidro-2H-1,4-benzotiazin-6-carboxamida
357	2-[(2Z/2E)-2-[(3-bromofenil)metilideno]-3-oxo-2,3-dihidro-4H-1,4-benzotiazin-4-il]-N-(3-pirrolidin-1-il)propil]acetamida
359	(2Z/2E)-N-[3-[ciclohexil(metil)amino]propil]-4-(3-metilbencil)-3-oxo-2-(fenilmetilideno)-3,4-dihidro-2H-1,4-benzotiazin-6-carboxamida
361	N-[3-(2-etilpiperidin-1-il)propil]-4-[(Z/E)-[4-(3-metilbencil)-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzotiazin-2-ilideno]metil]benzamida
363	4-[(Z/E)-[4-(3-metilbencil)-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzotiazin-2-ilideno]metil]-N-(3-pirrolidin-1-il)propil]benzamida
365	(2Z/2E)-N-(2-azepan-1-iletíl)-4-(4-fluorobencil)-3-oxo-2-(fenilmetilideno)-3,4-dihidro-2H-1,4-benzotiazin-6-carboxamida
367	(2Z/2E)-4-(4-fluorobencil)-N-[3-(3-metilpiperidin-1-il)propil]-3-oxo-2-(fenilmetilideno)-3,4-dihidro-2H-1,4-benzotiazin-6-carboxamida
369	4-[(Z/E)-[4-(2-metilbencil)-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzotiazin-2-ilideno]metil]-N-[2-(2-metilpiperidin-1-il)etil]benzamida
371	N-(2-azepan-1-iletíl)-2-[(2Z/2E)-2-[(3-bromo-4-metoxifenil)metilideno]-3-oxo-2,3-dihidro-4H-1,4-benzotiazin-4-il]acetamida
375	N-[3-[bencil(metil)amino]propil]-4-[(Z/E)-[4-(3-metilbencil)-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzotiazin-2-ilideno]metil]benzamida
377	4-[(Z/E)-[4-(3-clorobencil)-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzotiazin-2-ilideno]metil]-N-[3-(3-metilpiperidin-1-il)propil]benzamida
379	N-(2-azepan-1-iletíl)-4-[(Z/E)-[4-(3-clorobencil)-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzotiazin-2-ilideno]metil]benzamida
381	(2Z/2E)-N-[(1-etilpirrolidin-2-il)metil]-4-(3-metilbencil)-3-oxo-2-(fenilmetilideno)-3,4-dihidro-2H-1,4-benzotiazin-6-carboxamida
383	N-[2-(dipropilamino)etil]-4-[(Z/E)-[4-(3-metilbencil)-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzotiazin-2-ilideno]metil]benzamida
385	(2Z/2E)-N-[3-(3,5-dimetilpiperidin-1-il)propil]-4-(3-metilbencil)-3-oxo-2-(fenilmetilideno)-3,4-dihidro-2H-1,4-benzotiazin-6-carboxamida
387	4-[(Z/E)-[4-(2,5-dimetilbencil)-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzotiazin-2-ilideno]metil]-N-[2-(2-metilpiperidin-1-il)etil]benzamida
389	(2Z/2E)-N-[(1-etilpirrolidin-2-il)metil]-4-(4-fluorobencil)-3-oxo-2-(fenilmetilideno)-3,4-dihidro-2H-1,4-benzotiazin-6-carboxamida
391	(2Z/2E)-N-[3-(dietilamino)propil]-4-(3-metilbencil)-3-oxo-2-(fenilmetilideno)-3,4-dihidro-2H-1,4-benzotiazin-6-carboxamida
393	N-[3-[ciclohexil(metil)amino]propil]-4-[(Z/E)-[4-(3-metilbencil)-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzotiazin-2-ilideno]metil]benzamida
395	4-[(Z/E)-[4-(2-metilbencil)-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzotiazin-2-ilideno]metil]-N-(2-pirrolidin-1-iletíl)benzamida
397	N-(2-azepan-1-iletíl)-2-[(2Z/2E)-2-[(3-clorofenil)metilideno]-3-oxo-2,3-dihidro-4H-1,4-benzotiazin-4-il]acetamida
399	2-[(2Z/2E)-2-[(3-clorofenil)metilideno]-3-oxo-2,3-dihidro-4H-1,4-benzotiazin-4-il]-N-[3-(2-etilpiperidin-1-il)propil]acetamida
201	(2Z/2E)-4-(3-metilbencil)-3-oxo-2-(fenilmetilideno)-N-(2-pirrolidin-1-iletíl)-3,4-dihidro-2H-1,4-benzotiazin-6-carboxamida
203	(2Z/2E)-N-[2-[4-(2-fluorofenil)piperazin-1-il]etil]-2-[2-(4-metoxifenil)-2-oxoetilideno]-3-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinoxalina-6-carboxamida
205	(2Z/2E)-N-[3-(2,6-dimetilpiperidin-1-il)propil]-4-(3-metilbencil)-3-oxo-2-(fenilmetilideno)-3,4-dihidro-2H-1,4-benzotiazin-6-carboxamida
207	2-[(2Z/2E)-2-[(3-bromofenil)metilideno]-3-oxo-2,3-dihidro-4H-1,4-benzotiazin-4-il]-N-[(1-etilpirrolidin-2-il)metil]acetamida
209	4-[(Z/E)-[4-(2-metilbencil)-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzotiazin-2-ilideno]metil]-N-[3-(3-metilpiperidin-1-il)propil]benzamida
211	N-[2-(dipropilamino)etil]-4-[(Z/E)-[4-(2-metilbencil)-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzotiazin-2-ilideno]metil]benzamida
213	2-[(2Z/2E)-2-[(3-bromofenil)metilideno]-3-oxo-2,3-dihidro-4H-1,4-benzotiazin-4-il]-N-(2-pirrolidin-1-iletíl)acetamida.

Tabla 1.2

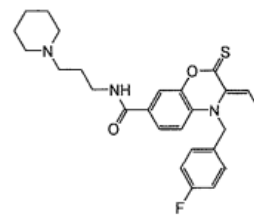




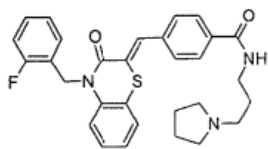
(475)



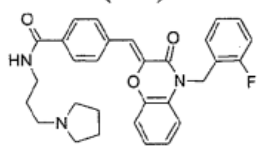
(477)



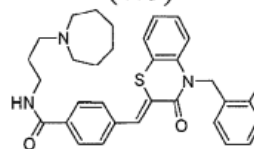
(479)



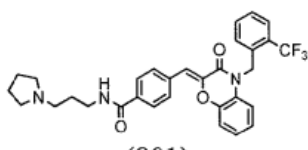
(481)



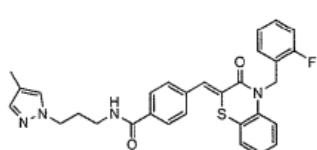
(483)



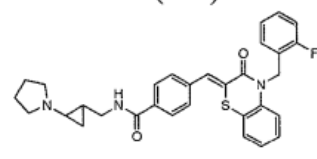
(485)



(801)

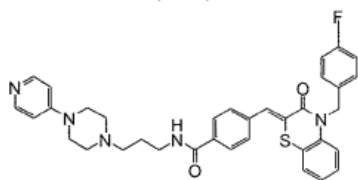


(803)

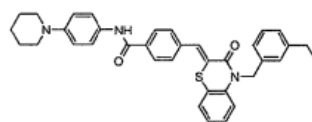


(80)

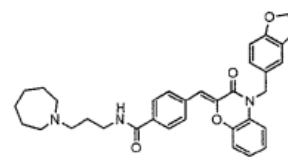
5)



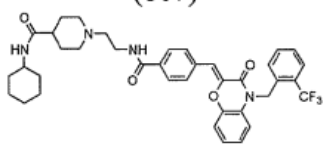
(807)



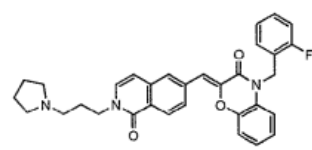
(809)



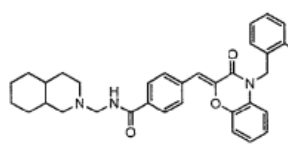
(811)



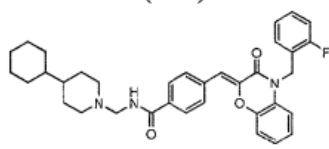
(813)



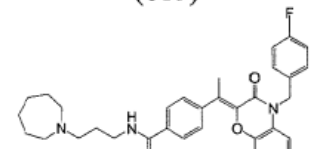
(815)



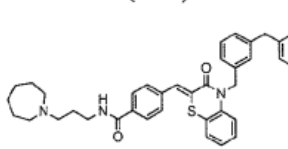
(817)



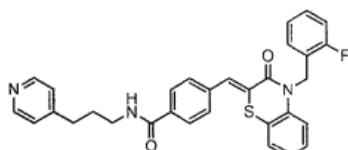
(819)



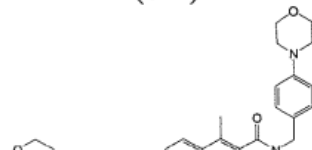
(821)



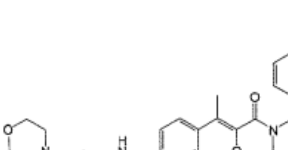
(823)



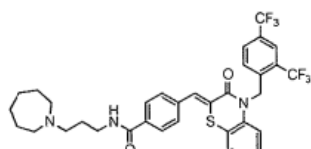
(825)



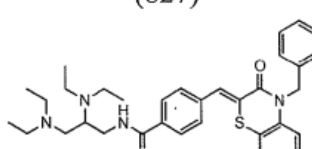
(827)



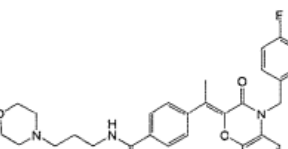
(829)



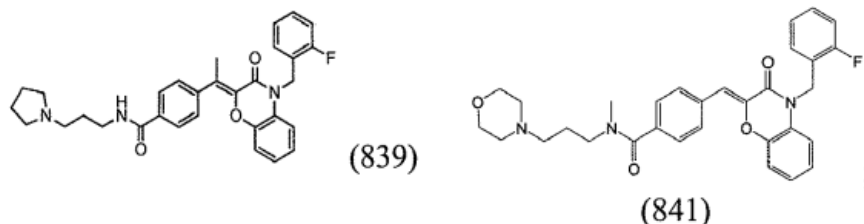
(831)



(835)



(837)



o una sal, solvato, o un derivado fisiológicamente funcional del mismo.

- 5 Los compuestos relacionados en la Tabla 1.2 también se pueden representar por sus nombres químicos, de la siguiente forma:

ID	Nombre IUPAC
421	4-{{(Z/E)-[4-(4-clorobencil)-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-ilideno]metil}-N-metilbenzamida
423	4-{{(Z/E)-[4-(4-clorobencil)-3-tioxo-3,4-dihidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-2-ilideno]metil}-N-etilbenzamida
425	N-metil-4-{{(Z/E)-[4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-ilideno]metil}benzamida
427	N-metil-4-{{(1Z/1E)-1-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-ilideno)-2-feniletil}benzamida
429	N-metil-4-{{(1Z/1E)-1-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-ilideno)-3-fenilpropil}benzamida
431	N-metil-4-{{(1Z/1E)-1-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2(1H)-ilideno)-3-fenilpropil}benzamida
433	N-metil-4-{{(1Z/1E)-1-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2(1H)-ilideno)-2-feniletil}benzamida
435	4-{{(Z/E)-[4-(ciclohexilmetil)-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-ilideno]metil}-N-[2-(2-metilpiperidin-1-il)etil]benzamida
437	4-{{(Z/E)-[4-(ciclohexilmetil)-3-oxo-3,4-dihidropirido[3,4-b]pirazin-2(1H)-ilideno]metil}-N-[2-(2-metilpiperidin-1-il)etil]benzamida
439	4-{{(Z/E)-[1-(ciclohexilmetil)-2-tioxo-1,2-dihidro-3H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-3-ilideno]metil}-N-[2-(2-metilpiperidin-1-il)etil]benzamida
441	4-{{(2Z/2E)-1-bencil-2-etiliden-3-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-il]metil}-N-[2-(piperidin-1-il)etil]benzamida
443	4-{{(2Z/2E)-1-bencil-2-etiliden-3-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-1,5-naftiridin-4-il]metil}-N-[2-(piperidin-1-il)etil]benzamida
445	4-{{(6E/6Z)-5-bencil-6-etiliden-7-oxo-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-8-il]metil}-N-[2-(piperidin-1-il)etil]benzamida
447	4-{{(6E/6Z)-5-bencil-6-etiliden-7-tioxo-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-8-il]metil}-N-[2-(piperidin-1-il)etil]benzamida
449	4-{{(3E/3Z)-4-(ciclohexilmetil)-3-etiliden-2-oxo-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il]metil}-N-[2-(piperidin-1-il)etil]benzamida
451	(2Z/2E)-2-bencilideno-N-[3-(2-etilpiperidin-1-il)propil]-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzotiazin-6-carboxamida
453	4-bencil-N-[3-(2-etilpiperidin-1-il)propil]-2-imino-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzotiazin-6-carboxamida
455	4-bencil-N-[3-(2-etilpiperidin-1-il)propil]-2-imino-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-6-carboxamida
457	(2Z/2E)-2-bencilideno-N-[3-(2-etilpiperidin-1-il)propil]-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-6-carboxamida
459	(3Z/3E)-3-bencilideno-N-[3-(2-etilpiperidin-1-il)propil]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-7-carboxamida
461	(3Z/3E)-3-bencilideno-N-[3-(2-etilpiperidin-1-il)propil]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirido[3,4-b][1,4]oxazin-7-carboxamida
463	(3Z/3E)-3-bencilideno-N-[3-(2-etilpiperidin-1-il)propil]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirido[3,4-b][1,4]tiazin-7-carboxamida
465	(2Z/2E)-4-bencil-2-etiliden-N-[3-(2-etilpiperidin-1-il)propil]-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzotiazin-6-carboxamida
467	(3Z/3E)-1-bencil-3-etiliden-N-[3-(2-etilpiperidin-1-il)propil]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-7-carboxamida
469	(3Z/3E)-1-(ciclohexilmetil)-3-etiliden-N-[3-(2-etilpiperidin-1-il)propil]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-7-carboxamida
471	(3Z/3E)-1-(ciclohexilmetil)-3-etiliden-N-[3-(piperidin-1-il)propil]-2-tioxo-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-7-carboxamida
473	(2Z/2E)-4-(ciclohexilmetil)-2-etiliden-3-imino-N-[3-(piperidin-1-il)propil]-3,4-dihidro-2H-1,4-benzotiazin-6-carboxamida
475	(2Z/2E)-4-bencil-2-etiliden-3-imino-N-[3-(piperidin-1-il)propil]-3,4-dihidro-2H-1,4-benzotiazin-6-carboxamida
477	(3Z/3E)-3-etiliden-4-(4-fluorobencil)-2-oxo-N-[3-(piperidin-1-il)propil]-3,4-dihidro-2H-1,4-benzotiazin-7-carboxamida
479	(3Z/3E)-3-etiliden-4-(4-fluorobencil)-N-[3-(piperidin-1-il)propil]-2-tioxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-carboxamida
481	4-{{(Z/E)-[4-(2-fluorobencil)-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzotiazin-2-ilideno]metil}-N-[3-(pirrolidin-1-il)propil]benzamida
483	Hidrato de 4-{{(Z/E)-[4-(2-fluorobencil)-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-ilideno]metil}-N-[3-(pirrolidin-1-il)propil]benzamida

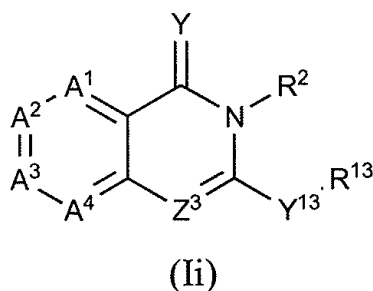
(continuación)

ID	Nombre IUPAC
485	<i>N</i> -[3-(azepan-1-il)propil]-4-[(<i>Z/E</i>)-[4-(2-fluorobencil)-3-oxo-3,4-dihidro-2 <i>H</i> -1,4-benzotiazin-2-ilideno]metil]benzamida
801	4-[(<i>Z/E</i>)-{3-oxo-4-[2-(trifluorometil)bencil]-3,4-dihidro-2 <i>H</i> -1,4-benzoxazin-2-ilideno}metil]- <i>N</i> -[3-(pirrolidin-1-il)propil]benzamida
803	4-[(<i>Z/E</i>)-[4-(2-fluorobencil)-3-oxo-3,4-dihidro-2 <i>H</i> -1,4-benzotiazin-2-ilideno]metil]- <i>N</i> -[3-(4-metil-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)propil]benzamida
805	4-[(<i>Z/E</i>)-[4-(2-fluorobencil)-3-oxo-3,4-dihidro-2 <i>H</i> -1,4-benzotiazin-2-ilideno]metil]- <i>N</i> -[2-(pirrolidin-1-il)ciclopropil]metil]benzamida
807	4-[(<i>Z/E</i>)-[4-(4-fluorobencil)-3-oxo-3,4-dihidro-2 <i>H</i> -1,4-benzotiazin-2-ilideno]metil]- <i>N</i> -[3-[4-(piridin-4-il)piperazin-1-il]propil]benzamida
809	4-[(<i>Z/E</i>)-[4-(3-etilbencil)-3-oxo-3,4-dihidro-2 <i>H</i> -1,4-benzotiazin-2-ilideno]metil]- <i>N</i> -[4-(piperidin-1-il)fenil]benzamida
811	<i>N</i> -[3-(azepan-1-il)propil]-4-[(<i>Z/E</i>)-[4-(1,3-benzodioxol-5-ilmetil)-3-oxo-3,4-dihidro-2 <i>H</i> -1,4-benzoxazin-2-ilideno]metil]benzamida
813	<i>N</i> -ciclohexil-1-{2-[(4-[(<i>Z/E</i>)-{3-oxo-4-[2-(tufluorometil)bencil]-3,4-dihidro-2 <i>H</i> -1,4-benzoxazin-2-ilideno]metil]fenil]carbonil]amino]etil}piperidin-4-carboxamida
815	(2 <i>Z</i> /2 <i>E</i>)-4-(2-fluorobencil)-2-[(1-oxo-2-[3-(pirrolidin-1-il)propil]-1,2-dihidroisoquinolin-6-il)metilideno]-2 <i>H</i> -1,4-benzoxazin-3(4 <i>H</i>)-ona
817	4-[(<i>Z/E</i>)-[4-(2-fluorobencil)-3-oxo-3,4-dihidro-2 <i>H</i> -1,4-benzoxazin-2-ilideno]metil]- <i>N</i> -(octahidroisoquinolin-2(1 <i>H</i>)-ilmetil]benzamida
819	<i>N</i> -[4-(ciclohexilpiperidin-1-il)metil]-4-[(<i>Z/E</i>)-[4-(2-fluorobencil)-3-oxo-3,4-dihidro-2 <i>H</i> -1,4-benzoxazin-2-ilideno]metil]benzamida
821	<i>N</i> -[3-(azepan-1-il)propil]-4-[(1 <i>Z</i> /1 <i>E</i>)-1-[4-(4-fluorobencil)-3-oxo-3,4-dihidro-2 <i>H</i> -1,4-benzoxazin-2-ilideno]etil]benzamida
823	<i>N</i> -[3-(azepan-1-il)propil]-4-[(<i>Z/E</i>)-[4-(3-bencilbencil)-3-oxo-3,4-dihidro-2 <i>H</i> -1,4-benzotiazin-2-ilideno]metil]benzamida
825	4-[(<i>Z/E</i>)-[4-(2-fluorobencil)-3-oxo-3,4-dihidro-2 <i>H</i> -1,4-benzotiazin-2-ilideno]metil]- <i>N</i> -[3-(piridin-4-il)propil]benzamida
827	4-[(1 <i>Z</i> /1 <i>E</i>)-1-[4-[4-(morfolin-4-il)bencil]-3-oxo-3,4-dihidro-2 <i>H</i> -1,4-benzoxazin-2-ilideno]etil]- <i>N</i> -[3-(morfolin-4-il)propil]benzamida
829	<i>N</i> -4-[(1 <i>Z</i> /1 <i>E</i>)-1-[4-(4-fluorobencil)-3-oxo-3,4-dihidro-2 <i>H</i> -1,4-benzoxazin-2-ilideno]etil]- <i>N</i> -[3-(morfolin-4-il)propil]benzamida
831	<i>N</i> -[3-(azepan-1-il)propil]-4-[(<i>Z/E</i>)-[4-[2,4-bis(trifluorometil)bencil]-3-oxo-3,4-dihidro-2 <i>H</i> -1,4-benzotiazin-2-ilideno]metil]benzamida
835	4-[(<i>Z/E</i>)-[4-bencil-3-oxo-3,4-dihidro-2 <i>H</i> -1,4-benzotiazin-2-ilideno]metil]- <i>N</i> -[2,3-bis(diethylamino)propil]benzamida
837	4-[(1 <i>Z</i> /1 <i>E</i>)-1-[4-(2,4-difluorobencil)-3-oxo-3,4-dihidro-2 <i>H</i> -1,4-benzoxazin-2-ilideno]etil]- <i>N</i> -[3-(morfolin-4-il)propil]benzamida
839	4-[(1 <i>Z</i> /1 <i>E</i>)-1-[4-(2-fluorobencil)-3-oxo-3,4-dihidro-2 <i>H</i> -1,4-benzoxazin-2-ilideno]etil]- <i>N</i> -[3-(pirrolidin-1-il)propil]benzamida
841	4-[(<i>Z/E</i>)-[4-(2-fluorobencil)-3-oxo-3,4-dihidro-2 <i>H</i> -1,4-benzoxazin-2-ilideno]metil]- <i>N</i> -metil- <i>N</i> -[3-(morfolin-4-il)propil]benzamida;

o una sal, solvato o un derivado fisiológicamente funcional del mismo.

En algunos compuestos de Fórmula (Ic), Z^2 es NR^2 , Y es O, o S, y R^4 es $-OR^{13}$, $-SR^{13}$, o NHR^{13} .

5

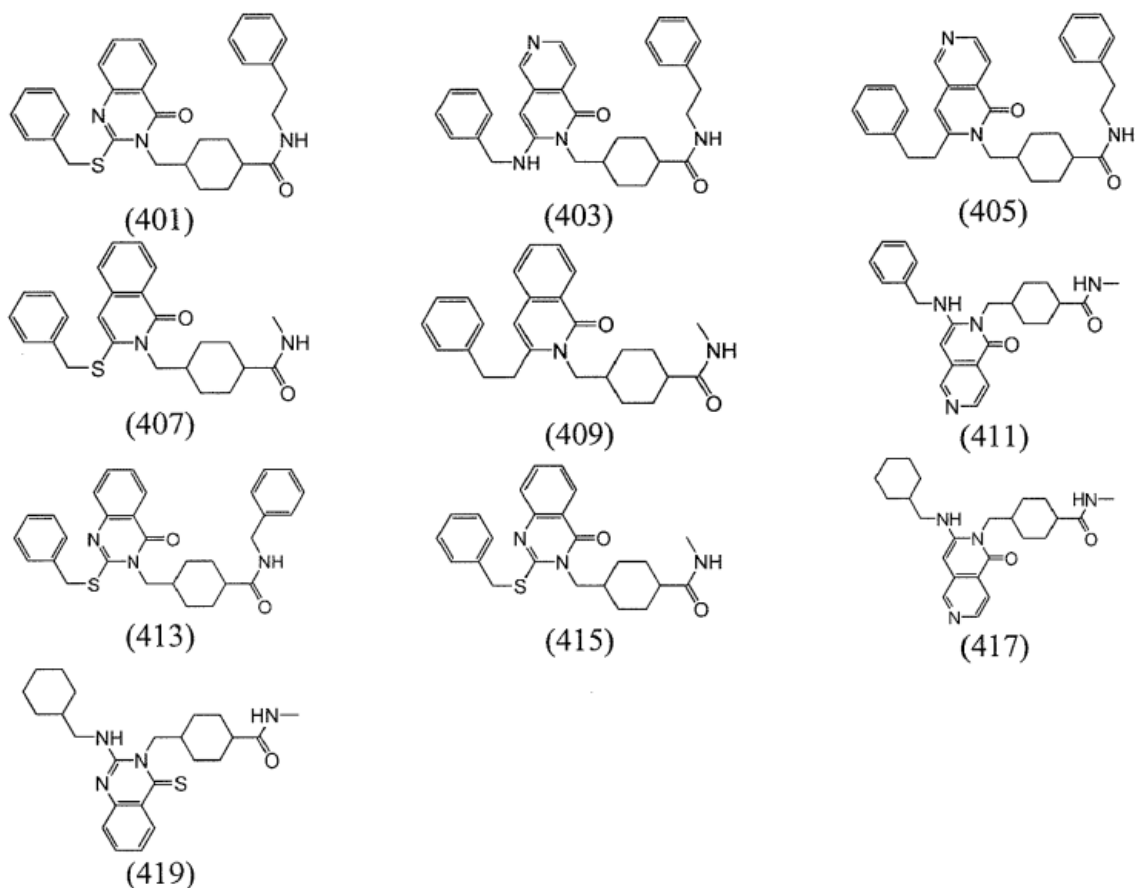


en donde Y^{13} es O, S o NH; y R^{13} es hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo, heteroarilalquilo sustituido, heteroalquilo o heteroalquilo sustituido.

10

En algunos casos, el compuesto que tiene una Fórmula estructural (Ii) se selecciona entre el grupo que consiste en la Tabla 1.3.

Tabla 1.3



5

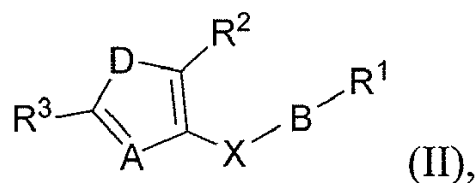
o una sal, solvato, o un derivado fisiológicamente funcional del mismo.

Los compuestos relacionados en la Tabla 1.3 también se pueden representar por sus nombres químicos, de la siguiente forma:

10

ID	Nombre IUPAC
401	4-[[2-(bencilsulfanil)-4-oxoquinazolin-3(4 <i>H</i>)-il]metil]- <i>N</i> -(2-feniletíl)ciclohexanocarboxamida
403	4-[[3-(bencilamino)-1-oxo-2,6-naftiridin-2(1 <i>H</i>)-il]metil]- <i>N</i> -(2-feniletíl)ciclohexanocarboxamida
405	4-[[1-oxo-3-(2-feniletíl)-2,6-naftiridin-2(1 <i>H</i>)-il]metil]- <i>N</i> -(2-feniletíl)ciclohexanocarboxamida
407	4-[[3-(bencilsulfanil)-1-oxoisoquinolin-2(1 <i>H</i>)-il]metil]- <i>N</i> -metilciclohexanocarboxamida
409	<i>N</i> -metil-4-[[1-oxo-3-(2-feniletíl)isoquinolin-2(1 <i>H</i>)-il]metil]ciclohexanocarboxamida
411	4-[[3-(bencilamino)-1-oxo-2,6-naftiridin-2(1 <i>H</i>)-il]metil]- <i>N</i> -metilciclohexanocarboxamida
413	<i>N</i> -bencil-4-[[2-(bencilsulfanil)-4-oxoquinazolin-3(4 <i>H</i>)-il]metil]ciclohexanocarboxamida
415	4-[[2-(bencilsulfanil)-4-oxoquinazolin-3(4 <i>H</i>)-il]metil]- <i>N</i> -metilciclohexanocarboxamida
417	4-[[3-[(ciclohexilmetil)amino]-1-oxo-2,6-naftiridin-2(1 <i>H</i>)-il]metil]- <i>N</i> -metilciclohexanocarboxamida
419	4-[[2-[(ciclohexilmetil)amino]-4-tioquinazolin-3(4 <i>H</i>)-il]metil]- <i>N</i> -metilciclohexanocarboxamida.

En el presente documento, se describe un compuesto de la presente invención que tiene la Fórmula estructural (II),



15

o una sal, solvato, o un derivado fisiológicamente funcional del mismo, en donde:

A es N o CH;

B es un cicloalquilo de 5, 6, o 7 miembros, cicloalquilo sustituido, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, o anillo heteroarilo sustituido;

5 D es NR⁴, S, u O;

R¹, R², R³, y R⁴ son independientemente hidrógeno, halógeno, acilo, acilo sustituido, alcoxycarbonilo, alcoxycarbonilo sustituido, ariloxycarbonilo, ariloxycarbonilo sustituido, -C(O)NR⁵R⁶, alquilo, alquilo sustituido, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo, heteroarilalquilo sustituido, heteroalquilo, o heteroalquilo sustituido; R⁵ y R⁶ son independientemente hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo, heteroarilalquilo sustituido, heteroalquilo o heteroalquilo sustituido, o, de forma alternativa, R⁵ y R⁶, tomados en conjunto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo de cicloheteroalquilo de 4, 5, 6, o 7 miembros; y

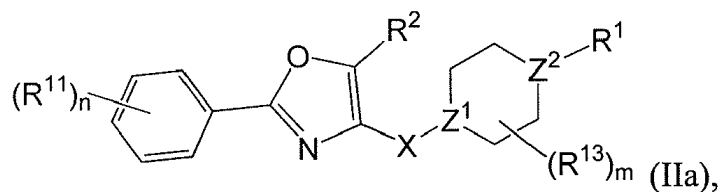
15 X es -CH₂-, -CH₂O-, -CH₂S-, -O- o -S-.

En un caso, el compuesto que tiene una Fórmula estructural (II) no incluye los compuestos anteriormente relacionados, mientras que en otro caso, el compuesto que tiene una Fórmula estructural (II) incluye los compuestos anteriormente relacionados.

20 En algunos compuestos de Fórmula (II), A es N; y D es O.

En algunos compuestos de Fórmula (II), A es N, D es O, y R³ es bencilo o bencilo sustituido.

25 En algunos compuestos de Fórmula (II), el anillo B es un anillo de cicloheteroalquilo o un cicloheteroalquilo sustituido. En algunos compuestos de Fórmula (II), el compuesto tiene la Fórmula estructural (IIa),

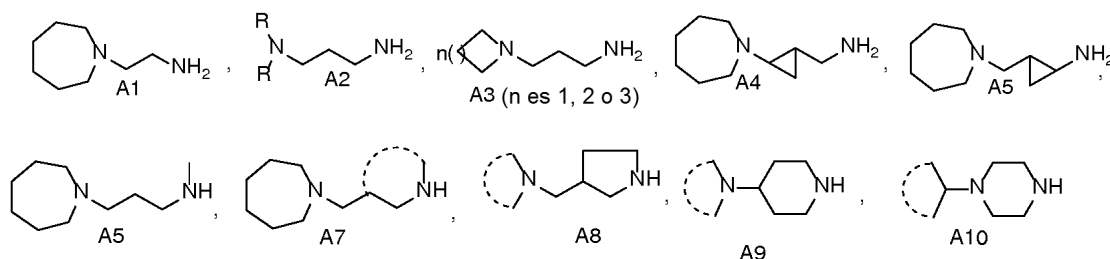


en donde:

30 R¹, R² y X tienen las mismas definiciones que en la Fórmula (II);
Z¹ y Z² son independientemente CR¹² y N;

35 R¹¹ y R¹³ representan independientemente uno o varios sustituyentes. R₁₁ y R₁₃ se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno, acilo, acilo sustituido, alcoxycarbonilo, alcoxycarbonilo sustituido, ariloxycarbonilo, ariloxycarbonilo sustituido, -C(O)NR⁵R⁶, alquilo, alquilo sustituido, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo, heteroarilalquilo sustituido, heteroalquilo, o heteroalquilo sustituido; y R¹² se selecciona entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido.

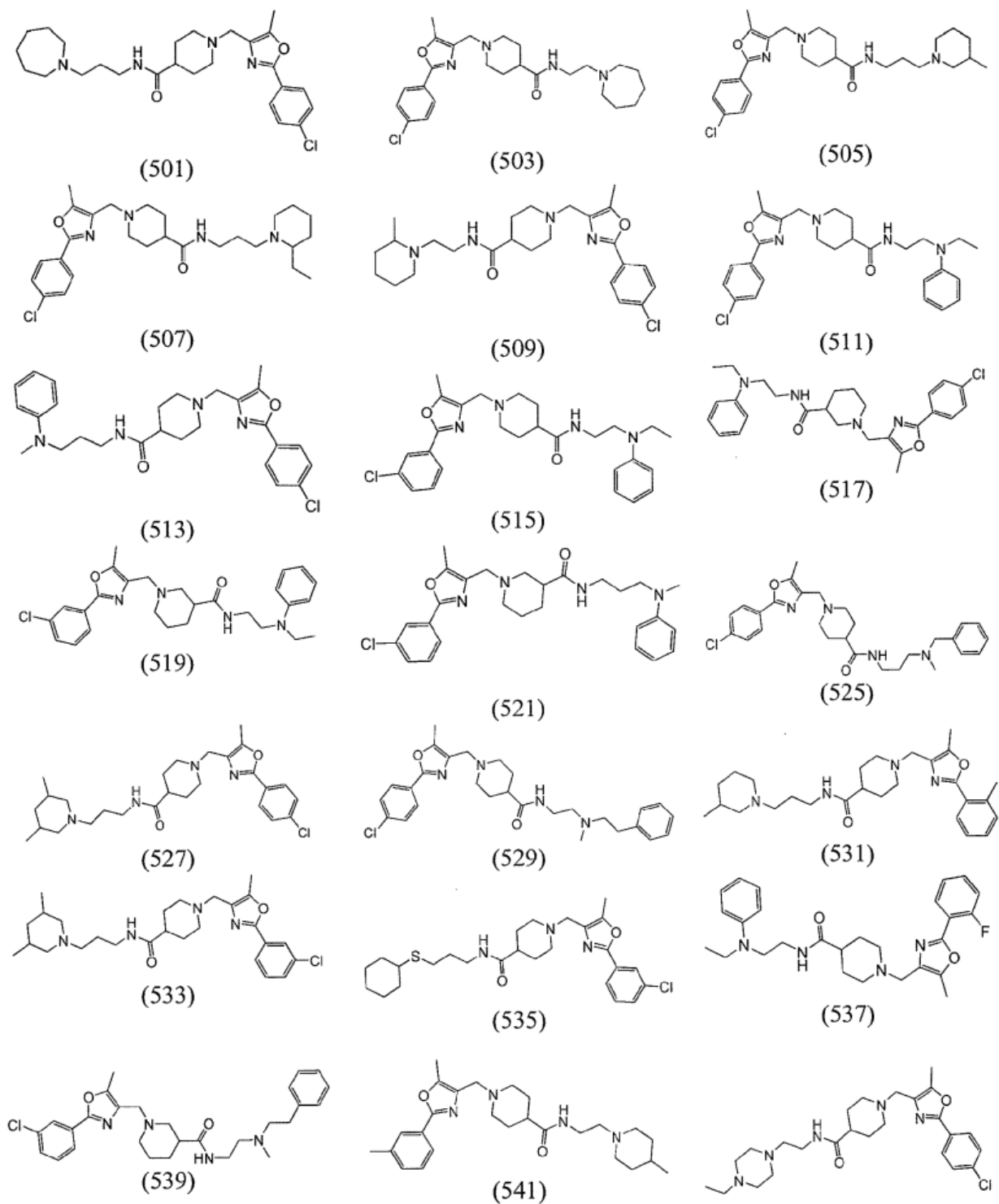
40 En algunos compuestos de Fórmula (IIa), R¹ es -C(O)NHR⁵, en donde la amina preferida, es decir, -NHR⁵, se deriva de un grupo que consiste en, pero sin limitarse a:

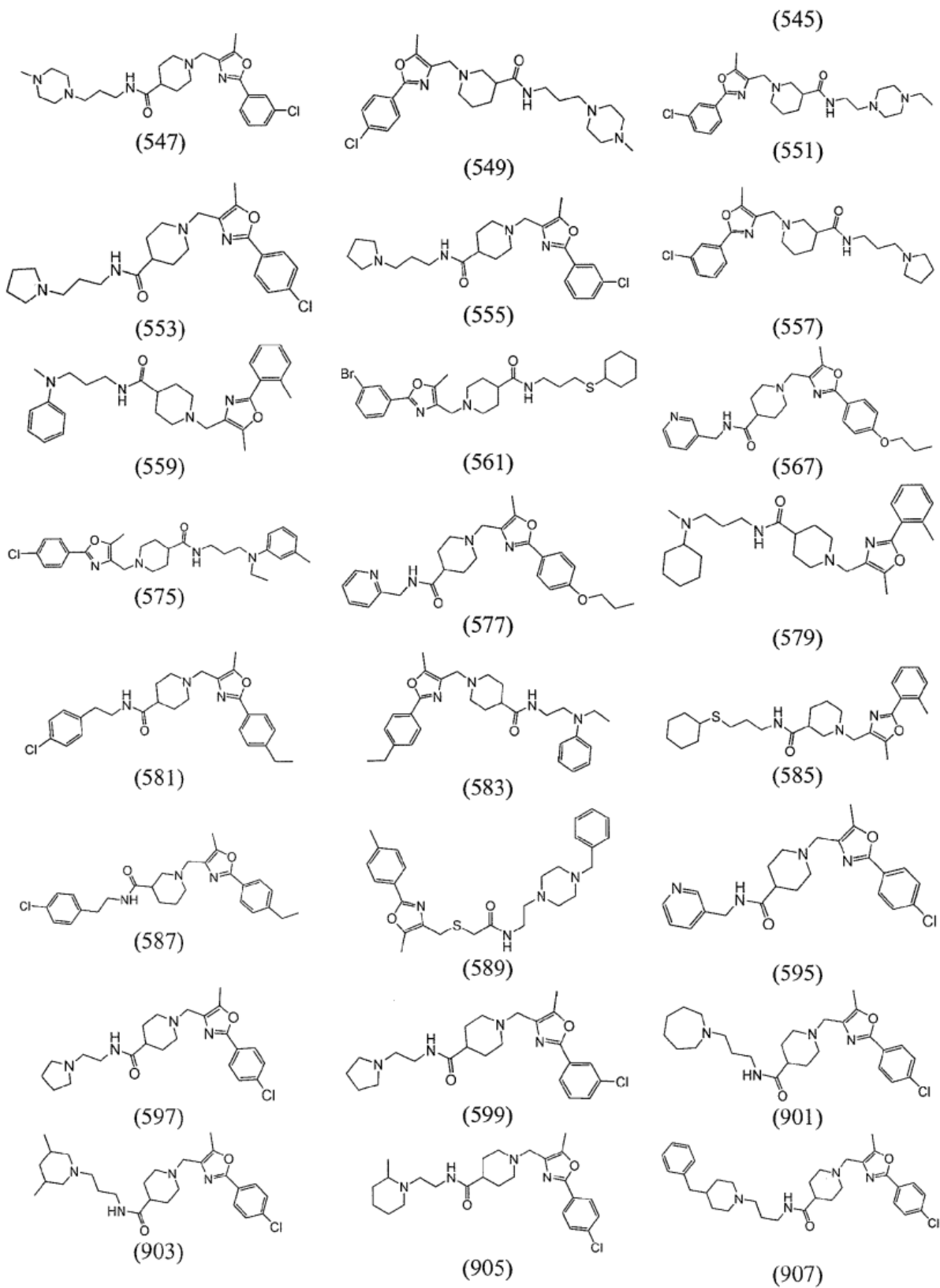


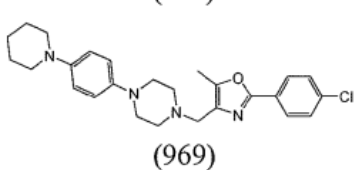
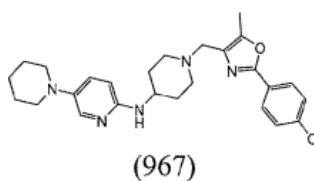
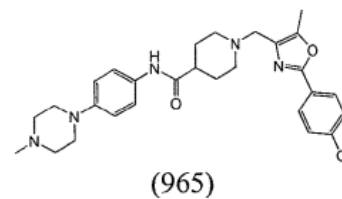
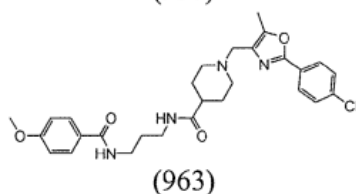
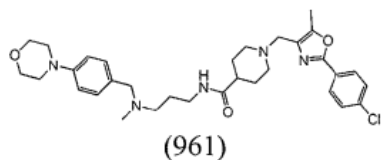
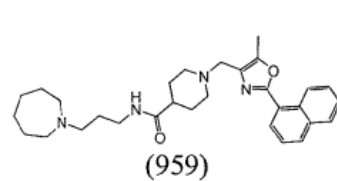
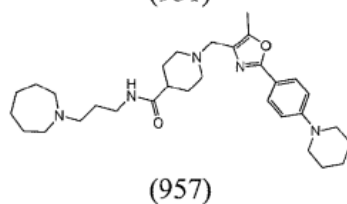
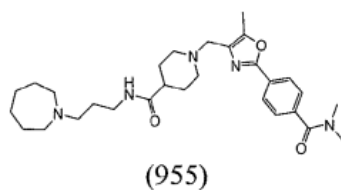
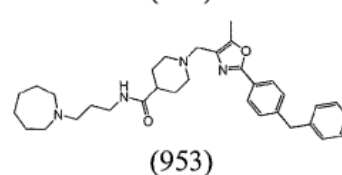
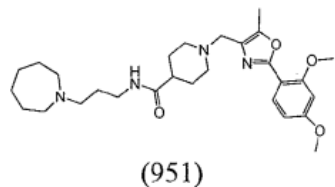
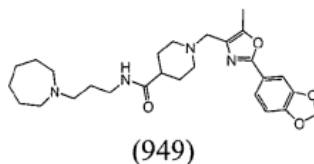
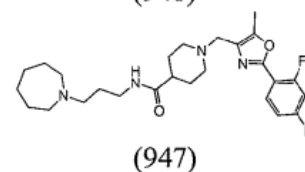
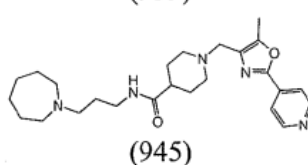
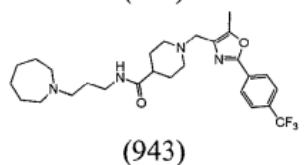
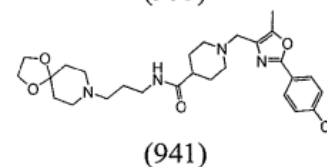
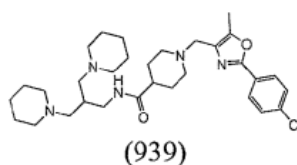
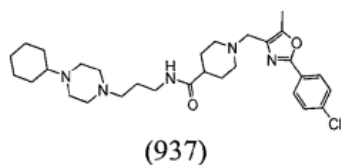
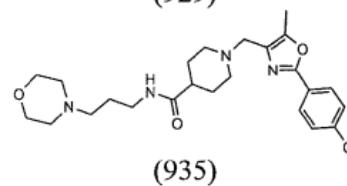
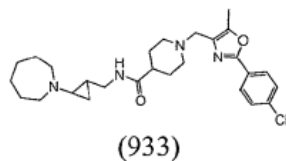
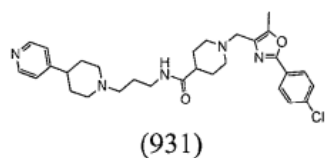
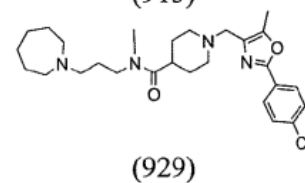
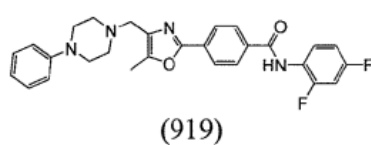
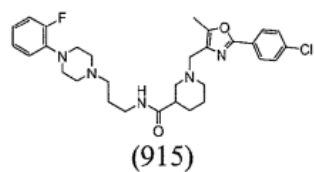
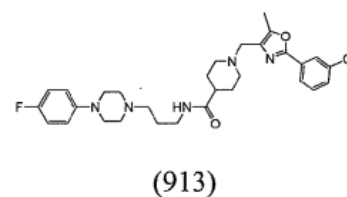
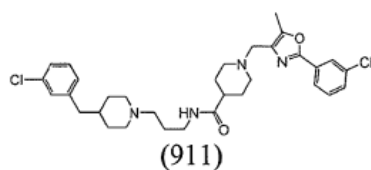
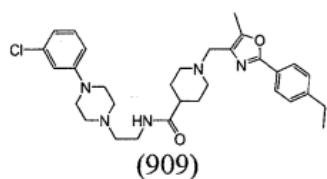
45 en donde cada uno de los anillos con línea discontinua (en A7, A8, A9 o A10) representa un anillo de cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heterocicloalquilo, heterocicloalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, o heteroarilo sustituido de 5, 6 o 7 miembros.

50 En algunos casos, el compuesto que tiene una Fórmula estructural (II) o (IIa) se selecciona entre el grupo que consiste en la Tabla 2.1:

Tabla 2.1







o una sal, solvato, o un derivado fisiológicamente funcional del mismo.

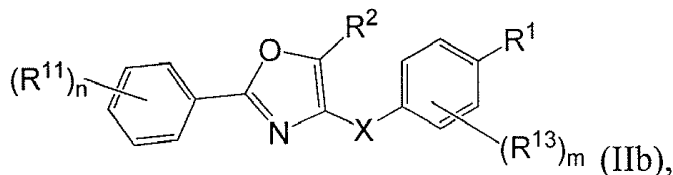
- 5 Los compuestos relacionados en la Tabla 2.1 también se pueden representar por sus nombres químicos, de la siguiente forma:

ID	Nombre IUPAC
501	<i>N</i> -(3-azepan-1-ilpropil)-1-[[2-(4-clorofenil)-5-metil-1,3-oxazol-4-il]metil]piperidin-4-carboxamida
503	<i>N</i> -(2-azepan-1-iletal)-1-[[2-(4-clorofenil)-5-metil-1,3-oxazol-4-il]metil]piperidin-4-carboxamida
505	1-[[2-(4-clorofenil)-5-metil-1,3-oxazol-4-il]metil]- <i>N</i> -[3-(3-metilpiperidin-1-il)propil]piperidin-4-carboxamida
507	1-[[2-(4-clorofenil)-5-metil-1,3-oxazol-4-il]metil]- <i>N</i> -[3-(2-etilpiperidin-1-il)propil]piperidin-4-carboxamida
509	1-[[2-(4-clorofenil)-5-metil-1,3-oxazol-4-il]metil]- <i>N</i> -[2-(2-metilpiperidin-1-il)etil]piperidin-4-carboxamida
511	1-[[2-(4-clorofenil)-5-metil-1,3-oxazol-4-il]metil]- <i>N</i> -[2-[etil(fenil)amino]etil]piperidin-4-carboxamida
513	1-[[2-(4-clorofenil)-5-metil-1,3-oxazol-4-il]metil]- <i>N</i> -[3-[etil(fenil)amino]propil]piperidin-4-carboxamida
515	1-[[2-(3-clorofenil)-5-metil-1,3-oxazol-4-il]metil]- <i>N</i> -[2-[etil(fenil)amino]etil]piperidin-4-carboxamida
517	1-[[2-(4-clorofenil)-5-metil-1,3-oxazol-4-il]metil]- <i>N</i> -[2-[etil(fenil)amino]etil]piperidin-3-carboxamida
519	1-[[2-(3-clorofenil)-5-metil-1,3-oxazol-4-il]metil]- <i>N</i> -[2-[etil(fenil)amino]etil]piperidin-3-carboxamida
521	1-[[2-(3-clorofenil)-5-metil-1,3-oxazol-4-il]metil]- <i>N</i> -[3-[etil(fenil)amino]propil]piperidin-3-carboxamida
525	<i>N</i> -[3-[bencil(metil)amino]propil]-1-[[2-(4-clorofenil)-5-metil-1,3-oxazol-4-il]metil]piperidin-4-carboxamida
527	1-[[2-(4-clorofenil)-5-metil-1,3-oxazol-4-il]metil]- <i>N</i> -[3-(3,5-dimetilpiperidin-1-il)propil]piperidin-4-carboxamida
529	1-[[2-(4-clorofenil)-5-metil-1,3-oxazol-4-il]metil]- <i>N</i> -[2-[etil(2-feniletal)amino]etil]piperidin-4-carboxamida
531	1-[[5-metil-2-(2-metilfenil)-1,3-oxazol-4-il]metil]- <i>N</i> -[3-(3-metilpiperidin-1-il)propil]piperidin-4-carboxamida
533	1-[[2-(3-clorofenil)-5-metil-1,3-oxazol-4-il]metil]- <i>N</i> -[3-(3,5-dimetilpiperidin-1-il)propil]piperidin-4-carboxamida
535	1-[[2-(3-clorofenil)-5-metil-1,3-oxazol-4-il]metil]- <i>N</i> -[3-(ciclohexilsulfanil)propil]piperidin-4-carboxamida
537	<i>N</i> -[2-[etil(fenil)amino]etil]-1-[[2-(2-fluorofenil)-5-metil-1,3-oxazol-4-il]metil]piperidin-4-carboxamida
539	1-[[2-(3-clorofenil)-5-metil-1,3-oxazol-4-il]metil]- <i>N</i> -[2-[etil(2-feniletal)amino]etil]piperidin-3-carboxamida
541	1-[[5-metil-2-(3-metilfenil)-1,3-oxazol-4-il]metil]- <i>N</i> -[2-(4-metilpiperidin-1-il)etil]piperidin-4-carboxamida
545	1-[[2-(4-clorofenil)-5-metil-1,3-oxazol-4-il]metil]- <i>N</i> -[2-(4-etilpiperazin-1-il)etil]piperidin-4-carboxamida
547	1-[[2-(3-clorofenil)-5-metil-1,3-oxazol-4-il]metil]- <i>N</i> -[3-(4-metilpiperazin-1-il)propil]piperidin-4-carboxamida
549	1-[[2-(4-clorofenil)-5-metil-1,3-oxazol-4-il]metil]- <i>N</i> -[3-(4-metilpiperazin-1-il)propil]piperidin-3-carboxamida
551	1-[[2-(3-clorofenil)-5-metil-1,3-oxazol-4-il]metil]- <i>N</i> -[2-(4-etilpiperazin-1-il)etil]piperidin-3-carboxamida
553	1-[[2-(4-clorofenil)-5-metil-1,3-oxazol-4-il]metil]- <i>N</i> -[3-pirrolidin-1-ilpropil]piperidin-4-carboxamida
555	1-[[2-(3-clorofenil)-5-metil-1,3-oxazol-4-il]metil]- <i>N</i> -[3-pirrolidin-1-ilpropil]piperidin-4-carboxamida
557	1-[[2-(3-clorofenil)-5-metil-1,3-oxazol-4-il]metil]- <i>N</i> -[3-pirrolidin-1-ilpropil]piperidin-3-carboxamida
559	1-[[5-metil-2-(2-metilfenil)-1,3-oxazol-4-il]metil]- <i>N</i> -[3-[etil(fenil)amino]propil]piperidin-4-carboxamida
561	1-[[2-(3-bromofenil)-5-metil-1,3-oxazol-4-il]metil]- <i>N</i> -[3-(ciclohexilsulfanil)propil]piperidin-4-carboxamida
567	1-[[5-metil-2-(4-propoxifenil)-1,3-oxazol-4-il]metil]- <i>N</i> -(piridin-3-ilmetil)piperidin-4-carboxamida
575	1-[[2-(4-clorofenil)-5-metil-1,3-oxazol-4-il]metil]- <i>N</i> -[3-[etil(3-metilfenil)amino]propil]piperidin-4-carboxamida
577	1-[[5-metil-2-(4-propoxifenil)-1,3-oxazol-4-il]metil]- <i>N</i> -(piridin-2-ilmetil)piperidin-4-carboxamida
579	<i>N</i> -[3-[ciclohexil(metil)amino]propil]-1-[[5-metil-2-(2-metilfenil)-1,3-oxazol-4-il]metil]piperidin-4-carboxamida
581	<i>N</i> -[2-(4-clorofenil)etil]-1-[[2-(4-etilfenil)-5-metil-1,3-oxazol-4-il]metil]piperidin-4-carboxamida
583	<i>N</i> -[2-[etil(fenil)amino]etil]-1-[[2-(4-etilfenil)-5-metil-1,3-oxazol-4-il]metil]piperidin-4-carboxamida
585	<i>N</i> -[3-(ciclohexilsulfanil)propil]-1-[[5-metil-2-(2-metilfenil)-1,3-oxazol-4-il]metil]piperidin-3-carboxamida
587	<i>N</i> -[2-(4-clorofenil)etil]-1-[[2-(4-etilfenil)-5-metil-1,3-oxazol-4-il]metil]piperidin-3-carboxamida
589	<i>N</i> -[2-(4-bencilpiperazin-1-il)etil]-2-([[5-metil-2-(4-metilfenil)-1,3-oxazol-4-il]metil]sulfanil)acetamida
595	1-[[2-(4-clorofenil)-5-metil-1,3-oxazol-4-il]metil]- <i>N</i> -(piridin-3-ilmetil)piperidin-4-carboxamida
597	1-[[2-(4-clorofenil)-5-metil-1,3-oxazol-4-il]metil]- <i>N</i> -(2-pirrolidin-1-iletal)piperidin-4-carboxamida
599	1-[[2-(3-clorofenil)-5-metil-1,3-oxazol-4-il]metil]- <i>N</i> -(2-pirrolidin-1-iletal)piperidin-4-carboxamida
901	<i>N</i> -[3-(azepan-1-il)propil]-1-[[2-(4-clorofenil)-5-metil-1,3-oxazol-4-il]metil]piperidin-4-carboxamida
903	1-[[2-(4-clorofenil)-5-metil-1,3-oxazol-4-il]metil]- <i>N</i> -[3-(3,5-dimetilpiperidin-1-il)propil]piperidin-4-carboxamida
905	1-[[2-(4-clorofenil)-5-metil-1,3-oxazol-4-il]metil]- <i>N</i> -[2-(2-metilpiperidin-1-il)etil]piperidin-4-carboxamida
907	<i>N</i> -[3-(4-bencilpiperidin-1-il)propil]-1-[[2-(4-clorofenil)-5-metil-1,3-oxazol-4-il]metil]piperidin-4-carboxamida
909	<i>N</i> -[2-[4-(3-clorofenil)piperazin-1-il]etil]-1-[[2-(4-etilfenil)-5-metil-1,3-oxazol-4-il]metil]piperidin-4-carboxamida
911	<i>N</i> -[3-[4-(3-clorobencil)piperidin-1-il]propil]-1-[[2-(3-clorofenil)-5-metil-1,3-oxazol-4-il]metil]piperidin-4-carboxamida
913	1-[[2-(3-clorofenil)-5-metil-1,3-oxazol-4-il]metil]- <i>N</i> -[3-[4-(4-fluorofenil)piperazin-1-il]propil]piperidin-4-carboxamida
915	1-[[2-(4-clorofenil)-5-metil-1,3-oxazol-4-il]metil]- <i>N</i> -[3-[4-(2-fluorofenil)piperazin-1-il]propil]piperidin-3-carboxamida
919	<i>N</i> -(2,4-difluorofenil)-4-[5-metil-4-[[4-(fenilpiperazin-1-il)metil]-1,3-oxazol-2-il]benzamida
929	<i>N</i> -[3-(azepan-1-il)propil]-1-[[2-(4-clorofenil)-5-metil-1,3-oxazol-4-il]metil]- <i>N</i> -metilpiperidin-4-carboxamida
931	1-[[2-(4-clorofenil)-5-metil-1,3-oxazol-4-il]metil]- <i>N</i> -[3-[4-(piridin-4-il)piperidin-1-il]propil]piperidin-4-carboxamida
933	<i>N</i> -[2-(azepan-1-il)ciclopropil]metil]-1-[[2-(4-clorofenil)-5-metil-1,3-oxazol-4-il]metil]piperidin-4-carboxamida
935	1-[[2-(4-clorofenil)-5-metil-1,3-oxazol-4-il]metil]- <i>N</i> -[3-(morfolin-4-il)propil]piperidin-4-carboxamida

(continuación)

ID	Nombre IUPAC
937	1-[[2-(4-clorofenil)-5-metil-1,3-oxazol-4-il]metil]-N-[3-(4-ciclohexilpiperazin-1-il)propil]piperidin-4-carboxamida
939	1-[[2-(4-clorofenil)-5-metil-1,3-oxazol-4-il]metil]-N-[3-(piperidin-1-il)-2-(piperidin-1-ilmetil)propil]piperidin-4-carboxamida
941	1-[[2-(4-clorofenil)-5-metil-1,3-oxazol-4-il]metil]-N-[3-(1,4-dioxa-8-azaespiro[4.5]dec-8-il)propil]piperidin-4-carboxamida
943	N-[3-(azepan-1-il)propil]-1-([5-metil-2-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-oxazol-4-il]metil)piperidin-4-carboxamida
945	N-[3-(azepan-1-il)propil]-1-([5-metil-2-(piridin-4-il)-1,3-oxazol-4-il]metil)piperidin-4-carboxamida
947	N-[3-(azepan-1-il)propil]-1-([2-(2,4-difluorofenil)-5-metil-1,3-oxazol-4-il]metil)piperidin-4-carboxamida
949	N-[3-(azepan-1-il)propil]-1-([2-(1,3-benzodioxol-5-il)-5-metil-1,3-oxazol-4-il]metil)piperidin-4-carboxamida
951	N-[3-(azepan-1-il)propil]-1-([2-(2,4-dimetoxifenil)-5-metil-1,3-oxazol-4-il]metil)piperidin-4-carboxamida
953	N-[3-(azepan-1-il)propil]-1-([2-(4-bencilfenil)-5-metil-1,3-oxazol-4-il]metil)piperidin-4-carboxamida
955	N-[3-(azepan-1-il)propil]-1-([2-[4-(dimetilcarbamoil)fenil]-5-metil-1,3-oxazol-4-il]metil)piperidin-4-carboxamida
957	N-[3-(azepan-1-il)propil]-1-([5-metil-2-[4-(piperidin-1-il)fenil]-1,3-oxazol-4-il]metil)piperidin-4-carboxamida
959	N-[3-(azepan-1-il)propil]-1-([5-metil-2-(naftalen-1-il)-1,3-oxazol-4-il]metil)piperidin-4-carboxamida
961	1-[[2-(4-clorofenil)-5-metil-1,3-oxazol-4-il]metil]-N-(3-{metil[4-(morfolin-4-il)bencil]amino}propil)piperidin-4-carboxamida
963	1-[[2-(4-clorofenil)-5-metil-1,3-oxazol-4-il]metil]-N-(3-[[4-(metoxifenil)carbonil]amino}propil)piperidin-4-carboxamida
965	1-[[2-(4-clorofenil)-5-metil-1,3-oxazol-4-il]metil]-N-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]piperidin-4-carboxamida
967	N-(1-[[2-(4-clorofenil)-5-metil-1,3-oxazol-4-il]metil]piperidin-4-il)-5-(piperidin-1-il)piridin-2-amina
969	1-[[2-(4-clorofenil)-5-metil-1,3-oxazol-4-il]metil]-4-[4-(piperidin-1-il)fenil]piperazina.

En algunos compuestos de Fórmula (II), el anillo B es un arilo, arilo sustituido, heteroarilo o un anillo heteroarilo sustituido. En algunos compuestos de Fórmula (II), el compuesto tiene la Fórmula estructural (IIb),



5

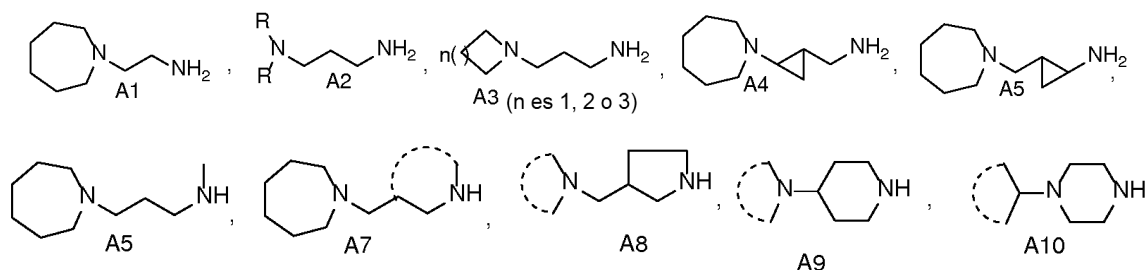
en donde:

R¹, R² y X tienen las mismas definiciones que en la Fórmula (II); y

10 R¹¹ y R¹³ representan independientemente uno o varios sustituyentes. R₁₁ y R₁₃ se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno, acilo, acilo sustituido, alcoxicarbonilo, alcoxicarbonilo sustituido, ariloxycarbonilo, ariloxycarbonilo sustituido, -C(O)NR⁵R⁶, alquilo, alquilo sustituido, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo, heteroarilalquilo sustituido, heteroalquilo, o heteroalquilo sustituido.

15

En algunos compuestos de Fórmula (IIb), R¹ es -C(O)NHR⁵, en donde la amina preferida, es decir, -NHR⁵, se deriva de un grupo que consiste en, pero sin limitarse a:



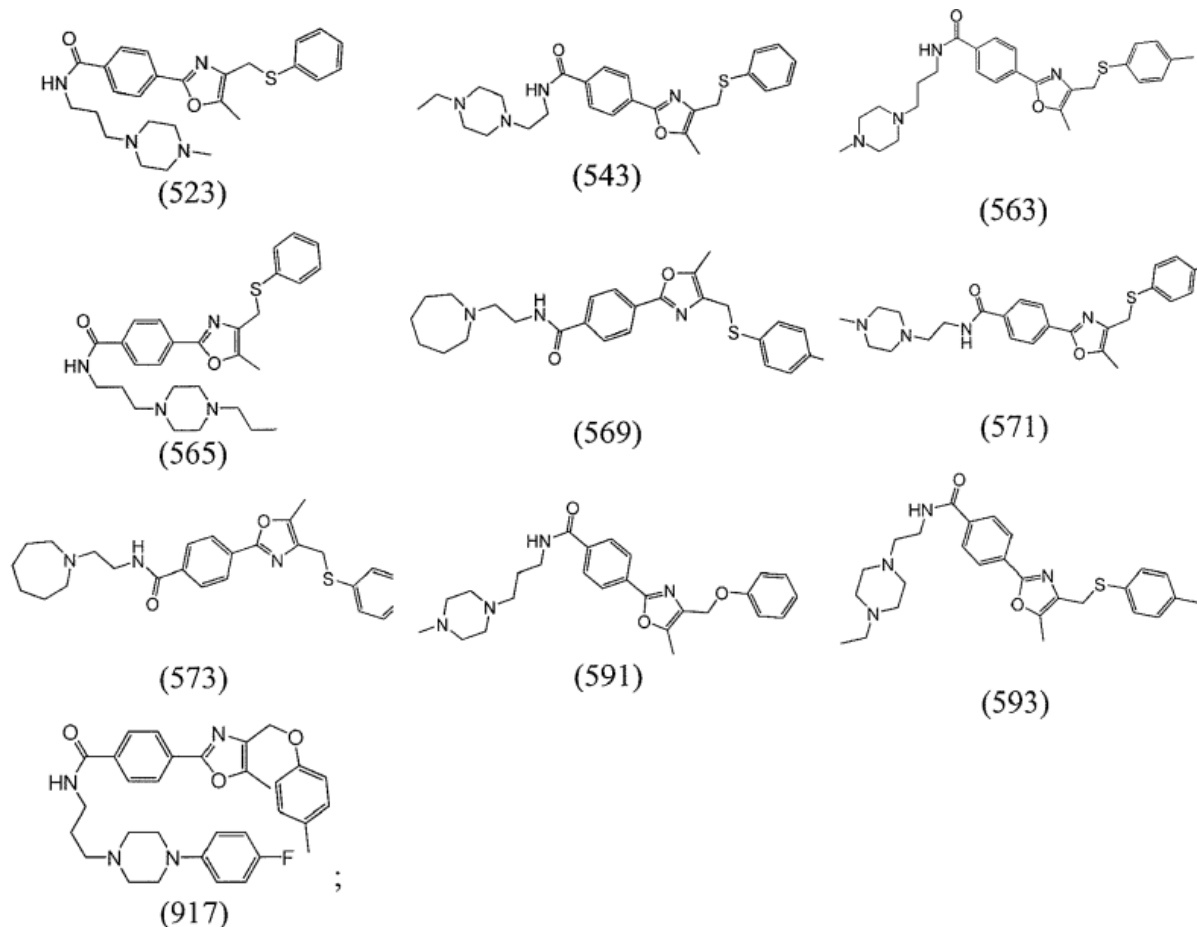
20

en donde cada uno de los anillos con línea discontinua (en A7, A8, A9 o A10) representa un anillo de cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heterocicloalquilo, heterocicloalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, o heteroarilo sustituido de 5, 6 o 7 miembros.

25

En algunos casos, el compuesto que tiene una Fórmula estructural (II) o (IIb) se selecciona entre el grupo que consiste en la Tabla 2.2.

Tabla 2.2



5 o una sal, solvato, o un derivado fisiológicamente funcional del mismo.

Los compuestos relacionados en la Tabla 2.2 también se pueden representar por sus nombres químicos, de la siguiente forma:

ID	Nombre IUPAC
543	<i>N</i> -[2-(4-etilpiperazin-1-il)etil]-4-{5-metil-4-[(fenilsulfanil)metil]-1,3-oxazol-2-il}benzamida
523	4-{5-metil-4-[(fenilsulfanil)metil]-1,3-oxazol-2-il}- <i>N</i> -[3-(4-metilpiperazin-1-il)propil]benzamida
563	4-5-metil-4-[[4-(4-metilfenil)sulfanil]metil]-1,3-oxazol-2-il}- <i>N</i> -[3-(4-metilpiperazin-1-il)propil]benzamida
565	4-{5-metil-4-[(fenilsulfanil)metil]-1,3-oxazol-2-il}- <i>N</i> -[3-(4-propilpiperazin-1-il)propil]benzamida
569	<i>N</i> -(2-azepan-1-iletíl)-4-(5-metil-4-[[4-(4-metilfenil)sulfanil]metil]-1,3-oxazol-2-il)benzamida
571	4-(5-metil-4-[[4-(4-metilfenil)sulfanil]metil]-1,3-oxazol-2-il)- <i>N</i> -[2-(4-metilpiperazin-1-il)etil]benzamida
573	<i>N</i> -(2-azepan-1-iletíl)-4-{5-metil-4-[(fenilsulfanil)metil]-1,3-oxazol-2-il}benzamida
591	4-[5-metil-4-(fenoximetil)-1,3-oxazol-2-il]- <i>N</i> -[3-(4-metilpiperazin-1-il)propil]benzamida
593	<i>N</i> -[2-(4-etilpiperazin-1-il)etil]-4-(5-metil-4-[[4-(4-metilfenil)sulfanil]metil]-1,3-oxazol-2-il)benzamida
917	<i>N</i> -{3-[4-(4-fluorofenil)piperazin-1-il]propil}-4-{5-metil-4-[(4-metilfenoxi)metil]-1,3-oxazol-2-il}benzamida.

10

6.3 Síntesis de compuestos

En los siguientes esquemas y ejemplos se ilustran varios métodos para preparar los compuestos de la presente divulgación. Los materiales de partida se preparan de acuerdo con procedimientos conocidos en la técnica o como se ilustra en el presente documento. En el presente documento se utilizan las siguientes abreviaturas: Me: metilo; Et: etilo; t-Bu (terc-butilo); Ar: arilo; Ph: fenilo; Bn: bencilo; BuLi: butillitio; Piv: pivaloilo; Ac: acetilo; THF: tetrahidrofurano; DMSO: dimetilsulfóxido; EDC: *N*-(3-Dimetilaminopropil)-*N*'-etilcarbodiimida; Boc: terc-butilo carbonilo; Et₃N = trietilamina; DCM: diclorometano; DCE: dicloroetano; DME: dimetoxietano; DBA: dietilamina; DAST: trifluoruro de dietilaminoazufre; EtMgBr: bromuro de etilmagnesio; BSA: albúmina de suero bovino; TFA: ácido trifluoroacético; DMF: *N,N*-dimetilformamida; SOCl₂: cloruro de tionilo; CDI: carbonil diimidazol; ta: temperatura ambiente; HPLC: cromatografía líquida de alto rendimiento; TLC: cromatografía en capa fina. Los compuestos

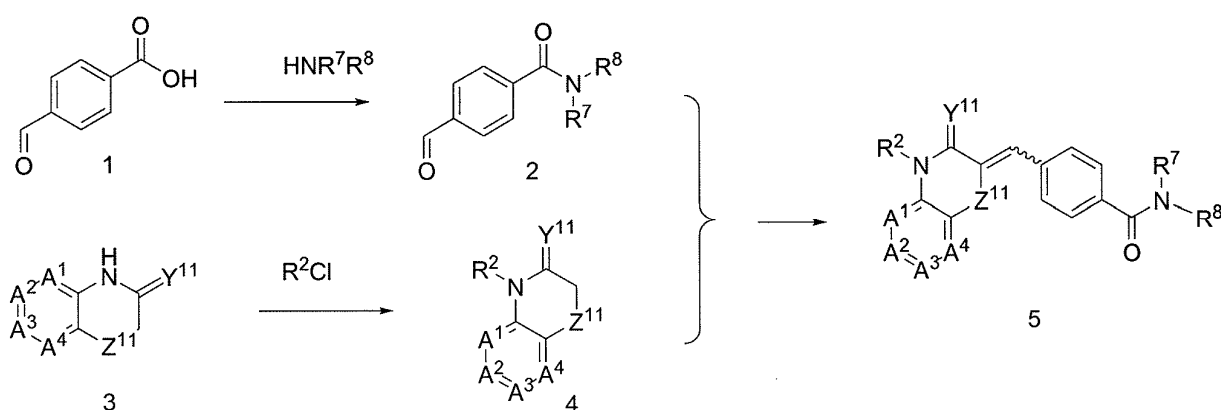
20

descritos en el presente documento pueden prepararse de diversas maneras conocidas del experto en materia.

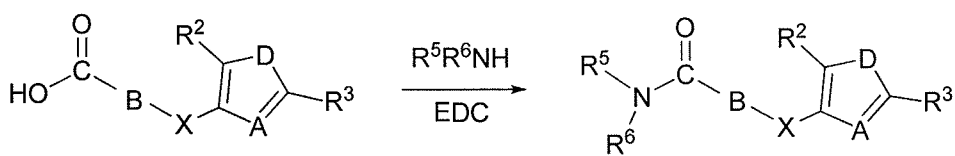
Algunos de los compuestos descritos en el presente documento se pueden obtener de fuentes comerciales, tales como Aldrich Chemical Co. (Milwaukee, Wis.), Sigma Chemical Co. (St. Louis, Mo.), Maybridge (Cornwall, Inglaterra), Asinex (Winston-Salem, NC), ChemBridge (San Diego, CA), ChemDiv (San Diego, CA), SPECS (Delft, Países Bajos), Timtec (Newark, DE) o se pueden sintetizar. Los compuestos descritos en el presente documento y otros compuestos relacionados que tienen diferentes sustituyentes identificados algunos de los métodos descritos en el presente documento se pueden sintetizar usando técnicas y materiales conocidos de los expertos en la materia, tal como se describe, por ejemplo, en March, *ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY* 4ª Ed., (Wiley 1992); Carey y Sundberg, *ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY* 3ª Ed., Vols. A y B (Plenum 1992), y Green y Wuts, *PROTECTIVE GROUPS IN ORGANIC SYNTHESIS* 2ª Ed. (Wiley 1991). Los materiales de partida útiles para preparar los compuestos descritos en el presente documento están comercialmente disponibles o se pueden preparar a partir de métodos sintéticos bien conocidos (véase, por ejemplo, Harrison *et al.*, "Compendium of Synthetic Organic Methods", Volúmenes 1-8 (John Wiley and Sons, 1971-1996); "Beilstein Handbook of Organic Chemistry," Beilstein Institute of Organic Chemistry, Frankfurt, Alemania; Feiser *et al.*, "Reagents for Organic Synthesis," Volúmenes 1-21, Wiley Interscience; Trost *et al.*, "Comprehensive Organic Synthesis," Pergamon Press, 1991; "Theilheimer's Synthetic Methods of Organic Chemistry," Volúmenes 1-45, Karger, 1991; marzo, "Advanced Organic Chemistry," Wiley Interscience, 1991; Larock "Comprehensive Organic Transformations," VCH Publishers, 1989; Paquette, "Enciclopedia of Reagents for Organic Synthesis," 3ª edición, John Wiley & Sons, 1995). Otros métodos para sintetizar los compuestos descritos en el presente documento bien están descritos en la técnica o serán fácilmente evidentes para el técnico experto. Las alternativas a los reactivos y/o grupos protectores se pueden encontrar en las referencias anteriormente indicadas y en otras obras bien conocidas del experto en la materia. Se puede encontrar una guía para seleccionar grupos protectores adecuados, por ejemplo, en Greene & Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis," Wiley Interscience, 1999. Por consiguiente, los métodos sintéticos y la estrategia presentada en el presente documento son ilustrativos en lugar de comprensivos.

Los procedimientos indicados en el presente documento para sintetizar los presentes compuestos pueden incluir una o más etapas de protección y desprotección (por ejemplo, la formación y eliminación de grupos acetales). Además, los procedimientos sintéticos divulgados, a continuación, pueden incluir varias purificaciones, tales como cromatografía en columna, cromatografía ultrarrápida, cromatografía en capa fina (TLC), recristalización, destilación, cromatografía líquida de alta presión (HPLC) y similares. Asimismo, varias técnicas bien conocidas de las técnicas químicas para identificar y cuantificar productos de reacción química, tal como la resonancia magnética nuclear de protón y carbono-13 (RMN ¹H y ¹³C), espectroscopia infrarroja y ultravioleta (IR y UV), cristalografía de rayos X, análisis elemental (EA), HPLC y espectroscopía de masas (EM) también se pueden utilizar de forma análoga. Los métodos de protección y desprotección, de purificación, y de identificación y cuantificación son bien conocidos en las técnicas químicas.

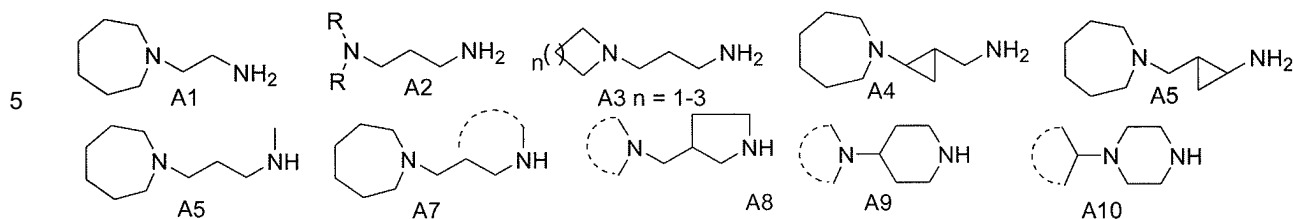
Esquema 1. Esquema sintético general de los compuestos descritos en el presente documento que tienen la Fórmula estructural (Ih) o (Ia), en la que, A¹, A², A³, A⁴, R², R⁷ y R⁸ son los mismos que se han definido anteriormente en la Fórmula (Ia), Z¹¹ e Y¹¹ son independientemente O, o S; y



Esquema 2. Esquema sintético general de los compuestos descritos en el presente documento que tienen la Fórmula estructural (II), (IIa) o (IIb).

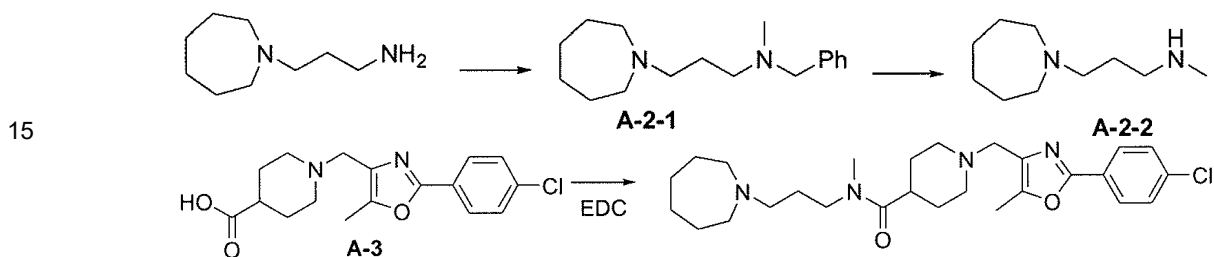


donde la amina, es decir, R⁵R⁶NH, puede seleccionarse, pero sin limitación entre el grupo que consiste en A1 a A10 como se muestra a continuación:



10 anillo B o el anillo discontinuo en A7, A8, A9 o A10) es independientemente un anillo de cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, o heteroarilo sustituido de 5, 6 o 7 miembros.

A. Ejemplo de síntesis 1: Compuesto 929: N-[3-(azepan-1-il)propil]-1-[(2-(4-clorofenil)-5-metil-1,3-oxazol-4-il)metil]-N-metilpiperidin-4-carboxamida



3-(azepan-1-il)-N-bencil-N-metilpropan-1-amina (**A-2-1**):

20 A una mezcla de 3-(Azepan-1-il)propan-1-amina (0,10 g, 0,64 mmol) en cloruro de metileno (5 ml) se añadieron benzaldehído (0,64 mmol) y NaBH(OAc)₃ (0,63 g, 3,0 mmol). La solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Después, se añadió paraformaldehído (200 mg) a la mezcla de reacción y la agitación continuó durante 6 h. Se añadió una solución acuosa de NaOH 2 N (2 ml) para inactivar la reacción, seguido por adición de cloruro de metileno (30 ml). La fase orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, y se filtró. El filtrado se evaporó para suministrar 3-(azepan-1-il)-N-bencil-N-metilpropan-1-amina (151 mg).

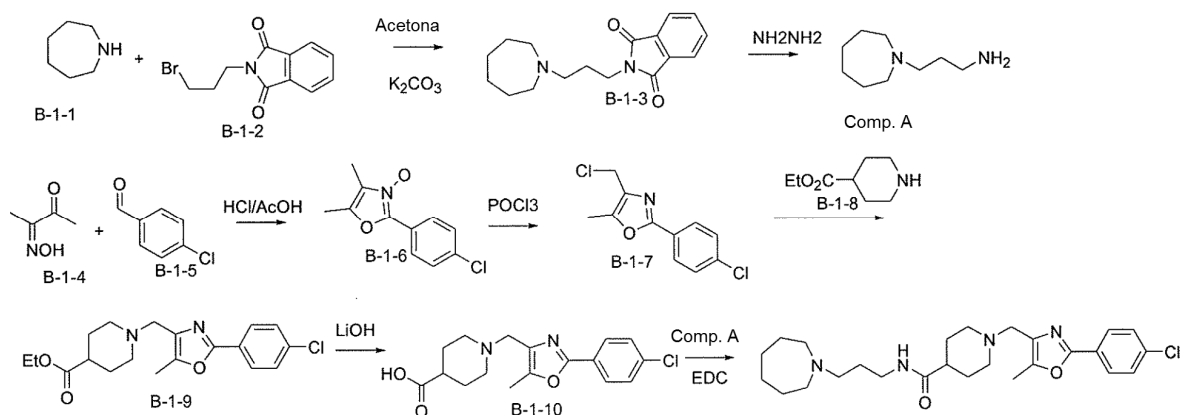
3-(azepan-1-il)-N-metilpropan-1-amina (**A-2-2**):

30 3-(Azepan-1-il)-N-bencil-N-metilpropan-1-amina (100 mg) se disolvió en MeOH (20 ml) y se añadió a la solución Pd al 10 % en C (50 mg). La mezcla de reacción se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno de 50 psi (345 kPa) durante 2 h. El catalizador se filtró sobre Cellite y se lavó con metanol. El filtrado se evaporó para suministrar 3-(azepan-1-il)-N-metilpropan-1-amina, que se usó sin purificación adicional.

N-(3-(azepan-1-il)propil)-1-((2-(4-clorofenil)-5-metiloxazol-4-il)metil)-N-metilpiperidin-4-carboxamida:

35 A una solución de ácido 1-((2-(4-clorofenil)-5-metiloxazol-4-il)metil)piperidin-4-carboxílico (**A-3**, 70 mg, 0,52 mmol), 3-(azepan-1-il)-N-metilpropan-1-amina (20 mg) y DIPEA (0,05 ml) en DMF (2 ml) se añadió EDC (35 mg). La solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La reacción se diluyó con EtOAc (30 ml). La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (10 ml), agua (10 ml) y se secó con sulfato de magnesio anhidro. Después de la filtración y concentración, el residuo se purificó mediante cromatografía (CH₂Cl₂:MeOH 10:1) para dar N-(3-(azepan-1-il)propil)-1-((2-(4-clorofenil)-5-metiloxazol-4-il)metil)-N-metilpiperidin-4-carboxamida (42 mg, 82 %). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃), ppm: 7,97 (d, 2 H), 7,48 (d, 2 H), 3,80 (m, 1 H), 3,63 (m, 2H), 3,45 (m, 2H), 3,31-3,14 (m, 7 H), 2,75 (s, 3H), 2,44 (m, 4 H), 2,01 (m, 2 H), 1,85 (m, 10 H), 1,30 (m, 2H), 1,26 (m, 2H). EM (IEN+) m/z: 487, 489 (M+H).

B. Ejemplo de síntesis 2: Compuesto 901: N-(3-(azepan-1-il)propil)-1-((2-(4-clorofenil)-5-metiloxazol-4-il)metil)piperidin-4-carboxamida



2-(3-(Azepan-1-il)propil)isoindolin-1,3-diona (**B-1-3**):

- 5 La mezcla de Azepane (2,3 ml), 2-(3-bromopropil)isoindolin-1,3-diona (5,4 g) y carbonato de potasio (5,5 g) en acetona (50 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El sólido se filtró, y el filtrado se concentró para proporcionar 2-(3-(azepan-1-il)propil)isoindolin-1,3-diona, usado sin purificación.

3-(Azepan-1-il)propan-1-amina (**Comp. A**):

- 10 A una solución de 2-(3-(azepan-1-il)propil)isoindolin-1,3-diona (3,5 g) en etanol (20 ml) se añadió hidrazina (0,58 ml). La mezcla de reacción se calentó a temperatura de reflujo durante 13 h y, a continuación, se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió TFA (2,0 ml), el sólido blanco resultante se filtró, y el disolvente se evaporó para proporcionar 3-(azepan-1-il)propan-1-amina, que se usó sin purificación adicional.

1-((2-(4-Clorofenil)-5-metiloxazol-4-il)metil)piperidin-4-carboxilato de etilo (**B-1-9**):

- 20 La mezcla de 4-(clorometil)-2-(4-clorofenil)-5-metiloxazol (1,21 g, 5 mmol, comercialmente disponible de Fluorochem) y piperidin-4-carboxilato de etilo (0,81 ml, 1,05 equiv.), K_2CO_3 (1,03 g, 1,5 equiv.) en dioxano se agitó a 70 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el sólido se eliminó por filtración, se enjuagó con diclorometano. El filtrado se concentró y el residuo se cristalizó en hexano para proporcionar 1-((2-(4-clorofenil)-5-metiloxazol-4-il)metil)piperidin-4-carboxilato de etilo (1,65 g, 91 %).

Ácido 1-((2-(4-clorofenil)-5-metiloxazol-4-il)metil)piperidin-4-carboxílico (**B-1-10**):

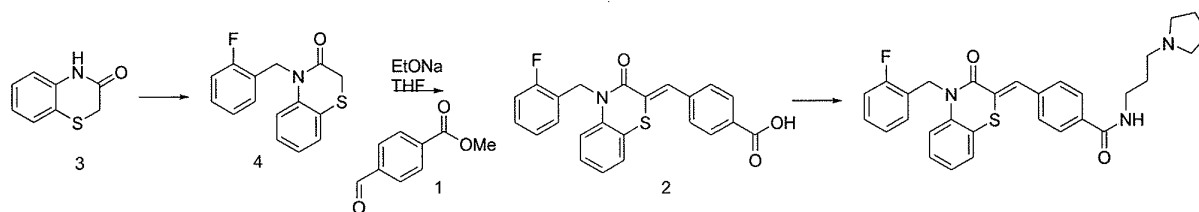
- 25 1-((2-(4-Clorofenil)-5-metiloxazol-4-il)metil)piperidin-4-carboxilato de etilo (1,0 g, 2,7 mmol) y LiOH (240 mg, 10 mmol) se mezclaron con MeOH (5 ml), THF (5 ml) y agua (2 ml). La mezcla se agitó a 50 °C durante 2 h. Se añadió HCl 4 N en dioxano (3 ml) a la solución de reacción, que se agitó a temperatura ambiente durante otra hora. El disolvente se eliminó a vacío para proporcionar ácido 1-((2-(4-clorofenil)-5-metiloxazol-4-il)metil)piperidin-4-carboxílico en forma de un sólido de color blanco, El producto en bruto se usó sin purificación adicional.

N-(3-(azepan-1-il)propil)-1-((2-(4-clorofenil)-5-metiloxazol-4-il)metil)piperidin-4-carboxamida:

- 35 A una solución de ácido 1-((2-(4-clorofenil)-5-metiloxazol-4-il)metil)piperidin-4-carboxílico (0,25 g, 0,75 mmol), 3-(azepan-1-il)propan-1-amina (0,33 g) y DIPEA (0,32 ml) en DMF (5 ml) se añadió EDC (0,153 g). La solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se eliminó, y se añadió EtOAc (100 ml). La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (50 ml), agua (50 ml) y se secó con sulfato de magnesio anhidro. Después de la filtración, el residuo, después de la concentración del filtrado, se cristalizó en EtOAc/hexano para proporcionar N-(3-(azepan-1-il)propil)-1-((2-(4-clorofenil)-5-metiloxazol-4-il)metil)piperidin-4-carboxamida en forma de un sólido de color blanco (0,30 g, 85 %). RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$), ppm: 7,94 (d, 2 H), 7,49 (m, 1 H), 7,39 (d, 2 H), 3,44 (s, 2 H), 3,36 (m, 2H), 2,99 (d, 2 H), 2,67 (m, 4 H), 2,60 (t, 2 H), 2,39 (s, 3 H), 2,07 (m, 3 H), 1,83 (m, 4 H), 1,65 (m, 10 H). EM (IEN+) m/z: 473, 475 (M+H).

C. Ejemplo de síntesis 3: Compuesto 481: 4-((Z/E)-[4-(2-fluorobencil)-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzotiazin-2-ilideno]metil)-N-(3-pirrolidin-1-ilpropil) benzamida

- 45 4-((Z/E)-[4-(2-fluorobencil)-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzotiazin-2-ilideno]metil)-N-(3-pirrolidin-1-ilpropil)benzamida se puede sintetizar de manera análoga a los Ejemplos 1 y 2, de acuerdo con el esquema que se proporciona a continuación. La configuración *trans* (Z) con RMN H^1 (300 MHz, CD_3OD), ppm: 7,94 (d, 2 H), 7,89 (s, 1 H), 7,77 (d, 2 H), 7,36-7,25 (m 2 H), 7,16 (m, 2 H), 7,12-7,02 (m, 4 H), 5,44 (s, 2 H), 3,52 (t, 2 H), 3,30 (m, 4 H), 3,14 (t, 2 H), 2,15-1,98 (m, 6 H). CLEM (IEN) m/z: 516 (M+H).



6.4 Caracterización de la actividad de inhibidores de PKCε

5 La utilidad de los compuestos de acuerdo con la presente invención como antagonistas inhibidores de PKCε puede determinarse fácilmente sin experimentación innecesaria mediante la metodología bien conocida en la materia, incluyendo muchos bioensayos comercialmente disponibles y validados. Se proporcionan ejemplos a continuación.

10 6.4.1 ensayos *in vitro* para PKCε

Existen muchos ensayos *in vitro* comercialmente disponibles y validados (Ma, H., *et al*, Expert Opin Drug Discov. junio de 2008; 3(6): 607-621 y referencias de dicho documento) que se pueden usar para caracterizar las actividades de los compuestos de la presente invención frente a la proteína quinasa de PKCε. Los compuestos se pueden ensayar de nuevo frente a la actividad del PKCε recombinante. En un volumen final de reacción de 25 µl, PKCε (h) (0,4 nM, se incubó proteína humana recombinante expresada en células de insectos, Pm=83,7 kDa) con tampón quinasa (HEPES-HCl 20 mM, pH 7,5, MgCl₂ 10 mM, EGTA 1 mM, Brij35 0,02 %, Na₃PO₄ 0,1 mM, BSA 0,02 mg/ml, DTT 2 mM, y DMSO al 1 %), 0,1 mg/ml de fosfatidilserina, 10 mg/ml de diacilglicerol, sustrato peptídico S25-PKC 20 mM (RFARKGSLRQKNV-OH, Pm = 1561 Da), Acetato de Mg 10 mM [γ-33P-ATP] 10 mM (actividad específica aproximadamente 500 cpm/pmol). La reacción se inició mediante la adición de la mezcla de MgATP. Tras incubarse durante 40 minutos a temperatura ambiente, la reacción se detuvo mediante la adición de 5 µl de una solución de ácido fosfórico al 3 %. A continuación, se dispersaron 10 ml de la reacción sobre una fibra de vidrio filtermat P30 y se lavaron tres veces durante 5 minutos en ácido fosfórico 75 mM y una vez en metanol antes de secar y se incubaron muestras de control para recuento por centelleo sin inhibidor para medir la actividad máxima o con el inhibidor general de las quinasa Estaurosporina (5 mM) para medir la inhibición completa. Para cada compuesto, se puede calcular el % de inhibición mediante la fórmula, o mediante el ajuste de la curva: % de inhibición (Actividad máxima - Actividad con el compuesto) / (Actividad máxima - Actividad con el control) * 100. Se evaluaron los compuestos con actividad inhibidora utilizando al menos 5 concentraciones (1 nM-300 mM). Se ajustaron las concentraciones para generar una curva completa de dosis-respuesta. Se evaluó cada muestra por duplicado y se repitió cada experimento tres veces. Se ajustaron los resultados mediante un análisis de regresión no lineal a una curva sigmoidal de dosis-respuesta con pendiente variable para calcular la pendiente de Hill, el log de CI₅₀ y los valores Imáx de cada inhibidor, utilizando el programa Prism 5 (Software GraphPad, Inc., San Diego, CA).

Se puede utilizar también el anterior ensayo *in vitro* para medir la velocidad inicial de la reacción de la quinasa, variando las concentraciones dATP (1-60 mM) o sustrato peptídico S25 (1-500 nM). Se calcularon los valores de K_m y V_{máx} para las muestras tratadas con fármaco y vehículo mediante el análisis de regresión lineal de la representación gráfica doble inversa de Lineweaver Burke (véanse los Ejemplos). Se evaluaron las muestras por duplicado y se repitieron los experimentos tres veces para calcular los valores promedio para Km y Vmáx, que se compararon para las dos condiciones de tratamiento (vehículo o compuesto) mediante las pruebas de la f no emparejadas bilaterales, y se consideraron significativamente diferentes cuando P<0,05.

Se llevó a cabo el perfilado de las quinasa usando tecnología HotSpot (Reaction Biology Corp. 11 Malvern, PA, EE.UU). Esta tecnología es un ensayo de unión a filtro P81 basado en radioisótopos. Los compuestos de la presente invención se disolvieron en DMSO puro para preparar una solución madre 10 mM, a continuación, se diluyeron en DMSO puro para preparar una dilución en serie basada en los intervalos de la CI₅₀. PKCε (h) (0,4 nM, proteína humana recombinante expresada en células de insectos. Pm=83,7 kDa) y sustrato (sustrato peptídico 20 mM, [RFARKGSLRQKNV]) se diluyeron en el tampón de reacción (HEPES-HCl 20 mM, pH 7,5, MgCl₂ 10 mM, EGTA 1 mM, Brij35 0,02 %, Na₃PO₄ 0,1 mM, BSA 0,02 mg/ml, DTT 2 mM, y DMSO al 1 %) y, a continuación, se administraron 5 nl de compuesto en PKCε (h) y se mezcló el sustrato mediante tecnología acústica utilizando Echo 550 (LabCyte Inc., Sunnyvale, CA). La reacción se inició mediante la adición de [γ-33P-ATP] en la mezcla de reacción (la concentración final era 10 mM) y se detuvo después de al menos 40 min de incubación a temperatura ambiente. El 33P-ATP libre sin reaccionar se eliminó por lavado antes de la detección.

Se puede determinar la actividad antagonista intrínseca de PKCε de un compuesto que se puede usar en la presente invención mediante estos ensayos. En particular, los compuestos de los ejemplos anteriormente mencionados, incluidas las Tablas 1.1, 1.2, 1.3, 2.1 y 2.2 tenían actividad de antagonización de PKCε en los ensayos anteriormente mencionados, generalmente con una CI₅₀ de menos de 25 mM. Los compuestos preferidos comprendidos en la presente invención tenían actividad en antagonizar el PKCε en los ensayos anteriormente mencionados con una CI₅₀ de menos de 1 mM. Dicho resultado es indicativo de la actividad intrínseca de los

compuestos en su uso como antagonistas de PKCε.

Los ejemplos de compuestos descritos en el presente documento que tienen actividad en antagonizar el PKCε en los ensayos anteriormente mencionados con un valor de la IC_{50} en el intervalo de 0,01 a 1 mM incluyen (números ID):

5 N.º 481, N.º 483, N.º 485, N.º 597, N.º 801, N.º 817, N.º 821, N.º 825, N.º 829, N.º 837, N.º 841, N.º 901, N.º 907, N.º 929, N.º 911, n.º 935 y n.º 949.

Los compuestos de la presente invención tienen una alta selectividad en antagonizar el PKCε a la vez que tienen poca o ninguna actividad en inhibir otros miembros de la familia PKC y proteínas quinasas relacionadas con PKC.

10 Por ejemplo, los valores de IC_{50} del compuesto n.º 481 son mayores de 20 mM para las siguientes quinasas: PKCalfa, PKCbeta1, PKCbeta2, PKCdelta, PKCeta, PKCgamma, PKCiota, PKCmu, PKCtheta, PKCzeta, CDK1/ciclina B, cMET, FYN, MEK1, PDPK1, ROCK1, RSK1, TrkA, Akt1, CAMKIIa_alfa y PKA.

6.4.1 Ensayos *in vivo*

15 Ingesta de alcohol en el modelo de bebida a ciegas (DID) (Rhodes JS, *et al*, *Physiol Behav.* (2005) 84:53-63). Se aclimataron los ratones en el animalario y se alojaron de tres a cuatro por jaula en jaulas normalizadas 1 semana antes del comienzo de un experimento cuando se transfirieron a un alojamiento individual. Aproximadamente 2 semanas antes del inicio de un experimento, los ratones se cambiaron a un horario inverso de luz/oscuridad de tal

20 manera que la luz se encendía a las 2030 h y se apagaba a las 0830 h. El alimento (Purina 5001TM) se proporcionó siempre a voluntad. Se proporcionó agua a voluntad excepto cuando se sustituyó el etanol por agua durante 4 h al día. Los animales se dividieron en 4 grupos y se les administraron inyecciones intraperitoneales (i.p.) de vehículo, y un artículo de ensayo (TA) a 5, 20 y 50 mg/kg de peso corporal, respectivamente, comenzando 3 h después del apagado de la luz en los animalarios. A continuación, se sustituyeron las botellas de agua por probetas graduadas

25 de 10 ml con tetinas que contenían etanol al 20 % (v/v) en agua corriente. Las probetas con etanol permanecen en su sitio durante 4 h. Los niveles de fluido se comprobaron cada 30 minutos durante 4 h. Después de un periodo de 4 h, las probetas con etanol se sustituyeron por botellas de agua. Este procedimiento se repitió 3 veces en días alternos durante al menos 2 días, y cada grupo de ratones recibió una inyección diferente de vehículo, y TA a 5, 20 o 50 mg/kg cada vez. De un modo similar, se administró a los ratones TA mediante sonda oral y etanol o se vigiló la

30 ingesta de agua durante 4 h.

Ensayo Rotarod de ataxia. Este ensayo mide la descoordinación motora (ataxia) inducida por un artículo de ensayo (TA). Se pueden evaluar también los efectos sedantes mediados por el SNC en este ensayo rotarod. Los ratones o

35 ratas se entrenaron para permanecer sobre el rotarod a 14 rpm durante 300 s y cada animal se volvió a someter a ensayo para determinar su capacidad de permanecer vertical sobre el rotarod que gira a 14 rpm durante 300 s (valor inicial). A continuación, se administró a los animales una única dosis de TA, control positivo o vehículo mediante sonda oral (o inyección i.p.). Los animales se colocaron contra el rotarod en intervalos de 15, 30, 45, 60, 75 y 90 minutos después del tratamiento. Se registró la latencia hasta la caída desde el rotarod para cada ensayo. Se sometió a ensayo cada animal dos veces en cada punto temporal. Se estimó el efecto de ataxia de TA en cada

40 punto temporal como sigue: ataxia (%) = $100 \times [1 - \{\text{latencia en el animal tratado con TA}\} / \{\text{latencia en el grupo del vehículo}\}]$. Entre todos los efectos de ataxia en diversos puntos temporales, el mayor se refiere también al efecto sedante. Como alternativa, este ensayo mide la descoordinación inducida por una dosis de alcohol moderadamente intoxicante. Tras administrarse con TA, el animal recibió una inyección de 1,5 g/kg etanol i.p. y se puso contra el rotarod a 15, 30, 45, 60, 75 y 90 min después de la inyección. Se registró la latencia hasta la caída desde el rotarod

45 para cada ensayo.

Pérdida del reflejo de enderezamiento (LORR). Este ensayo mide la respuesta hipnótica al alcohol o TA. Se midió la duración de LORR administrando etanol (20 % en v/v en solución salina al 0,9 %) por vía i.p. a 4,0 g/kg. Los ratones

50 recibieron en primer lugar una inyección i.p. con vehículo o con una dosis de TA. Después de 20 min, los ratones se sometieron a ensayo para observar si seguían pudiendo enderezarse por sí mismos y si eran capaces, a continuación, se inyectaron 4,0 g/kg de etanol. Tras la inyección de etanol, se colocaron los ratones sobre sus espaldas. La pérdida del reflejo de enderezamiento se define como que el animal es incapaz de enderezarse por sí mismo 3 veces en un periodo de 30 s. Se considera que el ratón ha recuperado el reflejo de enderezamiento cuando puede enderezarse por sí mismo 3 veces en un marco de tiempo de 1 min.

55 Laberinto elevado en cruz. Este ensayo mide el comportamiento de tipo ansiedad aprovechando el conflicto innato en roedores entre la exploración de una zona nueva y la aversión a las superficies abiertas y la altura. Los ratones o ratas se examinan en una habitación tranquila en condiciones de iluminación normales. El laberinto en forma de cruz está elevado 60 cm sobre el suelo, construido de madera revestida con pintura de esmalte blanco brillante con dos

60 brazos abiertos y dos brazos cerrados que se extienden desde una plataforma central. Se pega cinta adhesiva blanca al suelo para proporcionar tracción. Los animales se colocan sobre la plataforma central, orientados hacia un brazo abierto, y se les deja explorar el laberinto durante 5 min. Son objeto de seguimiento con el programa Ethovision (Noldus Information Technology, Leesburg, VA, EE.UU). Los animales reciben una inyección i.p. de vehículo o TA 30 min antes de la prueba. El número de entradas en los brazos abiertos y cerrados, y el tiempo pasado en cada brazo, se determinan para calcular el porcentaje de tiempo pasado en los brazos abiertos y el

65 porcentaje de entradas en los brazos abiertos. Las entradas en un brazo abierto reciben puntuación si las cuatro

patas del ratón están sobre el brazo. Los datos del porcentaje de entradas en el brazo, porcentaje de tiempo pasado en el brazo abierto, y el número de entradas en los brazos cerrados se comparan entre los grupos tratados con fármaco y vehículo usando un ANOVA monolateral con la prueba posterior de Tukey. Las diferencias entre valores promedio emparejados se consideran significativas si $P < 0,05$. Un aumento en el porcentaje de tiempo total pasado en los brazos abiertos o en el porcentaje de entradas en los brazos cerrados se considera evidencia de una disminución de conducta de tipo ansiedad. El número de entradas en los brazos cerrados se analiza para controlar cambios inducidos por el fármaco en la actividad locomotora.

Actividad locomotora en ratones. En esta serie de experimentos, el compuesto de la presente invención se puede analizar para determinar si puede atenuar la respuesta estimulante del etanol sobre el locomotor, administrado de forma aguda o crónica a ratones DBA/ 2J hembra (Jackson Laboratory West, Palo Alto, CA). La actividad locomotora se mide en monitores de actividad Accuscan automatizados (Accuscan Instruments Inc., Columbus, OH). Los ratones se alojan en cada uno de 2 monitores en una jaula de material acrílico transparente de 40 x 40 x 30 cm (longitud x anchura x altura) durante la prueba. Las cámaras adjuntas proporcionar atenuación del sonido exterior mediante recubrimiento con espuma, y un ventilador enmascara adicionalmente el ruido exterior y proporciona ventilación. Las cámaras se iluminan con una bombilla fluorescente de 8 W durante el ensayo. Los monitores de actividad tienen 2 conjuntos de 2 haces de fotocélulas regularmente separadas y detectores situados 2 cm por encima del suelo de la cámara. Las interrupciones del haz producidas por el movimiento de los ratones se registran automáticamente con el programa Accuscan como distancia total recorrida (cm). Procedimiento de actividad locomotora aguda. Los ratones se desplazan dentro de las jaulas vivienda hasta la sala de ensayo, y se les deja aclimatarse sin molestias de 45 a 60 minutos antes del ensayo. Los ratones se pesan, recibieron una inyección con el vehículo de pretratamiento o VMD-101 (5, 20, 75 mg/kg, por vía i.p.), y se introdujeron individualmente en jaulas de mantenimiento. Al finalizar el periodo de pretratamiento (30 minutos), cada sujeto recibió una inyección de suero salino o alcohol (2 g/kg, i.p.) y se introdujeron en el monitor de actividad (Holstein *et al.*, Alcohol Clin Exp Res. (2009) 33:108-20). La actividad se registra durante 30 minutos en periodos de tiempo de 5 minutos. A la conclusión del ensayo, se extraen muestras de sangre (50 ml) del seno periorbital de los ratones tratados con etanol para determinar la concentración de etanol en sangre (BEC) usando un analizador de alcohol Analox (Analox Instruments, Lunenburg, MA). Procedimiento de actividad locomotora crónica. El procedimiento es el mismo que el procedimiento agudo, salvo que los ratones se sensibilizan de forma crónica mediante una inyección i.p. diaria de EtOH (2,5 g/kg) durante 10 días, y el ensayo se realiza el día 11° (Boehm *et al.*, Psychopharmacology (Berl). (2008) 197:191-201).

Modelo de dolor mononeuropático por lesión de constricción crónica (CCI) en ratas. El modelo CCI es uno de los modelos de dolor mononeuropático usados con mayor frecuencia, que describieron detalladamente por primera vez Bennett y Xie (Bennett y Xie, (1988), Pain 33:87-107). Imita importantes síntomas clínicos de dolor crónico, tales como la alodinia mecánica y la hiperalgesia térmica. Este modelo se establece con una ligadura suelta del nervio ciático. En resumen, con anestesia de pentobarbital (40 mg/kg, por vía i.p.), se realiza una incisión de 1,5 cm 0,5 cm por debajo de la pelvis, y se separan el bíceps femoral y la superficie del glúteo (lado derecho). El nervio ciático izquierdo se expone y se aísla en la parte central de la pierna mediante disección enromada. Este nervio se constriñe de forma crónica colocando 4 ligaduras sueltas de sutura quirúrgica crónica (Ethicon Inc., Somerville, NJ) con una separación de 1 mm alrededor del nervio. Tras la ligadura suelta, se cierra la incisión cutánea con suturas de seda tras la hemostasia. Las ratas se dejan recuperar y se introducen en una jaula con lecho blando durante al menos 7 días antes del ensayo conductual. Controles simulados se someten al mismo procedimiento quirúrgico salvo que no se liga el nervio. Este procedimiento da como resultado una alodinia táctil en la pata trasera izquierda. Las ratas se incluyeron en el estudio si no mostraban disfunción motora (por ejemplo, arrastre o caída de extremidades), y su umbral de retirada de la pata (PWT) estaba por debajo de 4,0 g. El día 14 después de la cirugía, cada grupo de ratas se tratará con TA solo en cuatro dosis, vehículo o controles positivos mediante sonda oral (o inyección i.p.), y se determinó el PWT mediante filamentos de von Frey calibrados en diferentes puntos temporales: antes de la dosis, 0,5, 1, 1,5, 2, 3, 4 h después de la dosis.

Ensayo von Frey de alodinia mecánica (táctil). La alodinia mecánica se evaluó aplicando una serie de filamentos de von Frey (2 - 20 g) (Stoelting, Wood Dale, IL) en la superficie plantar media de la extremidad inferior. En el ensayo, las ratas se alojaron individualmente en cámaras de plexiglás, colocadas sobre un suelo de malla metálica. Se dejó que los animales se habituaran a las cámaras durante al menos 30 min antes del experimento. Cuando la intensidad de un estímulo táctil alcanza un nivel en el que el animal no puede tolerar el dolor, mueve la extremidad alejándola del estímulo. Esto se registra como umbral de retirada de la pata (PWT). La intensidad de este filamento particular que evoca el PWT se registra como retirada positiva. Una respuesta positiva es al menos 3 respuestas positivas de retirada de la pata de 5 ensayos de sondeo. El sondeo se realiza solamente cuando la pata está en contacto con el suelo de malla. Cada sonda se aplica a la pata hasta que el filamento se dobla, y se mantiene en dicha posición durante 6-8 s. Se utiliza un método 'arriba y abajo'. En resumen, la prueba comienza con un filamento de la parte intermedia de la serie (normalmente, el filamento de 8 g), después se cambia a un filamento superior o inferior, dependiendo de la respuesta positiva o negativa a la prueba anterior. Todos los experimentos se realizan de forma enmascarada. TA, control positivo, o vehículo se preparan y se codifican. El experimentador desconoce la codificación.

Ensayo plantar (método de Hargreaves) para hiperalgesia térmica. Las respuestas amplificadas a un estímulo térmico doloroso (hiperalgesia térmica) se evaluaron en ratas no restringidas. Las ratas se alojaron individualmente

en cámaras de plexiglás, colocadas sobre una superficie de vidrio. Se dejó que los animales se habituaran a las cámaras durante un total de 30 min antes del ensayo. Por debajo de la superficie del cristal, un dispositivo de calefacción mediante calor radiante, (Ugo Basile, Comerio, Italia) con una lámpara de calentamiento halógena estable y un cronómetro se colocan bajo la superficie plantar de la extremidad posterior. Cuando se enciende la lámpara se empieza a calentar el vidrio bajo la pata, y se activa el cronómetro en ese momento. Cuando la temperatura del vidrio alcanza un nivel que el animal no puede tolerar, el animal mueve la pata lateralmente. Este movimiento se captura mediante una célula fotoeléctrica incorporada al dispositivo y, a la vez, el cronómetro se detiene y la lámpara se apaga. El tiempo transcurrido, es decir, la latencia hasta la retirada de la pata (PWL) se registra. Para evitar daños en el tejido, se preselecciona un tiempo de corte de 22 s, independientemente del movimiento de la pata. Se realizan ensayos en cada extremidad trasera.

Ensayos de cáncer. Las líneas de células cancerosas proceden de la American Type Culture Collection (ATCC, Manassas, VA) y se cultivaron en MEM suplementado con suero fetal bovino al 5 % (FBS) y penicilina/estreptomina al 1 %. Ensayo de proliferación de WST-1: Las líneas celulares cancerosas se utilizaron para la evaluación *in vitro* de la citotoxicidad del TA. Las células se sembraron en placas de cultivo celular de 96 pocillos de fondo plano a una densidad de $3-4 \times 10^3$ células/pocillo con compuestos, y se incubaron durante 4 días. La tasa de inhibición del crecimiento celular después del tratamiento con concentraciones crecientes del TA se determinó mediante sal de tetrazolio (WST-1). WST-1 se añadió a una concentración final de 10 % a cada pocillo y, a continuación, las placas se incubaron a 37 °C durante 2-3 h. La absorbancia de las muestras se midió a 450 nm mediante un espectrofotómetro. La concentración de los compuestos que inhibieron el crecimiento celular en un 50 % (CI_{50}) se calculó comparando la absorbancia entre las células tratadas con vehículo y las células tratadas con los compuestos. La invasión celular se determina como se ha descrito en el kit de ensayo de invasión celular (Chemicon International, Temecula, CA). Las células se recogieron y se resuspendieron en medio exento de suero. Una alícuota (1×10^5 células) de la suspensión celular preparada se añadió a la cámara, y se incubaron durante 48 horas a 37 °C en una incubadora de cultivo de tejido con CO_2 al 10 %. Las células no invasivas se eliminaron suavemente del interior de los insertos con un hisopo mojado en algodón. Las células invasivas se tiñeron y se cuantificaron mediante lectura colorimétrica a 560 nm. La motilidad celular aleatoria se determina como se ha descrito en el kit de ensayo de motilidad celular (Cellomics, Pittsburgh, PA). Las células se recogieron, se suspendieron en medio exento de suero, y se situaron en la parte superior de un campo de perlas microscópicas fluorescentes. Después de un periodo de incubación de 48 horas, las células se fijaron y las zonas despejadas del campo de perlas fluorescentes correspondientes las pistas de células fagocinéticas se cuantificaron utilizando NIH ScionImager.

Modelos de xenoinjerto de tumor. Los ratones se alojaron en jaulas microaislantes y se mantuvo con pienso y agua estéril a voluntad, en una instalación de barrera durante 1-3 semanas antes del uso. Todos los ratones se manipularon según la Guide to the Care and Use of Laboratory Animals (National Research Council, 1996). Los pesos corporales y el tamaño del tumor se midieron dos veces a la semana, y las observaciones clínicas se realizaron dos veces al día. Se estableció el modelo de xenoinjerto de cáncer de mama *in vivo* de acuerdo con los métodos publicados (Pan *et al.*, Cancer Research 2005, 65, 8366-8371). A continuación, los ratones con tumores bien establecidos ($\approx 100 \text{ mm}^3$) se asignaron de manera aleatoria a grupos de tratamiento con vehículo, TA, control positivo (PC) y TA con PC y el tratamiento con fármaco comenzó el día 0. El grupo del vehículo se trató diariamente con CMC-Na al 0,5 % y Tween 80 (vehículo) al 0,1 % y el grupo TA se trató con TA suspendido en el vehículo a 25 mg/kg (dosis baja) o 50 mg/kg (alta dosis), mediante sonda nasogástrica. PC se administra por vía intraperitoneal (i.p.). Los tumores se midieron para determinar la anchura máxima (X) y la longitud máxima (Y) y se calcularon los volúmenes tumorales (V) usando la Fórmula: $V = (X^2Y)/2$.

6.5 Usos terapéuticos

Tal como se describe en el presente documento, un compuesto descrito en el presente documento, o una sal, profármaco o fármaco que no ocasiona dependencia, sal de profármaco o de fármaco que no produce dependencia, solvato o hidrato, o un derivado fisiológicamente funcional del mismo, se pueden usar como agentes terapéuticos. Por ejemplo, el compuesto se puede formular en una composición farmacéutica que contiene el compuesto, o una sal, profármaco o fármaco que no ocasiona dependencia, sal de profármaco o de fármaco que no produce dependencia, solvato o hidrato, o un derivado fisiológicamente funcional del mismo, y uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables. Una cantidad terapéuticamente eficaz del presente compuesto o una composición farmacéutica del mismo se puede administrar a un paciente, preferentemente un ser humano, que padece una enfermedad, trastorno, síntoma o dolencia asociado a una actividad irregular de PKC ϵ para el tratamiento médico. La enfermedad, trastorno, síntoma o condición se selecciona entre el grupo que consiste en: dolor agudo, dolor crónico, dolor inflamatorio, dolor neuropático, neuropatía diabética, polineuropatía alcohólica, dolor inducido por cáncer o quimioterapia, trastorno de dolor generalizado, dolor tónico, dolor persistente, dolor postoperatorio, dolor inducido por un agente químico, dolor inducido por fármaco, migraña, ansiedad, espasmos musculoesqueléticos, crisis convulsivas, dependencia del alcohol y enfermedades asociadas a alcoholismo, insomnio, dolor asociado a hiperalgesia inducida por alcohol, diabetes de tipo 1 y tipo 2, complicaciones diabéticas, esteatosis hepática o cirrosis hepática, trastorno bipolar, manía, epilepsia, trastorno del sueño, quemazón, trastorno por estrés postraumático, trastornos cardíacos, tabaquismo, inflamación y trastornos inmunomediados (incluyendo infección microbiana y trasplante de órganos), insomnio, dolor postoperatorio, cáncer (incluyendo cáncer de mama, de cabeza

y cuello, cáncer de próstata y pulmón), y el uso inapropiado de una sustancia, dependencia de sustancias, ingesta o dependencia de alcohol, ingesta o dependencia de sustancias, ingesta o dependencia de fármacos, efectos relacionados con el fármaco, y combinaciones de los mismos.

- 5 En otros casos, un compuesto descrito en el presente documento, o una sal, profármaco o fármaco que no ocasiona dependencia, sal de profármaco o de fármaco que no produce dependencia, solvato o hidrato, o un derivado fisiológicamente funcional del mismo, o una composición farmacéutica que contiene el compuesto, o una sal, profármaco o fármaco que no ocasiona dependencia, sal de profármaco o de fármaco que no produce dependencia, solvato o hidrato, o un derivado fisiológicamente funcional del mismo, se utiliza en la preparación o fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento de una enfermedad, trastorno, síntoma o dolencia mediada por una actividad irregular de PKC ϵ .

15 En algunos casos, el compuesto que tiene la Fórmula estructural (Ia), (Ic), (Ii), (Ih), (II), (IIa) o (IIb) inhibe PKC ϵ con un valor de la CI₅₀ inferior a 1 μ M.

15 En algunos casos, el compuesto que tiene la Fórmula estructural (Ia), (Ic), (Ii), (Ih), (II), (IIa) o (IIb) inhibe PKC ϵ selectivamente.

20 En algunos casos, el compuesto que tiene la Fórmula estructural (Ia), (Ic), (Ii), (Ih), (II), (IIa) o (IIb) inhibe PKC ϵ reversiblemente.

En algunos casos, el compuesto que tiene la Fórmula estructural (Ia), (Ic), (Ii), (Ih), (II), (IIa) o (IIb) inhibe PKC ϵ de forma no competitiva con el ATP.

- 25 En algunos casos, el compuesto que tiene la Fórmula estructural (Ia), (Ic), (Ii), (Ih), (II), (IIa) o (IIb) aumenta la sensibilidad de los receptores GABA_A a moduladores alostéricos positivos.

30 En algunos casos, el compuesto que tiene la Fórmula estructural (Ia), (Ic), (Ii), (Ih), (II), (IIa) o (IIb) reduce la autoadministración del alcohol.

30 En algunos casos, el compuesto que tiene la Fórmula estructural (Ia), (Ic), (Ii), (Ih), (II), (IIa) o (IIb) reduce la sensibilización del nociceptor dependiente de PKC ϵ .

35 En algunos casos, el compuesto que tiene la Fórmula estructural (Ia), (Ic), (Ii), (Ih), (II), (IIa) o (IIb) reduce la hiperalgesia en polineuropatía alcohólica.

40 En el presente documento, también se proporciona un kit que comprende (a) un compuesto que tiene una Fórmula estructural (Ia), (Ic), (Ii), (Ih), (II), (IIa) o (IIb) y (b) instrucciones para realizar el tratamiento de la enfermedad, trastorno, síntoma o dolencia, cuyos ejemplos se seleccionan del grupo que consiste en dolor agudo, dolor crónico, dolor inflamatorio, dolor neuropático, neuropatía diabética, polineuropatía alcohólica, dolor inducido por cáncer o quimioterapia, trastorno de dolor generalizado, dolor tónico, dolor persistente, dolor postoperatorio, dolor inducido por un agente químico, dolor inducido por fármaco, migraña, ansiedad, espasmos musculoesqueléticos, crisis convulsivas, epilepsia, dependencia del alcohol y enfermedades asociadas a alcoholismo, insomnio, dolor asociado a hiperalgesia inducida por alcohol, diabetes de tipo 1 y tipo 2, esteatosis hepática o cirrosis hepática, trastorno bipolar, manía, trastorno del sueño, quemazón, trastorno por estrés postraumático, trastornos cardíacos, tabaquismo, inflamación y trastornos mediados de forma inmunitaria, cáncer, y el uso inapropiado de una sustancia, dependencia de sustancias, ingesta o dependencia de alcohol, ingesta o dependencia de sustancias, ingesta o dependencia de fármacos, efectos relacionados con el fármaco, y combinaciones de los mismos.

50 **6.6 Administración terapéutica/profiláctica**

Los presentes compuestos, o las sales, profármacos o fármacos que no ocasionan dependencia, sales de profármacos o de fármacos que no producen dependencia, solvatos o hidratos, o derivados fisiológicamente funcionales del mismo, o las composiciones farmacéuticas que contienen los presentes compuestos, o las sales, profármacos o fármacos que no ocasionan dependencia, sales de profármacos o de fármacos que no producen dependencia, solvatos o hidratos, o derivados fisiológicamente funcionales del mismo, se pueden usar ventajosamente en medicina humana. Tal como se ha descrito previamente en la Sección 6.5 anterior, los presentes compuestos son útiles en el tratamiento o prevención de varias enfermedades.

60 Cuando se usan para tratar o prevenir las enfermedades o trastornos anteriormente mencionados, los presentes compuestos se pueden administrar o aplicar de forma independiente, o en combinación con otros principios activos (por ejemplo, otros analgésicos, u otros fármacos antineoplásicos).

65 En el presente documento, se desvelan métodos para el tratamiento y la profilaxis mediante la administración a un paciente que necesita dicho tratamiento de una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más compuestos de la presente invención, o las sales, profármacos o fármacos que no ocasionan dependencia, sales de profármacos o de

fármacos que no producen dependencia, solvatos o hidratos, o derivados fisiológicamente funcionales del mismo. El paciente puede ser un animal, más preferentemente, y mamífero y, muy preferentemente, un ser humano.

5 Los presentes compuestos, o las sales, profármacos o fármacos que no ocasionan dependencia, sales de profármacos o de fármacos que no producen dependencia, solvatos o hidratos, o derivados fisiológicamente funcionales del mismo, se pueden administrar por vía oral. Los presentes compuestos, o las sales, profármacos o fármacos que no ocasionan dependencia, sales de profármacos o de fármacos que no producen dependencia, solvatos o hidratos, o derivados fisiológicamente funcionales del mismo, también se pueden administrar por cualquier otra ruta convencional, por ejemplo, mediante infusión o inyección de bolo, mediante absorción a través de
10 revestimientos epiteliales o mucocutáneos (por ejemplo, mucosa oral, rectal y mucosa intestinal, etc.). La administración puede ser sistémica o local. Se conocen varios sistemas de administración, (por ejemplo, encapsulación en liposomas, micropartículas, microcápsulas, cápsulas, etc.) que se pueden usar para administrar un compuesto y/o composición farmacéutica del anterior. Los métodos de administración incluyen, pero no se limitan a,
15 las rutas intradérmica, intramuscular, intraperitoneal, intravenosa, subcutánea, intranasal, epidural, oral, sublingual, intranasal, intracerebral, intravaginal, transdérmica, rectal, por inhalación, o tópica, especialmente en las orejas, nariz, ojos, o piel. El modo de administración preferido se deja al criterio del especialista y dependerá parcialmente del sitio de la dolencia médica. En la mayoría de los casos, la administración dará como resultado la liberación de los presentes compuestos, o las sales, profármacos o fármacos que no ocasionan dependencia, sales de profármacos o de fármacos que no producen dependencia, solvatos o hidratos, o derivados fisiológicamente funcionales del mismo,
20 en el torrente sanguíneo de un paciente.

En realizaciones específicas, puede ser deseable administrar uno o más de los presentes compuestos, o las sales, profármacos o fármacos que no ocasionan dependencia, sales de profármacos o de fármacos que no producen
25 dependencia, solvatos o hidratos, o derivados fisiológicamente funcionales del mismo, de forma local a la zona que necesita tratamiento. Esto puede lograrse, por ejemplo, pero no como limitación, mediante infusión local durante la cirugía, aplicación tópica, por ejemplo, de manera conjunta con un apósito para heridas después de la cirugía, mediante inyección, mediante un catéter, mediante un supositorio, o mediante un implante, siendo dicho implante un material poroso, no poroso, o gelatinoso, incluyendo membranas, tales como membranas sialásticas, o fibras. En algunas realizaciones, la administración se puede realizar mediante inyección directa en el sitio (o sitio anterior) de
30 un cáncer o artritis.

En determinadas realizaciones, puede ser deseable introducir uno o más de los presentes compuestos, o las sales, profármacos o fármacos que no ocasionan dependencia, sales de profármacos o de fármacos que no producen
35 dependencia, solvatos o hidratos, o derivados fisiológicamente funcionales del mismo, en el sistema nervioso central de un paciente por cualquier ruta adecuada, incluyendo inyección intraventricular, intratecal y epidural. La inyección intraventricular puede facilitarse por un catéter intraventricular, por ejemplo, unido a un depósito, tal como un depósito Ommaya.

Los presentes compuestos, o las sales, profármacos o fármacos que no ocasionan dependencia, sales de profármacos o de fármacos que no producen dependencia, solvatos o hidratos, o derivados fisiológicamente
40 funcionales del mismo, también se pueden administrar directamente a los pulmones mediante inhalación. Para la administración mediante inhalación, los presentes compuestos, o las sales, profármacos o fármacos que no ocasionan dependencia, sales de profármacos o de fármacos que no producen dependencia, solvatos o hidratos, o derivados fisiológicamente funcionales del mismo, se pueden administrar convenientemente al pulmón mediante
45 varios dispositivos diferentes. Por ejemplo, un inhalador de dosis medida ("MDI"), que utiliza botes que contienen un propulsor adecuado de bajo punto de ebullición, (por ejemplo, diclorodifluorometano, triclorotrifluorometano, diclorotetrafluoroetano, dióxido de carbono o cualquier otro gas adecuado), se puede usar para administrar los compuestos de la invención directamente al pulmón.

50 Como alternativa, se puede usar un inhalador de polvo seco ("DPI") para administrar los presentes compuestos, o las sales, profármacos o fármacos que no ocasionan dependencia, sales de profármacos o de fármacos que no producen dependencia, solvatos o hidratos, o derivados fisiológicamente funcionales del mismo, al pulmón. Los dispositivos DPI suelen incluir un mecanismo, tal como una expulsión de gas, para crear una nube de polvo seco en el interior del recipiente, que, a continuación, puede inhalar el paciente. Los dispositivos DPI también son bien
55 conocidos en la materia. Una variación popular es el sistema DPI multidosis ("MDDPI"), que permite la administración de más de una dosis terapéutica. Por ejemplo, se pueden formular cápsulas y cartuchos de gelatina para su uso en un inhalador o insuflador conteniendo una mezcla de polvo del compuesto de la invención y una base de polvo adecuada para estos sistemas, tal como lactosa o almidón.

60 Otro tipo de dispositivo que se puede usar para administrar los presentes compuestos, o las sales, profármacos o fármacos que no ocasionan dependencia, sales de profármacos o de fármacos que no producen dependencia, solvatos o hidratos, o derivados fisiológicamente funcionales del mismo, al pulmón es un dispositivo de pulverización de líquido suministrado, por ejemplo, por Aradigm Corporation, Hayward, CA. Los sistemas de pulverización de líquidos utilizan orificios de la boquilla extremadamente pequeños para aerosolizar las formulaciones de fármaco
65 líquidas que, a continuación, se inhalan directamente al pulmón.

En algunas realizaciones, se usa un nebulizador para suministrar los presentes compuestos, o las sales, profármacos o fármacos que no ocasionan dependencia, sales de profármacos o de fármacos que no producen dependencia, solvatos o hidratos, o derivados fisiológicamente funcionales del mismo, al pulmón. Los nebulizadores crean aerosoles a partir de formulaciones de fármaco líquido usando, por ejemplo, energía de ultrasonidos para formar partículas finas que se pueden inhalar fácilmente (véase por ejemplo, Verschoyle *et al.*, British J. Cancer, 1999, 80, Supl. 2, 96. Los nebulizadores están disponibles de numerosas fuentes comerciales, tales como Sheffield/Systemic Pulmonary Delivery Ltd. Aventis y Batelle Pulmonary Therapeutics.

En otras realizaciones, se usa un dispositivo de aerosol electrohidrodinámico ("EHD") para administrar los presentes compuestos, o las sales, profármacos o fármacos que no ocasionan dependencia, sales de profármacos o de fármacos que no producen dependencia, solvatos o hidratos, o derivados fisiológicamente funcionales del mismo, al pulmón. Los dispositivos de aerosol EHD utilizan energía eléctrica para aerosolizar soluciones o suspensiones de fármaco líquido (véase, por ejemplo, Noakes *et al.*, patente de los Estados Unidos n.º 4.765.539). Las propiedades electroquímicas de la formulación pueden ser parámetros importantes a optimizar cuando se suministran los presentes compuestos, o las sales, profármacos o fármacos que no ocasionan dependencia, sales de profármacos o de fármacos que no producen dependencia, solvatos o hidratos, o derivados fisiológicamente funcionales del mismo, al pulmón desde un dispositivo de aerosol EHD, y el experto en la técnica realizar rutinariamente dicha optimización. Los dispositivos de aerosol EHD pueden administrar fármacos de forma más eficaz al pulmón que las tecnologías de administración pulmonar existentes.

En otras realizaciones, los presentes compuestos, o las sales, profármacos o fármacos que no ocasionan dependencia, sales de profármacos o de fármacos que no producen dependencia, solvatos o hidratos, o derivados fisiológicamente funcionales del mismo, se pueden suministrar en una vesícula, especialmente un liposoma (véase, Langer, 1990, Science, 249:1527-1533; Treat *et al.*, en "Liposomes in the Therapy of Infectious Disease and Cancer," Lopez-Berestein y Fidler (eds.), Liss, Nueva York, pp. 353-365 (1989); véase, de forma general "Liposomes in the Therapy of Infectious Disease and Cancer," Lopez-Berestein and Fidler (eds.), Liss, Nueva York, pp.353-365 (1989)).

En otras realizaciones, los presentes compuestos, o las sales, profármacos o fármacos que no ocasionan dependencia, sales de profármacos o de fármacos que no producen dependencia, solvatos o hidratos, o derivados fisiológicamente funcionales del mismo, se pueden suministrar mediante sistemas de liberación sostenida. En otras realizaciones adicionales, el sistema de liberación sostenida es un sistema de liberación sostenida oral. En otras realizaciones adicionales, se puede usar una bomba (véase, Langer, *más arriba*; Sefton, 1987, CRC Crit Ref Biomed Eng. 14:201; Saudek *et al.*, 1989, N. Engl. J Med. 321:574).

En otras realizaciones adicionales, se pueden usar materiales poliméricos en las composiciones farmacéuticas que contienen los presentes compuestos, o las sales, profármacos o fármacos que no ocasionan dependencia, sales de profármacos o de fármacos que no producen dependencia, solvatos o hidratos, o derivados fisiológicamente funcionales del mismo. (para los materiales poliméricos ilustrativos, véase "Medical Applications of Controlled Release," Langer y Wise (eds.), CRC Press., Boca Raton, Florida (1974); "Controlled Drug Bioavailability," Drug Product Design and Performance, Smolen y Ball (eds.), Wiley, Nueva York (1984); Ranger y Peppas, 1983, J Macromol. Sci. Rev. Macromol Chem. 23:61; véase también Levy *et al.*, 1985, Science 228: 190; During *et al.*, 1989, Ann. Neurol. 25: 351; Howard *et al.*, 1989, J. Neurosurg. 71:105). En otras realizaciones adicionales, se usan materiales poliméricos para el suministro con liberación sostenida de composiciones farmacéuticas orales. Los polímeros ilustrativos incluyen, pero no se limitan a, carboximetilcelulosa de sodio, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa e hidroxietilcelulosa (lo más preferido, la hidroxipropilmetilcelulosa). Se han descrito otros éteres de celulosa (Alderman, Int. J. Pharm. Tech. & Prod. Mfr., 1984, 5(3) 1-9). Los factores que afectan la liberación del fármaco son bien conocidos del experto en la materia, y se han descrito en la técnica (Bamba *et al.*, Int. J. Pharm., 1979, 2, 307).

En otras realizaciones, se pueden utilizar preparaciones con revestimiento entérico para la administración mediante liberación sostenida oral. Los materiales de revestimiento incluyen, pero no se limitan a, polímeros con una solubilidad dependiente del pH (es decir, liberación controlada por el pH), polímeros con una velocidad de hinchado, disolución o erosión lenta o dependiente del pH (es decir, liberación controlada por el tiempo), polímeros que se degradan mediante enzimas (es decir, liberación controlada por enzimas) y polímeros que forman capas sólidas que se destruyen por un aumento de presión (es decir, liberación controlada por presión).

En otras realizaciones adicionales, Se utilizan sistemas de administración osmótica para la administración mediante liberación sostenida (Verma *et al.*, Drug Dev. Ind. Pharm., 2000, 26:695-708). En otras realizaciones adicionales, se utilizan dispositivos osmóticos OROS™ para los dispositivos de liberación sostenida oral (Theeuwes *et al.*, patente de los Estados Unidos n.º 3.845.770; Theeuwes *et al.*, patente de los Estados Unidos n.º 3.916.899).

En otras realizaciones adicionales, un sistema de liberación controlada se puede situar cerca de la diana de los presentes compuestos, o las sales, profármacos o fármacos que no ocasionan dependencia, sales de profármacos o de fármacos que no producen dependencia, solvatos o hidratos, o derivados fisiológicamente funcionales del mismo, requiriendo de esta manera solo una fracción de la dosis sistémica (véase, por ejemplo, Goodson, en "Medical

Applications of Controlled Release," más arriba, vol. 2, págs. 115-138 (1984)). Otros sistemas de liberación controlada que se analizan en Langer, 1990, Science 249:1527-1533 también son de utilidad.

6.7 Composiciones farmacéuticas de la invención

5 En el presente documento, se describen composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más compuestos descritos en el presente documento, incluido el compuesto que tiene la Fórmula estructural (Ia), (Ic), (Ii), (Ih), o (II) y cualquiera de sus grupos subgenéricos y realizaciones específicas descritas anteriormente en la Sección 6.2.

10 Las presentes composiciones farmacéuticas contiene una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más compuestos de la presente invención, o las sales, profármacos o fármacos que no ocasionan dependencia, sales de profármacos o de fármacos que no producen dependencia, solvatos o hidratos, o derivados fisiológicamente funcionales del mismo, preferentemente en forma purificada, junto con una cantidad adecuada de un vehículo farmacéuticamente aceptable, para proporcionar una forma para su adecuada administración a un paciente. Cuando se administran a un paciente, los presentes compuestos y los vehículos farmacéuticamente aceptables son preferentemente estériles. El agua es un vehículo preferido cuando el compuesto se administra por vía intravenosa. También pueden emplearse soluciones salinas y soluciones acuosas de dextrosa y glicerol como vehículos líquidos, particularmente para soluciones inyectables. Los vehículos farmacéuticos adecuados también incluyen excipientes, tales como almidón, glucosa, lactosa, sacarosa, gelatina, malta, arroz, harina, creta, gel de sílice, estearato sódico, monoestearato de glicerol, talco, cloruro sódico, leche desnatada deshidratada, glicerol, propileno, glicol, agua, etanol y similares. Las presentes composiciones farmacéuticas, si se desea, también puede contener cantidades menores de agentes humectantes o emulsionantes, o agentes tamponadores del pH. Además, pueden usarse agentes adyuvantes, estabilizantes, espesantes, lubricantes y colorantes.

25 Las composiciones farmacéuticas se pueden fabricar mediante procedimientos convencionales de mezcla, disolución, granulación, preparación de grageas, levigación, emulsificación, encapsulación, atrapamiento o liofilización. Las composiciones farmacéuticas pueden formularse de modo convencional usando uno o más transportadores, diluyentes, excipientes o adyuvantes farmacéuticamente aceptables, que facilitan el procesamiento de los compuestos de la invención en preparaciones que pueden usarse farmacéuticamente. La formulación adecuada depende de la vía de administración elegida.

35 Las presentes composiciones farmacéuticas pueden tomar la forma de soluciones, suspensiones, emulsiones, comprimidos, píldoras, gránulos, cápsulas, cápsulas que contienen líquidos, polvos, formulaciones de liberación continua, supositorios, emulsiones, aerosoles, pulverizadores, suspensiones, o cualquier otra forma adecuada para su uso. En algunas realizaciones, el vehículo farmacéuticamente aceptable es una cápsula (véase, por ejemplo, Grosswald *et al.*, patente de los Estados Unidos n.º 5.698.155). Se han descritos en la técnica otros ejemplos de vehículos farmacéuticos adecuados (véase Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Philadelphia College of Pharmacy and Science, 20ª Edición, 2000).

40 Para la administración tópica, un compuesto se puede formular como soluciones, geles, pomadas, cremas, suspensiones, *etc.* como es bien sabido en la técnica.

45 Las formulaciones sistémicas incluyen aquellas diseñadas para su administración mediante inyección, por ejemplo, subcutánea, intravenosa, intramuscular, intratecal o intraperitoneal, así como aquellas diseñadas para administración transdérmica, transmucosal, oral o pulmonar. Se pueden preparar formulaciones sistémicas junto con un principio activo adicional, tal como otro agente contra el cáncer.

50 En algunas realizaciones, los presentes compuestos, o las sales, profármacos o fármacos que no ocasionan dependencia, sales de profármacos o de fármacos que no producen dependencia, solvatos o hidratos, o derivados fisiológicamente funcionales del mismo, se formulan de acuerdo con procedimientos rutinarios en forma de composición farmacéutica adaptada para administración intravenosa a seres humanos. Normalmente, los compuestos para administración intravenosa son soluciones en tampón acuoso isotónico estéril. Para inyección, los presentes compuestos, o las sales, profármacos o fármacos que no ocasionan dependencia, sales de profármacos o de fármacos que no producen dependencia, solvatos o hidratos, o derivados fisiológicamente funcionales del mismo, pueden formularse en soluciones acuosas, preferentemente, en tampones fisiológicamente compatibles, tales como solución de Hanks, solución de Ringer, o tampón salino fisiológico. La solución puede contener agentes formulatorios, tales como agentes de suspensión, estabilizantes y/o dispersantes. Cuando fue necesario, las composiciones farmacéuticas también pueden incluir un agente solubilizante. Las composiciones farmacéuticas para administración intravenosa pueden comprender opcionalmente un anestésico local, tal como lignocaína, para disminuir el dolor en el sitio de la inyección. En general, los ingredientes se administran bien por separado o bien mezclados juntos en una forma de dosificación unitaria, por ejemplo, en forma de un polvo liofilizado o de concentrado sin agua en un envase herméticamente cerrado, tal como una ampolla o una bolsita, que indica la cantidad de principio activo. Cuando los presentes compuestos, o las sales, profármacos o fármacos que no ocasionan dependencia, sales de profármacos o de fármacos que no producen dependencia, solvatos o hidratos, o derivados fisiológicamente funcionales del mismo, se administran mediante infusión, se puede dispensar, por ejemplo, con un frasco para infusión que contiene agua estéril de calidad farmacéutica o suero salino. Cuando los

presentes compuestos, o las sales, profármacos o fármacos que no ocasionan dependencia, sales de profármacos o de fármacos que no producen dependencia, solvatos o hidratos, o derivados fisiológicamente funcionales del mismo, se administran mediante inyección, puede proporcionarse una ampolla de agua estéril para inyección o suero salino de tal forma que los ingredientes puedan mezclarse antes de la administración.

5 Para administración transmucosal, se usan en la formulación penetrantes apropiados para la barrera a permear. Dichos penetrantes se conocen generalmente en la técnica.

10 Las composiciones farmacéuticas para administración oral pueden estar en la forma de comprimidos, pastillas para chupar, suspensiones acuosas u oleosas, gránulos, polvos, emulsiones, cápsulas, jarabes, o elixires, por ejemplo. Las composiciones farmacéuticas administradas por vía oral pueden incluir uno o más agentes, por ejemplo, agentes edulcorantes, tales como fructosa, aspartamo o sacarina; agentes aromatizantes, tales como menta piperita, aceite de gaulteria, o agentes colorantes de cereza y agentes conservantes, para proporcionar una preparación farmacéutica agradable al paladar. Además, en forma de comprimido o de píldoras, las composiciones se pueden

15 revestir para retrasar la disgregación y la absorción en el tracto gastrointestinal, proporcionando de esta forma una acción sostenida durante un periodo de tiempo prolongado. Las membranas selectivamente permeables que rodean un compuesto impulsor osmóticamente activo también son adecuadas para compuestos de la invención administrados por vía oral. En estas últimas plataformas, el fluido del entorno que rodea la cápsula se absorbe por el compuesto impulsor, que se hincha para desplazar el agente o composición de agente a través de una apertura.

20 Estas plataformas de suministro pueden proporcionar un perfil de liberación de orden prácticamente cero en oposición a los perfiles enriquecidos de las formulaciones de liberación inmediata. También se puede usar un material de retraso temporal, tal como monoestearato de glicerilo o estearato de glicerilo. Las composiciones pueden incluir vehículos convencionales, tales como manitol, lactosa, almidón, estearato de magnesio, sacarina sódica, celulosa, carbonato de magnesio, etc. Dichos vehículos son preferentemente de calidad farmacéutica.

25 Para preparaciones orales líquidas, tales como, por ejemplo, suspensiones, elixires y soluciones, los transportadores, excipientes o diluyentes adecuados incluyen agua, solución salina, alquilenglicoles (por ejemplo, propilenglicol), aceites de polialquilenglicoles (por ejemplo, polietilenglicol), alcoholes, tampones ligeramente acidificados entre pH 4 y pH 6 (por ejemplo, acetato, citrato, ascorbato a entre de aproximadamente 5,0 mM a

30 aproximadamente 50,0 mM) etc. Además, también se puede usar agentes saborizantes, conservantes, agentes colorantes, sales biliares, acilcarnitinas y similares.

Para administración bucal, las composiciones farmacéuticas pueden adoptar la forma de comprimidos, pastillas para chupar, etc. formuladas de forma convencional.

35 Las formulaciones de fármaco líquidas adecuadas para su uso con nebulizadores y dispositivos de pulverización de líquido y dispositivos para aerosol EHD incluirán de forma típica un compuesto de la invención con un vehículo farmacéuticamente aceptable. En algunas realizaciones, el vehículo farmacéuticamente aceptable es un líquido, tal como alcohol, agua, polietilenglicol o un perfluorocarbono. Opcionalmente, se puede añadir otro material para alterar las propiedades de aerosol de la solución o suspensión de los compuestos divulgados en el presente documento. Preferentemente, este material es un líquido, tal como un alcohol, glicol, poliglicol o un ácido graso. Otros métodos para formular soluciones o suspensiones de fármaco líquidas adecuadas para su uso en dispositivos de aerosol son conocidos del experto en la materia (véase, por ejemplo, Biesalski, patente de los Estados Unidos n.º 5.112.598; Biesalski, patente de los Estados Unidos n.º 5.556.611).

45 Los presentes compuestos, o las sales, profármacos o fármacos que no ocasionan dependencia, sales de profármacos o de fármacos que no producen dependencia, solvatos o hidratos, o derivados fisiológicamente funcionales del mismo, también se puede formular en composiciones farmacéuticas rectales o vaginales, tales como supositorios o enemas de retención, por ejemplo, que contienen bases de supositorio convencionales, tales como manteca de cacao u otros glicéridos.

50

Además de las formulaciones descritas anteriormente, los presentes compuestos, o las sales, profármacos o fármacos que no ocasionan dependencia, sales de profármacos o de fármacos que no producen dependencia, solvatos o hidratos, o derivados fisiológicamente funcionales del mismo, también pueden formularse como una preparación de depósito. Dichas formulaciones de acción prolongada se pueden administrar mediante un implante (por ejemplo, por vía subcutánea o intramuscular) o mediante inyección intramuscular. Por lo tanto, por ejemplo, los presentes compuestos, o las sales, profármacos o fármacos que no ocasionan dependencia, sales de profármacos o de fármacos que no producen dependencia, solvatos o hidratos, o derivados fisiológicamente funcionales del mismo, se pueden formular con materiales poliméricos o hidrófobos adecuados (por ejemplo, como una emulsión en un aceite adecuado) o resinas de intercambio iónico, o como derivados muy poco solubles, por ejemplo, en forma de una sal muy poco soluble.

60

6.8 Dosis terapéuticas

65 Los presentes compuestos, o una sal, profármaco o fármaco que no ocasiona dependencia, sal de profármaco o de fármaco que no produce dependencia, solvato o hidrato, o derivado fisiológicamente funcional del mismo y un

vehículo farmacéuticamente aceptable proporcionado, se utilizarán de forma general en una cantidad eficaz para el fin previsto. Para uso en el tratamiento o prevención de enfermedades o trastornos, los compuestos y/o composiciones farmacéuticas de los mismos, se administran o aplican en una cantidad terapéuticamente eficaz.

5 La cantidad de los presentes compuestos, o las sales, profármacos o fármacos que no ocasionan dependencia, sales de profármacos o de fármacos que no producen dependencia, solvatos o hidratos, o derivados fisiológicamente funcionales del mismo, que serán eficaces para el tratamiento de un trastorno o afección particular divulgado en el presente documento dependerá de la naturaleza del trastorno o afección, y puede determinarse mediante técnicas clínicas convencionales conocidas en la técnica. Además, pueden emplearse opcionalmente
10 ensayos *in vitro* o *in vivo* para ayudar a identificar los intervalos de dosificación óptimos. La cantidad de los presentes compuestos, o las sales, profármacos o fármacos que no ocasionan dependencia, sales de profármacos o de fármacos que no producen dependencia, solvatos o hidratos, o derivados fisiológicamente funcionales del mismo, administrada dependerá, por supuesto, entre otros factores, el sujeto que se esté tratando, el peso del sujeto, la gravedad de la afección, el modo de administración y el criterio del médico prescriptor.

15 Por ejemplo, la dosificación se puede administrar en una composición farmacéutica mediante una sola administración, con múltiples aplicaciones o liberación controlada. En algunas realizaciones, los presentes compuestos, o las sales, profármacos o fármacos que no ocasionan dependencia, sales de profármacos o de fármacos que no producen dependencia, solvatos o hidratos, o derivados fisiológicamente funcionales del mismo, se suministran mediante una administración oral de liberación sostenida. La dosificación se puede repetir de forma intermitente, se puede proporcionar sola o combinada con otros fármacos y puede continuar siempre que sea necesario para un tratamiento eficaz de la patología o trastorno.

20 Los intervalos de dosis adecuados para administración por vía oral dependen de la potencia de los presentes compuestos, pero por lo general, está comprendida entre aproximadamente 0,001 mg y aproximadamente 200 mg de un compuesto de la invención por kilogramo de peso corporal. Los intervalos de dosificación se pueden determinar fácilmente por métodos conocidos del experto en la materia.

30 Las dosis adecuadas para administración intravenosa (i.v.) son de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 100 mg por kilogramo de peso corporal. Los intervalos de dosis para administración intranasal son generalmente de aproximadamente 0,01 mg/kg de peso corporal a aproximadamente 1 mg/kg de peso corporal. Los supositorios contienen por lo general de aproximadamente 0,01 miligramo a aproximadamente 50 miligramos de un compuesto de la invención por kilogramo de peso corporal, y comprende principio activo en el intervalo de aproximadamente 0,5 % a aproximadamente 10 % en peso. Las dosificaciones recomendadas para administración intradérmica, intramuscular, intraperitoneal, subcutánea, epidural, sublingual o intracerebral están en el intervalo de
35 aproximadamente 0,001 mg a aproximadamente 200 mg por kilogramo de peso corporal. Las dosis eficaces se pueden extrapolar de las curvas dosis-respuesta derivadas de sistemas de ensayo *in vitro* o de modelos animales. Dichos modelos animales y sistemas son bien conocidos en la técnica.

40 Los presentes compuestos, o las sales, profármacos o fármacos que no ocasionan dependencia, sales de profármacos o de fármacos que no producen dependencia, solvatos o hidratos, o derivados fisiológicamente funcionales del mismo, y preferentemente se analizan *in vitro* e *in vivo*, para determinar la actividad terapéutica o profiláctica deseada, antes de su uso en seres humanos. Los presentes compuestos, o las sales, profármacos o fármacos que no ocasionan dependencia, sales de profármacos o de fármacos que no producen dependencia, solvatos o hidratos, o derivados fisiológicamente funcionales del mismo, también puede demostrarse que son
45 eficaces y seguros usando sistemas modelo animales.

50 Preferentemente, una dosis terapéuticamente eficaz de los presentes compuestos, o las sales, profármacos o fármacos que no ocasionan dependencia, sales de profármacos o de fármacos que no producen dependencia, solvatos o hidratos, o derivados fisiológicamente funcionales del mismo, proporcionarán un beneficio terapéutico sin causar toxicidad sustancial. La toxicidad de los presentes compuestos, o las sales, profármacos o fármacos que no ocasionan dependencia, sales de profármacos o de fármacos que no producen dependencia, solvatos o hidratos, o derivados fisiológicamente funcionales del mismo, puede determinarse usando procedimientos farmacéuticos convencionales y pueden determinarse fácilmente por el experto en la materia. La relación de dosis entre efectos tóxicos y terapéuticos es el índice terapéutico. Los presentes compuestos, o las sales, profármacos o fármacos que
55 no ocasionan dependencia, sales de profármacos o de fármacos que no producen dependencia, solvatos o hidratos, o derivados fisiológicamente funcionales del mismo, muestran por lo general índices terapéuticos especialmente elevados durante el tratamiento de enfermedades y trastornos. La dosificación de los presentes compuestos, o las sales, profármacos o fármacos que no ocasionan dependencia, sales de profármacos o de fármacos que no producen dependencia, solvatos o hidratos, o derivados fisiológicamente funcionales del mismo, estará preferentemente comprendida en un intervalo de concentraciones en circulación que incluyen una dosis eficaz con poca o ninguna toxicidad.
60

6.9 Tratamiento combinado

65 Como se describe en el presente documento, los presentes compuestos, o las sales, profármacos o fármacos que no ocasionan dependencia, sales de profármacos o de fármacos que no producen dependencia, solvatos o hidratos,

o derivados fisiológicamente funcionales del mismo, se pueden utilizar en un tratamiento de combinación con al menos un principio activo terapéutico adicional. Los presentes compuestos, o las sales, profármacos o fármacos que no ocasionan dependencia, sales de profármacos o de fármacos que no producen dependencia, solvatos o hidratos, o derivados fisiológicamente funcionales del mismo, y el al menos un principio activo o terapéutico adicional puede actuar de forma aditiva o, más preferentemente, sinérgica. En algunas realizaciones, los presentes compuestos, o las sales, profármacos o fármacos que no ocasionan dependencia, sales de profármacos o de fármacos que no producen dependencia, solvatos o hidratos, o derivados fisiológicamente funcionales del mismo se administrarse simultánea, secuencial, o por separado a la administración de otro agente terapéutico. Los principios activos ilustrativos incluyen, pero no se limitan a, aceglatona, aclarrubicina, altretamina, aminoglutetimida; ácido 5-aminoglevulínico, amsacrina, anastrozol, clorhidrato de ancitabina, anticuerpo 17-1A, inmunoglobulinas dirigidas contra linfocitos, antineoplaston A10, asparaginasa, pegaspargasa, azacitidina, azatioprina, batimastat, derivado de benzoporfirina, bicalutamida, clorhidrato de bisantreno, sulfato de bleomicina, brequinar de sodio, broxuridina, busulfán, campatih, caracemida, carbetimer, carboplatino, carbocuaona, carmofur, carmustina, clorambucilo, clorozotocina, cromomicina, cisplatino, cladribina, corynebacterium parvum, ciclofosfamida, ciclosporina, citarabina, dacarbazina, dactinomicina, clorhidrato de daunorrubicina, decitabina, diazicuona, diclorodietilsulfuro, didemnin b., docetaxel, doxifluridina, diclorhidrato de doxorrubicina, droloxifeno, equinomicina, edatrexato, eliptinium, elmustina, enloplatino, encitabina, clorhidrato de epirubicina, estramustina fosfato de sodio, etanidazol, etoglúcido, etopósido, clorhidrato de fadrozol, fazarabina, fenretinida, floxuridina, fosfato de fludarabina, fluorouracilo, flutamida, formestano, fotemustina, nitrato de galio, gencitabina, gusperimus, homoharringtonina, hidroxurea, clorhidrato de idarrubicina, ifosfamida, ilmofosina, tosilato de improsulfan, inolimomab, interleucina-2; irinotecán, jm-216, letrozol, gamolenato de litio, lobaplatino, lomustina, lonidamina, mafosfamida, melfalano), menogaril, mercaptopurina, metotrexato, metotrexato de sodio, miboplatino, miltefosina, misonidazol, mitobronitol, diclorhidrato de mitoguazona, mitolactol, mitomicina, mitotano, clorhidrato de mitozanetrone, mizoribina, mopidamol, multilaichilpéptido, muromonab-cd3, clorhidrato de mustina, ácido micofenólico, mofetilo de micofenolato, nedaplatino, nilutamida, clorhidrato de nimustina, oxaliplatino, paclitaxel, pcnu, penostatina, sulfato de peplomicina, pipobromano, pirarrubicina, isetonato de piritrexim, clorhidrato de piroxantrona, plicamicina, porfímero sódico, prednimustina, clorhidrato de procarbazona, raltitrexed, ranimustina, razoxano, rogletimida, roquinimex, secriplatino, semustina, sirolimus, sizofirán, sobuzoxano, bromebrato de sodio, ácido esparfósico, esparfosato de sodio, esreptozocina, sulofenur, tacrolimus, tamoxifeno, tegafur, clorhidrato de teloxantrona, temozolomida, tenipósido, testolactona, mesotetrafenilporfina-sulfonato tetrasódico, tioguanina, tiinosina, tiotepa, topotecán, toremifeno, treosulfán, trimetrexato, trofosfamida, factor de necrosis tumoral, ubenimex, uramustina, sulfato de vinblastina, sulfato de vincristina, sulfato de vindesina, tartrato de vinorelbina, vorozol, zinostatina, zolimomab aritox, y clorhidrato de zorubicina, y similares, tanto individualmente como en cualquier combinación, un inhibidor de la proteína quinasa A (PKA), un inhibidor de la señalización de AMPc, un fármaco antiinflamatorio no esteroideo, un inhibidor de la síntesis de prostaglandinas, un anestésico local, un anticonvulsivo, un antidepresivo, un agonista del receptor opiáceos, un neuroléptico, un agonista del receptor GABA_A (por ejemplo, alprazolam, clordiazepóxido, clorhidrato de clordiazepóxido, clormezanona, clobazam, clonazepam, clorazepato de dipotasio, diazepam, droperidol, estazolam, citrato de fentanilo, clorhidrato de flurazepam, halazepam, lorazepam, clorhidrato de midazolam, oxazepam, prazepam, quazepam, temazepam, triazolam, amobarbital, amobarbital de sodio, aprobarbital, butabarbital de sodio, hexobarbital de sodio, mefobarbital, metarbital, metohexital de sodio, pentobarbital, pentobarbital de sodio, fenobarbital, fenobarbital de sodio, secobarbital, secobarbital de sodio, talbutal, tiamilal de sodio, tiopental de sodio, ganaxalona, alfaxalona e isoflurano), una benzodiazepina, un barbitúrico, un neuroesteroide y un anestésico por inhalación, un anestésico, un fármaco contra el cáncer, y otro analgésico.

La descripción detallada anterior se ha proporcionado únicamente para una comprensión clara y no se deben entender las limitaciones innecesarias de la misma, ya que las modificaciones resultarán evidentes para aquellos expertos en la materia. No se admite que ninguna de las informaciones proporcionadas en el presente documento sea anterior al estado de la técnica o pertinente a las invenciones reivindicadas actualmente, ni que ninguna publicación a la que se haga referencia explícita o implícitamente sea anterior al estado de la técnica.

En el presente documento, se describen las realizaciones de la presente invención, incluyendo el mejor modo conocido por los inventores para llevar a cabo la invención. Las variaciones de aquellas realizaciones preferidas pueden resultar evidentes para aquellos expertos habituales en la materia tras la lectura de la descripción anterior. Los inventores esperan que los expertos empleen tales variaciones según sea adecuado y los inventores pretenden que la invención se ponga en práctica de otro modo que no sea el descrito de manera específica en el presente documento. Además, cualquier combinación de los elementos descritos anteriormente en todas las variaciones posibles de los mismos se incluye en la invención, a menos que se indique lo contrario en el presente documento o que el contexto contradiga claramente lo contrario.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto para su uso en un método de tratamiento, en donde el tratamiento es para una enfermedad, un trastorno, un síntoma o una afección seleccionados entre dolor agudo, dolor crónico, dolor inflamatorio, dolor neuropático, neuropatía diabética, polineuropatía alcohólica, cáncer o dolor inducido por cáncer o quimioterapia, un trastorno de dolor generalizado, dolor tónico, dolor persistente, dolor posoperatorio, dolor inducido por un agente químico, dolor inducido por fármaco, migraña, ansiedad, espasmos musculoesqueléticos, crisis convulsivas, epilepsia, dependencia del alcohol y enfermedades asociadas a alcoholismo, insomnio, dolor asociado a hiperalgesia inducida por alcohol, diabetes de tipo 1 y tipo 2, complicaciones diabéticas, esteatosis hepática o cirrosis hepática, trastorno bipolar, manía, trastorno del sueño, quemazón, trastorno por estrés postraumático, trastorno cardíaco, inflamación y trastornos inmunomediados (incluyendo infección microbiana y trasplante de órganos), cáncer (incluyendo cáncer de mama, de cabeza y cuello, de próstata y de pulmón), uso inapropiado de una sustancia, dependencia de sustancias, abuso del alcohol, abuso de sustancias, abuso de fármacos o efectos estimulantes, sedantes, hipnóticos o atáxicos relacionados con fármacos y una combinación de los mismos, en donde el compuesto se selecciona entre el grupo que consiste en:

ID	Nombre IUPAC
901	<i>N</i> -[3-(azepan-1-il)propil]-1-[[2-(4-clorofenil)-5-metil-1,3-oxazol-4-il]metil]piperidin-4-carboxamida;
943	<i>N</i> -[3-(azepan-1-il)propil]-1-{{5-metil-2-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-oxazol-4-il}metil}piperidin-4-carboxamida;
945	<i>N</i> -[3-(azepan-1-il)propil]-1-[[5-metil-2-(piridin-4-il)-1,3-oxazol-4-il]metil]piperidin-4-carboxamida;
947	<i>N</i> -[3-(azepan-1-il)propil]-1-[[2-(2,4-difluorofenil)-5-metil-1,3-oxazol-4-il]metil]piperidin-4-carboxamida;
949	<i>N</i> -[3-(azepan-1-il)propil]-1-[[2-(1,3-benzodioxol-5-il)-5-metil-1,3-oxazol-4-il]metil]piperidin-4-carboxamida;
951	<i>N</i> -[3-(azepan-1-il)propil]-1-[[2-(2,4-dimetoxifenil)-5-metil-1,3-oxazol-4-il]metil]piperidin-4-carboxamida;
953	<i>N</i> -[3-(azepan-1-il)propil]-1-[[2-(4-bencilfenil)-5-metil-1,3-oxazol-4-il]metil]piperidin-4-carboxamida;
955	<i>N</i> -[3-(azepan-1-il)propil]-1-{{2-[4-(dimetilcarbamoil)fenil]-5-metil-1,3-oxazol-4-il}metil}piperidin-4-carboxamida;
957	<i>N</i> -[3-(azepan-1-il)propil]-1-{{5-metil-2-[4-(piperidin-1-il)fenil]-1,3-oxazol-4-il}metil}piperidin-4-carboxamida;
	y
959	<i>N</i> -[3-(azepan-1-il)propil]-1-[[5-metil-2-(naftalen-1-il)-1,3-oxazol-4-il]metil]piperidin-4-carboxamida;

o una sal o un solvato del mismo.

20 2. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto es el compuesto 901 o una sal o un solvato del mismo.

25 3. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en donde el método es para el tratamiento de cáncer o de dolor inducido por cáncer.

30 4. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en donde el método es para el tratamiento de uso inapropiado de una sustancia, dependencia de sustancias, abuso del alcohol, abuso de sustancias, abuso de fármacos o efectos estimulantes, sedantes, hipnóticos o atáxicos relacionados con fármacos o una combinación de los mismos.

35 5. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en donde el método es para el tratamiento de un sujeto que es un fumador, un usuario de fármacos, un usuario de sustancias mal utilizadas o un usuario de alcohol.

40 6. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, comprendiendo el método administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto junto con al menos un principio activo adicional seleccionado entre el grupo que consiste en un inhibidor de la proteína quinasa A (PKA), un inhibidor de la señalización de AMPc, un fármaco antiinflamatorio no esteroideo, un inhibidor de la síntesis de prostaglandinas, un anestésico local, un anticonvulsivo, un antidepresivo, un agonista del receptor de opiáceos, un neuroléptico, un agonista del receptor GABA_A, un agente analgésico que actúa mediante un mecanismo diferente de un antagonista PKCε, una benzodiazepina, un barbitúrico, un neuroesteroide y un anestésico por inhalación, un anestésico, un fármaco contra el cáncer, un modulador del receptor mGluR5 y una combinación de los mismos.

45 7. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto seleccionado entre el grupo que consiste en:

ID	Nombre IUPAC
901	<i>N</i> -[3-(azepan-1-il)propil]-1-[[2-(4-clorofenil)-5-metil-1,3-oxazol-4-il]metil]piperidin-4-carboxamida;
943	<i>N</i> -[3-(azepan-1-il)propil]-1-{{5-metil-2-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-oxazol-4-il}metil}piperidin-4-carboxamida;
945	<i>N</i> -[3-(azepan-1-il)propil]-1-[[5-metil-2-(piridin-4-il)-1,3-oxazol-4-il]metil]piperidin-4-carboxamida;
947	<i>N</i> -[3-(azepan-1-il)propil]-1-[[2-(2,4-difluorofenil)-5-metil-1,3-oxazol-4-il]metil]piperidin-4-carboxamida;
949	<i>N</i> -[3-(azepan-1-il)propil]-1-[[2-(1,3-benzodioxol-5-il)-5-metil-1,3-oxazol-4-il]metil]piperidin-4-carboxamida;
951	<i>N</i> -[3-(azepan-1-il)propil]-1-[[2-(2,4-dimetoxifenil)-5-metil-1,3-oxazol-4-il]metil]piperidin-4-carboxamida;

(continuación)

ID	Nombre IUPAC
953	<i>N</i> -[3-(azepan-1-il)propil]-1-[[2-(4-bencilfenil)-5-metil-1,3-oxazol-4-il]metil]piperidin-4-carboxamida;
955	<i>N</i> -[3-(azepan-1-il)propil]-1-[[2-[4-(dimetilcarbamoil)fenil]-5-metil-1,3-oxazol-4-il]metil]piperidin-4-carboxamida;
957	<i>N</i> -[3-(azepan-1-il)propil]-1-[[5-metil-2-[4-(piperidin-1-il)fenil]-1,3-oxazol-4-il]metil]piperidin-4-carboxamida;
959	<i>N</i> -[3-(azepan-1-il)propil]-1-[[5-metil-2-(naftalen-1-il)-1,3-oxazol-4-il]metil]piperidin-4-carboxamida;

o una sal o un solvato del mismo.

5 8. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 7, en donde el compuesto es 901 o una sal o un solvato del mismo.

9. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 7 o la reivindicación 8 formulada para administración intradérmica, intramuscular, intraperitoneal, intravenosa, subcutánea, intranasal, epidural, oral, sublingual, intranasal, intracerebral, intravaginal, transdérmica, rectal, por inhalación o tópica.

10. La composición farmacéutica de la reivindicación 9, en donde el compuesto:

- 15 (i) inhibe PKC ϵ de forma no competitiva con el ATP; o
(ii) inhibe PKC ϵ de forma reversible con una CI_{50} de menos de 1 μ M.

11. Un compuesto, o una sal o un solvato del mismo o una composición farmacéutica para su uso en un método de tratamiento, en donde el compuesto se selecciona entre el grupo que consiste en:

ID	Nombre IUPAC
901	<i>N</i> -[3-(azepan-1-il)propil]-1-[[2-(4-clorofenil)-5-metil-1,3-oxazol-4-il]metil]piperidin-4-carboxamida;
943	<i>N</i> -[3-(azepan-1-il)propil]-1-[[5-metil-2-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-oxazol-4-il]metil]piperidin-4-carboxamida;
945	<i>N</i> -[3-(azepan-1-il)propil]-1-[[5-metil-2-(piridin-4-il)-1,3-oxazol-4-il]metil]piperidin-4-carboxamida;
947	<i>N</i> -[3-(azepan-1-il)propil]-1-[[2-(2,4-difluorofenil)-5-metil-1,3-oxazol-4-il]metil]piperidin-4-carboxamida;
949	<i>N</i> -[3-(azepan-1-il)propil]-1-[[2-(1,3-benzodioxol-5-il)-5-metil-1,3-oxazol-4-il]metil]piperidin-4-carboxamida;
951	<i>N</i> -[3-(azepan-1-il)propil]-1-[[2-(2,4-dimetoxifenil)-5-metil-1,3-oxazol-4-il]metil]piperidin-4-carboxamida;
953	<i>N</i> -[3-(azepan-1-il)propil]-1-[[2-(4-bencilfenil)-5-metil-1,3-oxazol-4-il]metil]piperidin-4-carboxamida;
955	<i>N</i> -[3-(azepan-1-il)propil]-1-[[2-[4-(dimetilcarbamoil)fenil]-5-metil-1,3-oxazol-4-il]metil]piperidin-4-carboxamida;
957	<i>N</i> -[3-(azepan-1-il)propil]-1-[[5-metil-2-[4-(piperidin-1-il)fenil]-1,3-oxazol-4-il]metil]piperidin-4-carboxamida;
959	<i>N</i> -[3-(azepan-1-il)propil]-1-[[5-metil-2-(naftalen-1-il)-1,3-oxazol-4-il]metil]piperidin-4-carboxamida; y

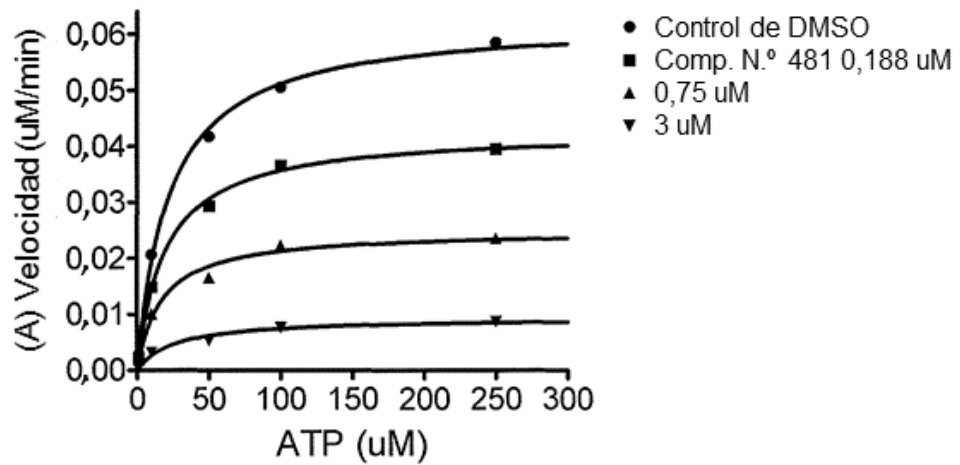
la composición farmacéutica es una composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 8 a 10.

12. El compuesto o la composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 11, en donde el compuesto es 901 o una sal o un solvato del mismo y la composición es una composición de acuerdo con la reivindicación 8.

13. Un compuesto seleccionado entre el grupo que consiste en:

ID	Nombre IUPAC
943	<i>N</i> -[3-(azepan-1-il)propil]-1-[[5-metil-2-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-oxazol-4-il]metil]piperidin-4-carboxamida;
945	<i>N</i> -[3-(azepan-1-il)propil]-1-[[5-metil-2-(piridin-4-il)-1,3-oxazol-4-il]metil]piperidin-4-carboxamida;
947	<i>N</i> -[3-(azepan-1-il)propil]-1-[[2-(2,4-difluorofenil)-5-metil-1,3-oxazol-4-il]metil]piperidin-4-carboxamida;
949	<i>N</i> -[3-(azepan-1-il)propil]-1-[[2-(1,3-benzodioxol-5-il)-5-metil-1,3-oxazol-4-il]metil]piperidin-4-carboxamida;
951	<i>N</i> -[3-(azepan-1-il)propil]-1-[[2-(2,4-dimetoxifenil)-5-metil-1,3-oxazol-4-il]metil]piperidin-4-carboxamida;
953	<i>N</i> -[3-(azepan-1-il)propil]-1-[[2-(4-bencilfenil)-5-metil-1,3-oxazol-4-il]metil]piperidin-4-carboxamida;
955	<i>N</i> -[3-(azepan-1-il)propil]-1-[[2-[4-(dimetilcarbamoil)fenil]-5-metil-1,3-oxazol-4-il]metil]piperidin-4-carboxamida;
957	<i>N</i> -[3-(azepan-1-il)propil]-1-[[5-metil-2-[4-(piperidin-1-il)fenil]-1,3-oxazol-4-il]metil]piperidin-4-carboxamida;
959	<i>N</i> -[3-(azepan-1-il)propil]-1-[[5-metil-2-(naftalen-1-il)-1,3-oxazol-4-il]metil]piperidin-4-carboxamida.

(A) Gráfico de Michaelis-Menten para PKC ϵ /Comp. N.º 481



(B) Gráfico de Lineweaver-Burk para el Comp. N.º 481

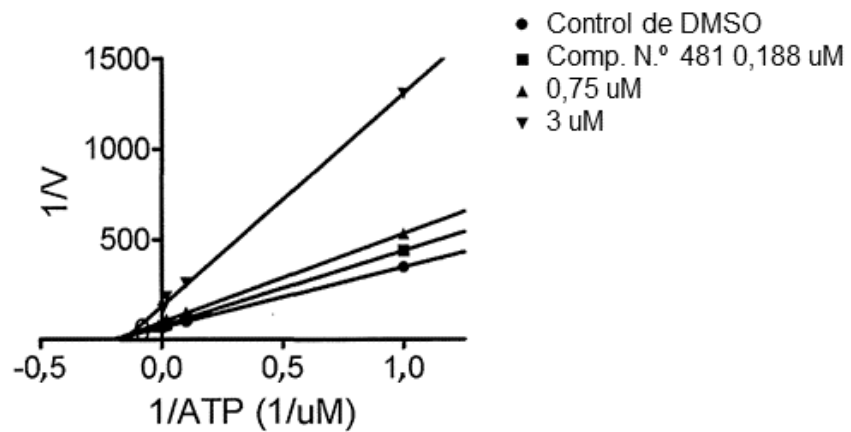


Figura 1

Ingesta de alcohol reducida en el modelo DID en ratones C57BL/6J

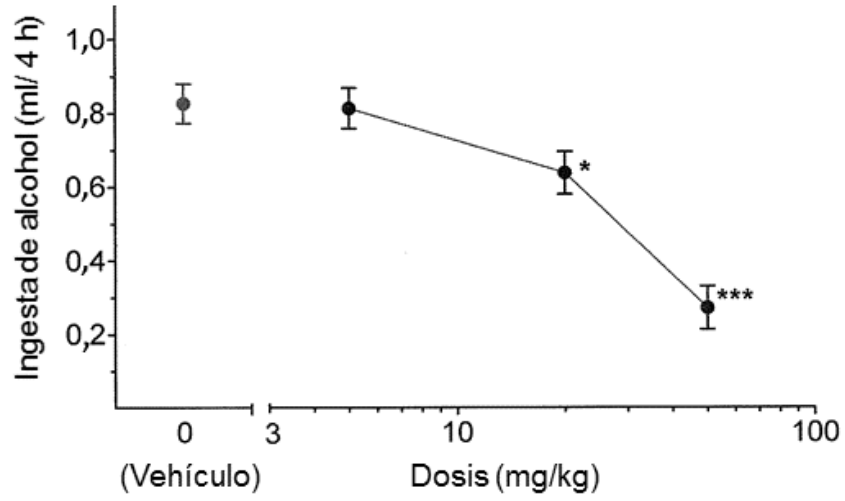


Figura 2