

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 894 841**

51 Int. Cl.:

A61K 31/19 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

C07C 59/84 (2006.01)

C07C 59/88 (2006.01)

C07C 255/23 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.08.2017** **E 17187321 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.09.2021** **EP 3287436**

54 Título: **Compuestos y composiciones para su uso en el tratamiento de enfermedades mediadas por BCAT1**

30 Prioridad:

22.08.2016 US 201615243428

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

16.02.2022

73 Titular/es:

**ERGON PHARMACEUTICALS LLC (100.0%)
PO Box 1001
Silver Spring, MD 20910, US**

72 Inventor/es:

PAPATHANASSIU, ADONIA E.

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 894 841 T3

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

DESCRIPCIÓN

Compuestos y composiciones para su uso en el tratamiento de enfermedades mediadas por BCAT1

5 Campo de la invención

La invención se refiere a compuestos que son inhibidores de la aminotransferasa de aminoácidos de cadena ramificada 1 (BCAT1) y a dichos compuestos para su uso en terapia, a composiciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos y a formulaciones que comprenden dichos compuestos para su uso en el tratamiento de enfermedades mediadas por BCAT1.

Antecedentes de la Invención

BCAT es la enzima responsable de catalizar la primera etapa en el metabolismo de aminoácidos de cadena ramificada (BCAA) como leucina, isoleucina y valina. La etapa implica la transaminación reversible de BCAA a los correspondientes α -cetoácidos de cadena ramificada (BCKA). BCAT existe en dos formas: una forma citosólica (BCAT1) y una forma mitocondrial (BCAT2). Las dos isoenzimas exhiben una distribución distinta y no superpuesta. Si bien la BCAT2 se considera ubicua, la BCAT1 tiene una expresión limitada y se cree que se encuentra solo en tejidos embrionarios, en el cerebro, ovario y placenta de adultos y bajo ciertas condiciones patológicas como el carcinoma hepatocelular (Zheng, YH y otros. BCAT1, A Key Prognostic Predictor of Hepatocellular Carcinoma, Promotes Cell Proliferation and Induces Chemoresistance to Cisplatin, *Liver Int.* 2016 doi: 10.1111/liv.13178), el cáncer de pulmón (Díaz-Lagares, A. y otros. A Novel Epigenetic Signature for Early Diagnosis in Lung Cancer, *Clin Cancer Res* 2016, 22(13):3361-71), el carcinoma nasofaríngeo (Zhou, W. y otros. Over-expression of BCAT1, a c-Myc Target Gene, Induces Cell Proliferation, Migration and Invasion in Nasopharyngeal Carcinoma, *Mol Cancer* 2013, 12:53), el cáncer de ovarios (Wang, ZQ y otros. BCAT1 Expression Associates with Ovarian Cancer Progression: Possible Implications in Altered Disease Metabolism, *Oncotarget* 2015, 6(31):31522-43), el cáncer de mama (Oktyabri, D. y otros. DOT1L Histone Methyltransferase regulates the expression of BCAT1 and is involved in sphere formation and cell migration of breast cancer cell lines, *Biochimie* 2016, 123:20-31), el cáncer de colon (Pedersen, SK y otros. Evaluation of an Assay for Methylated BCAT1 and IKZF1 in Plasma for Detection of Colorectal Neoplasia, *BMC Cancer* 2015, 15:654) y el cáncer urotelial (Chang, IW y otros. BCAT1 Overexpression is an Indicator of Poor Prognosis in Patients with Urothelial Carcinomas of the Upper Urinary Tract and Urinary Bladder, *Histopathology* 2016, 68(4):520-32). Además del cáncer, las enfermedades neurodegenerativas como la enfermedad de Alzheimer expresan niveles elevados de BCAT1 (Hull, J. y otros. Regional Increase in the Expression of the BCAT proteins in Alzheimer' Disease Brain: Implications in Glutamate Toxicity, *J. Alzheimers Dis.* 2015, 45(3):891-905).

La inflamación es la respuesta fisiológica a una lesión y el proceso por el cual el cuerpo se protege contra la infección con organismos extraños como bacterias y virus. La inflamación excesiva está asociada con la patogenia y puede provocar discapacidad y muerte, como en el caso de enfermedades autoinmunitarias y sepsis. La desregulación de la BCAT1 se relaciona con algunos trastornos inflamatorios (Papathanassiou, A, Inhibition of branched chain amino acid aminotransferase 1 suppresses the severity of collagen-induced arthritis, *Journal of Immunology* 2015, 194(1 Supplement) 139-7). Las enfermedades autoinmunitarias son afecciones que surgen de la respuesta inmunitaria del cuerpo contra sus propias sustancias, células y tejidos; se caracterizan por una elevación crónica de citocinas proinflamatorias como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), interleucina-1 β (IL-1 β), interleucina-6 (IL-6), interleucina-10 (IL-10) e interferón-alfa (IFN- α), que también pueden desempeñar un papel en la patogenia de la autoinmunidad (Postal M, Appenzeller S, The role of tumor necrosis factor-alpha (TNF- α) in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus, *Cytokine* (2011) 56:537-543). Por otro lado, la liberación incontrolable de las mismas citocinas como resultado de una infección puede activar los sistemas inmunológico y de coagulación del cuerpo y desencadenar disfunción orgánica y shock séptico.

La tolerancia inmunológica se describe como la falta de una respuesta inmunológica hacia un antígeno. Si el antígeno es natural, esta tolerancia se denomina auto tolerancia. La auto-tolerancia se pierde en el caso de enfermedades autoinmunitarias. Otros tipos de tolerancia incluyen la tolerancia al aloinjerto y la tolerancia feto-materna. La tolerancia al aloinjerto se describe como la ausencia de una respuesta inmunológica dañina a un tejido trasplantado en ausencia de inmunosupresión.

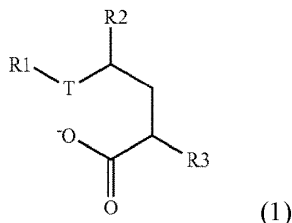
El colágeno, especialmente el colágeno de tipo I, es la proteína más abundante en el cuerpo humano y se encuentra en todos los tejidos conectivos. Su abundancia se atribuye a su lento recambio más que a su alta velocidad de síntesis, que es más lenta que la de otras proteínas abundantes (Wang H and Stefanovic B, Role of LARP6 and nonmuscle myosin in partitioning of collagen mRNAs to the ER membrane, *PLoS ONE* (2014) 9(10): e108870, 1:14). Sin embargo, en determinadas condiciones patológicas, como la fibrosis reparadora o reactiva, la velocidad de síntesis de colágeno aumenta varias veces. En esas condiciones, la regulación positiva del colágeno suele estar mediada por TGF- β 1, una citocina importante liberada por células inflamatorias, fibroblastos y células epiteliales en respuesta a diversos estímulos agudos y crónicos como infecciones, toxinas y diversos tipos de lesiones. La deposición incontrolada de colágeno por los miofibroblastos y otras células en un órgano o tejido no es deseable ya que da lugar a fibrosis y puede resultar en la destrucción de la arquitectura del órgano o tejido subyacente. Subsecuentemente, los trastornos fibroproliferativos son una de las principales causas de morbilidad y mortalidad.

La patente WO2012/173987 describe inhibidores de la BCAT para el tratamiento de cáncer, artritis reumatoide y enfermedad ósea. La patente WO2010/127452 describe antagonistas del receptor 5-oxo-ETE que pueden usarse para tratar enfermedades caracterizadas por eosinofilia tisular tales como afecciones inflamatorias que incluyen enfermedades respiratorias. Sin embargo, estos documentos no describen los inhibidores de BCAT1 de la invención.

Resumen de la invención

En una primera modalidad, la presente invención proporciona inhibidores de BCAT1.

En particular, la invención proporciona un compuesto de Fórmula (1):

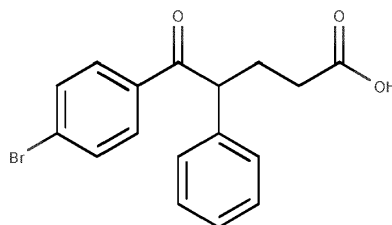


o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto, en donde:

a) T es -C(=O)-;

R1 y R2 son cada uno independientemente un grupo arilo, sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en -alquilo C₁-C₆, halo, CN, -COOH, -OH, -alcoxi C₁-C₆, -NH₂, -(alquilo C₁-C₆)NH₂, -(alquilo C₁-C₆)NH(alquilo C₁-C₆), -(alquilo C₁-C₆)N(alquilo C₁-C₆)₂, -NH(alquilo C₁-C₆), -N(alquilo C₁-C₆)₂, -CONH₂, -NH(CO)(alquilo C₁-C₆) y -N(alquilo C₁-C₆)CO(alquilo C₁-C₆); y R3 es hidrógeno; o

b) T es -C(=O)-; R1 es un grupo 4-bromofenilo, R2 es un grupo fenilo y R3 es hidrógeno, que tiene la estructura



(Compuesto 29).

En una segunda modalidad, la presente invención proporciona una formulación que comprende uno o más de los compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de la invención para su uso en el tratamiento de un trastorno o enfermedad mediado por BCAT1 (o asociado a BCAT1) en un sujeto (por ejemplo, un mamífero como el ser humano), en donde dicho trastorno o enfermedad mediado por BCAT1 o asociado a BCAT1 se selecciona entre cáncer, enfermedad autoinmunitaria, enfermedad neurodegenerativa, rechazo de aloinjertos y enfermedad fibrótica. Para lograr este tratamiento, a un sujeto que lo necesite se le administra una cantidad terapéuticamente efectiva de uno o más compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de la invención. Esto sirve para tratar el trastorno o enfermedad mediado por BCAT1 o asociado a BCAT1 en el sujeto.

En un aspecto preferido, el uso se practica mediante el uso del compuesto 29. En ciertos aspectos, la enfermedad se caracteriza por la deposición de colágeno, incluida la deposición excesiva de colágeno. En ciertos aspectos, la enfermedad por depósito de colágeno está asociada con fibrosis, tales como, entre otras, fibrosis del pulmón, fibrosis del hígado, fibrosis del riñón, fibrosis del ojo, fibrosis de la médula ósea, fibrosis del bazo, fibrosis del intestino, fibrosis de las articulaciones, fibrosis laríngea, fibrosis de las cuerdas vocales, fibrosis vascular relacionada con la reestenosis y fibrosis postrasplante (y opcionalmente esclerosis sistémica).

Breve descripción de las tablas

La TABLA 1 muestra la inhibición de la actividad enzimática de BCAT1 por varios compuestos de la Fórmula (1).

La TABLA 2 muestra la inhibición de la producción de colágeno I a partir de fibroblastos humanos estimulados por TGF-β₁ después del tratamiento con varios compuestos de la Fórmula (1).

Breve descripción de las figuras

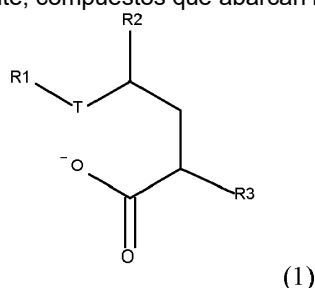
La Figura 1A muestra una regulación positiva de la expresión de BCAT1 en fibroblastos humanos después de la estimulación de las células con TGF- β_1 según se determinó por inmunotransferencia occidental.

La Figura 1B muestra los niveles de expresión de BCAT1 normalizados en fibroblastos humanos no estimulados y estimulados por TGF- β_1 según se determinó a partir de 4 experimentos diferentes mediante el uso de inmunotransferencia de tipo Western.

Descripción detallada de la invención

La presente invención comprende inhibidores de BCAT1 como se describe anteriormente. Estos compuestos son adecuados para el tratamiento de un ser humano o animal que padece un trastorno o enfermedad mediada por BCAT1 (asociada a BCAT1) que incluye cáncer, enfermedad autoinmunitaria, sepsis, enfermedad neurodegenerativa y enfermedad fibrótica.

También se describe en la presente descripción una familia de compuestos que incluye, pero no se limita a, los compuestos de la invención, específicamente, compuestos que abarcan la Fórmula (1):

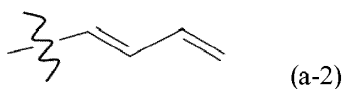
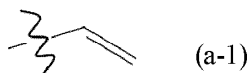


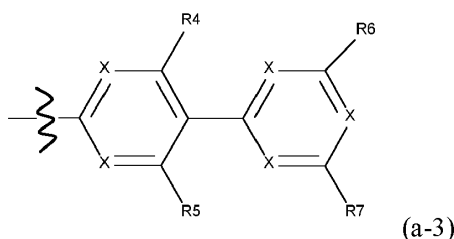
o un N-óxido de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto o un N-óxido, en donde:

T se selecciona del grupo que consiste en -C(=O)- o -C(=NH)-,

R1 y R2 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₄, arilo, heteroarilo, aril(alquilo C₁-C₆), -CN, amino, alquilamino (C₁-C₆), dialquil(C₁-C₆)amino, haloalquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆), haloalcoxi (C₁-C₆), heteroaril(alquilo C₁-C₆), heterocíclico (C₄-C₁₅), heterocíclico (C₄-C₁₅)(alquilo C₁-C₆), cicloalcoxi C₃-C₇, ariloxi C₆-C₁₀- y los restos (a-1), (a-2) y (a-3), en donde dicho alquilo, arilo, cicloalquilo, heterocíclico, heteroarilo, alcoxi, cicloalcoxi, haloalquilo o haloalcoxi está además opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en -alquilo C₁-C₆, halo, CN, CF₃, -COOH, -OH, -alcoxi C₁-C₆, -NH₂, -(alquilo C₁-C₆)NH₂, -(alquilo C₁-C₆)NH(alquilo C₁-C₆), -(alquilo C₁-C₆)N(alquilo C₁-C₆)₂, -NH(alquilo C₁-C₆), -N(alquilo C₁-C₆)₂, -CONH₂, -NH(CO)(alquilo C₁-C₆), -N(alquilo C₁-C₆)CO(alquilo C₁-C₆), -SO₂-(alquilo C₁-C₆) y -(SO)NH₂,

R3 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, deuterio, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₄, arilo, heteroarilo, aril(alquilo C₁-C₆), -CN, amino, alquilamino (C₁-C₆), dialquil(C₁-C₆)amino, haloalquil(C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆), haloalcoxi (C₁-C₆), heteroaril(alquilo C₁-C₆), heterocíclico (C₄-C₁₅), heterocíclico (C₄-C₁₅)(alquilo C₁-C₆), cicloalcoxi C₃-C₇, ariloxi C₆-C₁₀- y los restos (a-1), (a-2) y (a-3), en donde dicho alquilo, arilo, cicloalquilo, heterocíclico, heteroarilo, alcoxi, cicloalcoxi, haloalquilo o haloalcoxi está además opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C₁-C₆, halo, CN, CF₃, -COOH, -OH, alcoxi C₁-C₆, -NH₂, -(alquilo C₁-C₆)NH₂, -(alquilo C₁-C₆)NH(alquilo C₁-C₆), -(alquilo C₁-C₆)N(alquilo C₁-C₆)₂, -NH(alquilo C₁-C₆), -N(alquilo C₁-C₆)₂, -CONH₂, -NH(CO)(alquilo C₁-C₆), -N(alquilo C₁-C₆)CO(alquilo C₁-C₆), -SO₂-(alquilo C₁-C₆) y -(SO)NH₂,





X es N o CR8 (es decir, C-R8), y

R4, R5, R6, R7 y R8 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, deuterio, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₄, arilo, heteroarilo, aril(alquilo C₁-C₆), -CN, amino, alquilamino (C₁-C₆), dialquil(C₁-C₆)amino, haloalquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆), haloalcoxi (C₁-C₆), heteroaril(alquilo C₁-C₆), heterocíclico (C₄-C₁₅), heterocíclico (C₄-C₁₅)(alquilo C₁-C₆), cicloalcoxi C₃-C₇, ariloxi C₆-C₁₀, en donde dicho alquilo, arilo, cicloalquilo, heterocíclico, heteroarilo, alcoxi, cicloalcoxi, haloalquilo o haloalcoxi está además opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C₁-C₆, halo, CN, CF₃, -COOH, -OH, alcoxi C₁-C₆, -NH₂, -(alquilo C₁-C₆) NH₂, -(alquilo C₁-C₆)NH(alquilo C₁-C₆), -(alquilo C₁-C₆)N(alquilo C₁-C₆)₂, -NH(alquilo C₁-C₆), -N(alquilo C₁-C₆)₂, -CONH₂, -NH(CO)(alquilo C₁-C₆), -N(alquilo C₁-C₆)CO(alquilo C₁-C₆), -SO₂(alquilo C₁-C₆), y -(SO)NH₂.

En un ejemplo, cuando R1 y R2 son CH₃ y T es un grupo carbonilo, R3 no es H. En otro ejemplo, cuando R2 es CH₃ y T es un grupo carbonilo, R3 no es H.

En otro ejemplo, T es un grupo carbonilo, donde R1 es CF₃, alquilo C₂-C₆ o cicloalquilo C₁-C₆, R2 se selecciona de un grupo que consiste en un grupo arilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo (C₁-C₆), halo, -CF₃, -CN, -COOH, -OH, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, -NH₂, -(alquilo C₁-C₆)NH₂, -(alquilo C₁-C₆)NH(alquilo C₁-C₆), -(alquilo C₁-C₆)N(alquilo C₁-C₆)₂, -NH(alquilo C₁-C₆), -N(alquilo C₁-C₆)₂, -CONH₂, -NH(CO)(alquilo C₁-C₆), -N(alquilo C₁-C₆)CO(alquilo C₁-C₆), -SO₂(alquilo C₁-C₆) y -(SO)NH₂ y R3 es hidrógeno.

En un ejemplo alternativo, T es un grupo carbonilo, donde R1 es un grupo arilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C₁-C₆, halo, -CF₃, -CN, -COOH, -OH, alcoxi C₁-C₆, C₁-C₆, haloalcoxi, -NH₂, (alquilo C₁-C₆) NH₂, (alquilo C₁-C₆)NH(alquilo C₁-C₆), -(alquilo C₁-C₆)N(alquilo C₁-C₆)₂, -NH(alquilo C₁-C₆), -N(alquilo C₁-C₆)₂, -CONH₂, -NH(CO)(alquilo C₁-C₆), -N(alquilo C₁-C₆)CO(alquilo C₁-C₆), -SO₂(alquilo C₁-C₆) y -(SO)NH₂, R2 es alquilo C₂-C₆, haloalquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₁-C₆ y R3 es hidrógeno.

En otro ejemplo más, T es un grupo carbonilo, R1 y R2 son alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₁-C₆ y R3 es un grupo arilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C₁-C₆, halo, CN, -COOH, -OH, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, -NH₂, -(alquilo C₁-C₆)NH₂, -(alquilo C₁-C₆)NH(alquilo C₁-C₆), -(alquilo C₁-C₆)N(alquilo C₁-C₆)₂, -NH(alquilo C₁-C₆), -N(alquilo C₁-C₆)₂, -CONH₂, -NH(CO)(alquilo C₁-C₆), -N(alquilo C₁-C₆)CO(alquilo C₁-C₆), -SO₂(alquilo C₁-C₆) y -(SO)NH₂.

En algunos ejemplos, T es un grupo carbonilo, R1 es CF₃ o alquilo C₂-C₆, R2 es un arilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C₁-C₆, halo, CN, -COOH, -OH, C₁-C₆ alcoxi, -NH₂, -(alquilo C₁-C₆) NH₂, -(alquilo C₁-C₆)NH(alquilo C₁-C₆), -(alquilo C₁-C₆)N(alquilo C₁-C₆)₂, -NH(alquilo C₁-C₆), -N(alquilo C₁-C₆)₂, -CONH₂, -NH(CO)(alquilo C₁-C₆), -N(alquilo C₁-C₆)CO(alquilo C₁-C₆) y R3 es hidrógeno.

En algunos ejemplos, T es un grupo carbonilo, R1 es de CF₃ o C₂-C₆ alquilo, R2 es un heteroarilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C₁-C₆, halo, CN, -COOH, -OH, alcoxi C₁-C₆, -NH₂, -(alquilo C₁-C₆) NH₂, -(alquilo C₁-C₆)NH(alquilo C₁-C₆), -(alquilo C₁-C₆)N(alquilo C₁-C₆)₂, -NH(alquilo C₁-C₆), -N(alquilo C₁-C₆)₂, -CONH₂, -NH(CO)(alquilo C₁-C₆), -N(alquilo C₁-C₆)CO(alquilo C₁-C₆) y R3 es hidrógeno.

En algunos ejemplos, T es un grupo carbonilo, R1 es un arilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C₁-C₆, halo, CN, -COOH, -OH, alcoxi C₁-C₆, -NH₂, -(alquilo C₁-C₆)NH₂, -(alquilo C₁-C₆)NH(alquilo C₁-C₆), -(alquilo C₁-C₆)N(alquilo C₁-C₆)₂, -NH(alquilo C₁-C₆), -N(alquilo C₁-C₆)₂, -CONH₂, -NH(CO)(alquilo C₁-C₆) y -N(alquilo C₁-C₆)CO(alquilo C₁-C₆), R2 es un CF₃ o alquilo C₂-C₆ y R3 es hidrógeno.

En algunos ejemplos, T es un grupo carbonilo, R1 es un heteroarilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C₁-C₆, halo, CN, -COOH, -OH, alcoxi C₁-C₆, -NH₂, -(alquilo C₁-C₆)NH₂, -(alquilo C₁-C₆)NH(alquilo C₁-C₆), -(alquilo C₁-C₆)N(alquilo C₁-C₆)₂, -NH(alquilo C₁-C₆), -N(alquilo C₁-C₆)₂, -CONH₂, -NH(CO)(alquilo C₁-C₆) y -N(alquilo C₁-C₆)CO(alquilo C₁-C₆), R2 es un CF₃ o alquilo C₂-C₆ y R3 es hidrógeno.

En algunos ejemplos, T es un grupo carbonilo, R1 es CF₃ o alquilo C₂-C₆, R2 es -CH₃ o -CF₃, y R3 es un alquil(C₁-C₆)arilo, donde el grupo arilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo alquilo C₁-C₆, halo, CN, -COOH, -OH, alcoxi C₁-C₆, -NH₂, -(alquilo C₁-C₆)NH₂, -(alquilo C₁-C₆)NH(alquilo C₁-C₆), -

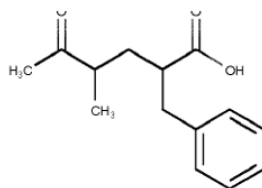
(alquilo C₁-C₆)N(alquilo C₁-C₆)₂, -NH(alquilo C₁-C₆), -N(alquilo C₁-C₆)₂, -CONH₂, -NH(CO)(alquilo C₁-C₆) y -N(alquilo C₁-C₆)CO(alquilo C₁-C₆).

5 En otro ejemplo y para proporcionar compuestos de la invención, T es un grupo carbonilo, R1 y R2 son cada uno independientemente un grupo arilo, sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo alquilo C₁-C₆, halo, CN, -COOH, -OH, alcoxi C₁-C₆, -NH₂, -(alquilo C₁-C₆)NH₂, -(alquilo C₁-C₆)NH(alquilo C₁-C₆), -(alquilo C₁-C₆)N(alquilo C₁-C₆)₂, -NH(alquilo C₁-C₆), -N(alquilo C₁-C₆)₂, -CONH₂, -NH(CO)(alquilo C₁-C₆) y -N(alquilo C₁-C₆)CO(alquilo C₁-C₆), y R3 es un hidrógeno.

10 A manera de ejemplo, el inhibidor de BCAT1 descrito en la presente descripción incluye los siguientes compuestos (incluidos sus N-óxidos o sales):

15 ácido 2-bencil-4-metil-5-oxohexanoico - Compuesto (2),
 ácido 2-bencil-4-metil-5-oxooct-7-enoico - Compuesto (3), ácido (6E, 8E)-4-fenil-5-oxodeca-6,8-dienoico - Compuesto (4),
 ácido 5-[[1,1'-bifenil]-4-il]-4-metil-5-oxopentanoico - Compuesto (5), ácido 4-metil-5-oxo-5-fenilpentanoico - Compuesto (6),
 ácido 5-oxo-4-fenilhexanoico - Compuesto (7),
 20 ácido 2-(2-cianoetil)-4-metil-5-oxohexanoico - Compuesto (8), ácido 5-oxo-4-(2,4,6-trimetilfenil)heptanoico - Compuesto (9),
 ácido 4-(4-amino-2,6-dimetilfenil)-5-oxo-heptanoico - Compuesto (10),
 ácido 4-[2-metil-4-(trifluorometil)fenil]-5-oxoheptanoico - Compuesto (11), ácido (6E, 8E)-4-(4-aminofenil)-5-oxodeca-6,8-dienoico - Compuesto (12),
 25 ácido 5-{4'-(dimetilamino)-[1,1'-bifenil]-4-il}-4-metil-5-oxopentanoico - Compuesto (13),
 ácido 5-{4'metoxi-2',6'-dimetil-[1,1'-bifenil]-4-il}-4-metil-5-oxopentanoico - Compuesto (14),
 ácido 4-[4-(trifluorometil)benzoil]hex-5-enoico - Compuesto (15)
 ácido 5-oxo-4,5-difenilpentanoico - Compuesto (28), y
 ácido 5-(4-bromofenil)-5-oxo-4-fenilpentanoico - Compuesto (29)

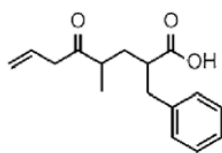
30



Compuesto (2)

35

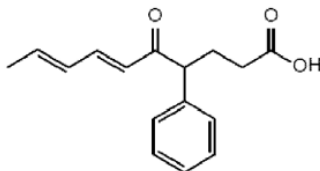
40



Compuesto (3)

45

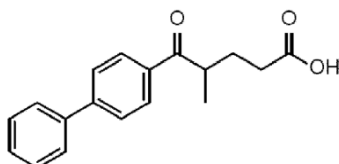
50



Compuesto (4)

55

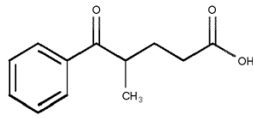
60



Compuesto (5)

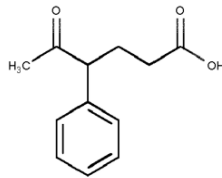
65

5



Compuesto (6)

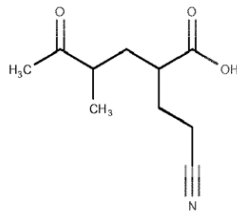
10



15

Compuesto (7)

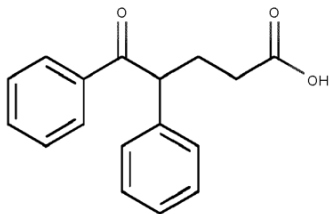
20



25

Compuesto (8)

30

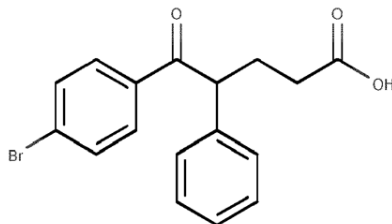


35

40

Compuesto (28)

45



50

Compuesto (29)

55

El compuesto (29) es un compuesto de la invención.

I. Definiciones

60

Como se usa en la presente, el término "alquilo" se define para incluir hidrocarburos alifáticos saturados que incluyen cadenas lineales y cadenas ramificadas. El término "alquilo C₁-C₆", así como también los restos alquilo de otros grupos a los que se hace referencia en la presente descripción (es decir, alcoxi C₁-C₆) se refieren a radicales lineales o ramificados de 1 a 6 átomos de carbono (es decir, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo o n-hexilo). Un grupo alquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, de 1 a 5) sustituyentes adecuados.

65

Como se usa en la presente, el término "alqueno" se refiere a hidrocarburos alifáticos que tienen al menos un doble enlace carbono-carbono, que incluyen cadenas lineales y cadenas ramificadas que tienen al menos un doble enlace

carbono-carbono. El término "alqueniilo C₂-C₆" significa radicales insaturados de cadena lineal o ramificada (que tienen al menos un doble enlace carbono-carbono) de 2 a 6 átomos de carbono, incluidos, pero no limitados a, etenilo, 1-propeniilo, 2-propeniilo (alilo), isopropeniilo, 2-metil-1-propeniilo, 1-buteniilo, 2-buteniilo y similares. Un grupo alqueniilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, de 1 a 5) sustituyentes adecuados. Cuando los compuestos de la Fórmula (1) contienen un grupo alqueniilo, el grupo alqueniilo puede existir como la forma pura trans- (E), la forma pura cis- (Z) o cualquier mezcla de las mismas.

Como se usa en la presente, el término "alquinilo" se refiere a hidrocarburos alifáticos que tienen al menos un triple enlace carbono-carbono, que incluyen cadenas lineales y cadenas ramificadas que tienen al menos un triple enlace carbono-carbono. El término "alquinilo C₂-C₆" se refiere a radicales alquinilo de cadena hidrocarbonada lineal o ramificada como se definió anteriormente, que tienen de 2 a 6 átomos de carbono. Un grupo alquinilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, de 1 a 5) sustituyentes adecuados.

Como se usa en la presente, el término "cicloalquilo" se refiere a anillos de hidrocarburos saturados o insaturados, no aromáticos, monocíclicos o policíclicos (tales como bicíclicos) (por ejemplo, monocíclicos tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclononilo o bicíclicos, incluidos los sistemas espiro, condensados o en puente (tales como biciclo[1.1.1]pentaniilo, biciclo[2.2.1]heptaniilo, biciclo[3.2.1]octaniilo o biciclo[5.2.0]nonaniilo, decahidronaftalenilo, etc.). El grupo cicloalquilo tiene de 3 a 14 átomos de carbono. En algunos casos, el cicloalquilo puede contener opcionalmente uno, dos o más dobles o triples enlaces no aromáticos no acumulativos y/o de uno a tres grupos oxo. En algunos casos, el grupo bicicloalquilo tiene de 6 a 14 átomos de carbono. Por ejemplo, el término "cicloalquilo C₃-C₁₄" se refiere a anillos de hidrocarburos saturados o insaturados, no aromáticos, monocíclicos o policíclicos (tales como bicíclicos) de 3 a 14 átomos de carbono formadores de anillos (es decir, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, biciclo[1.1.1]pentaniilo, o ciclodecanilo); y el término "cicloalquilo C₃-C₇" se refiere a anillos de hidrocarburos saturados o insaturados, no aromáticos, monocíclicos o policíclicos (tales como bicíclicos) de 3 a 7 átomos de carbono formadores de anillos (es decir, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, biciclo[1.1.1]pentano-1-ilo o biciclo[1.1.1]pentano-2-ilo).

Como se usa en la presente, el término "arilo" se refiere a grupos aromáticos policíclicos de anillo condensado o monocíclicos de todos los carbonos que tienen un sistema de electrones pi conjugados. El grupo arilo tiene de 6 a 10 átomos de carbono en el (los) anillo (s). Con mayor frecuencia, el grupo arilo tiene 6 átomos de carbono en el anillo. Por ejemplo, como se usa en la presente, el término "arilo" significa radicales aromáticos que contienen de 6 a 10 átomos de carbono tales como fenilo o naftilo. El grupo arilo puede estar opcionalmente sustituido con 1 o más (por ejemplo, de 1 a 5) sustituyentes adecuados. En los compuestos de la invención, el grupo arilo está sustituido como se indicó anteriormente.

Como se usa en la presente, el término "heteroarilo" se refiere a grupos heterocíclicos aromáticos policíclicos de anillo condensado o monocíclicos con uno o más miembros de anillo heteroátomo (átomos formadores de anillo) cada uno seleccionado independientemente entre O, S y N en al menos un anillo. El grupo heteroarilo tiene de 5 a 14 átomos formadores de anillos, incluidos de 1 a 13 átomos de carbono, y de 1 a 8 heteroátomos seleccionados entre O, S y N. En algunos casos, el grupo heteroarilo tiene de 5 a 10 átomos formadores de anillos, incluidos de uno a cuatro heteroátomos. El grupo heteroarilo también puede contener de uno a tres grupos oxo o tiono (es decir, = S). En algunos casos, el grupo heteroarilo tiene de 5 a 8 átomos formadores de anillos que incluyen uno, dos o tres heteroátomos. Por ejemplo, el término "heteroarilo de 5 miembros" se refiere a un grupo heteroarilo monocíclico como se definió anteriormente con 5 átomos formadores de anillo en el anillo heteroarilo monocíclico; el término "heteroarilo de 6 miembros" se refiere a un grupo heteroarilo monocíclico como se define anteriormente con 6 átomos formadores de anillo en el anillo; y el término "heteroarilo de 5 o 6 miembros" se refiere a un grupo heteroarilo monocíclico como se definió anteriormente con 5 o 6 átomos formadores de anillo en el anillo heteroarilo monocíclico. Para otro ejemplo, el término "heteroarilo de 5 o 10 miembros" se refiere a un grupo heteroarilo monocíclico o bicíclico como se definió anteriormente con 5, 6, 7, 8, 9 o 10 átomos formadores de anillo en el anillo heteroarilo monocíclico o bicíclico. Un grupo heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido con 1 o más (por ejemplo, de 1 a 5) sustituyentes adecuados. Los ejemplos de heteroarilos monocíclicos incluyen aquellos con 5 átomos formadores de anillos que incluyen de uno a tres heteroátomos o aquellos con 6 átomos formadores de anillos que incluyen uno, dos o tres heteroátomos de nitrógeno. Los ejemplos de heteroarilos bicíclicos condensados incluyen dos anillos monocíclicos condensados de 5 y/o 6 miembros que incluyen de uno a cuatro heteroátomos. Ejemplos de grupos heteroarilo incluyen piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, tienilo, furilo, imidazolilo, pirrolilo, oxazolilo (por ejemplo, 1,3-oxazolilo, 1,2-oxazolilo), tiazolilo (por ejemplo, 1,2-tiazolilo, 1,3-tiazolilo), pirazolilo (p. Ej., Pirazol-1-ilo, pirazol-3-ilo, pirazol-4-ilo), tetrazolilo, triazolilo (por ejemplo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo), oxadiazolilo (por ejemplo, 1,2,3-oxadiazolilo), tiadiazolilo (es decir, 1,3,4-tiadiazolilo), quinolilo, isoquinolilo, benzotienilo, benzofurilo, indolilo, 1H-imidazo[4,5-c]piridinilo, imidazo[1,2-a]piridinilo, 1H-pirrol[3,2-c]piridinilo, imidazo[1,2-a]pirazinilo, imidazo[2,1-c][1,2,4]triazinilo, imidazo[1,5-a]pirazinilo, imidazo[1,2-a]pirimidinilo, 1H-indazolilo, 9H-purinilo, imidazo[1,2-a]pirimidinilo, [1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidinilo, [1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazinilo, isoxazolo[5,4-c]piridazinilo, isoxazolo[3,4-c]piridazinilo, piridona, pirimidona, pirazinona, pirimidinona, 1H-imidazol-2(3H)-ona, 1H-pirrol-2,5-diona, 3-oxo-2H-piridazinilo, 1H-2-oxo-pirimidinilo, 1H-2-oxo-piridinilo, 2,4(1H,3H)-dioxo-pirimidinilo, 1H-2-oxo-pirazinilo y similares.

Como se usa en la presente, el término "heterocicloalquilo" se refiere a un sistema de anillo monocíclico o policíclico (que incluye 2 o más anillos que están fusionados, incluidos sistemas espiro, condensados o con puentes, por ejemplo,

un sistema de anillo bicíclico), saturado o insaturado, no aromático de 4 a 15 miembros (como un sistema de anillo de 4 a 14 miembros, sistema de anillo de 4 a 12 miembros, sistema de anillo de 5 a 10 miembros, sistema de anillo de 4 a 8 miembros, sistema de anillo de 4 a 6 miembros, o un sistema de anillo de 5 a 6 miembros), que incluye de 1 a 14 átomos de carbono formadores de anillos y de 1 a 10 heteroátomos formadores de anillos, cada uno seleccionado independientemente entre O, S y N. El grupo heterocicloalquilo puede también contener opcionalmente uno o más grupos oxo o tiono (es decir, = S). Por ejemplo, el término "heterocicloalquilo de 4 a 12 miembros" se refiere a un sistema de anillo monocíclico o policíclico, saturado o insaturado, no aromático de 4 a 12 miembros que comprende uno o más heteroátomos que forman anillos, cada uno seleccionado independientemente de O, S y N y el término "heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros" se refiere a un sistema de anillo monocíclico o policíclico, saturado o insaturado, no aromático de 4 a 10 miembros que comprende uno o más heteroátomos formadores de anillos, cada uno seleccionado independientemente de O, S y N. Para otro ejemplo, el término "heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros" se refiere a un sistema de anillo monocíclico o policíclico, saturado o insaturado, no aromático de 4 a 6 miembros que comprende uno o más heteroátomos formadores de anillos seleccionados cada uno independientemente de O, S y N, y el término "heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros" se refiere a un sistema de anillo monocíclico o policíclico, saturado o insaturado, no aromático de 5 a 6 miembros que comprende uno o más heteroátomos formadores de anillos, cada uno seleccionados independientemente de O, S y N. También se incluyen en la definición de heterocicloalquilo restos que tienen uno o más anillos aromáticos (incluidos arilo y heteroarilo) fusionados al anillo heterocicloalquilo no aromático, por ejemplo piridinilo, pirimidinilo, tiofenilo, pirazolilo, ftalimidilo, naftalimidilo y benzo derivados de los anillos heterocicloalquilo no aromáticos. El grupo heterocicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido con 1 o más (por ejemplo, de 1 a 5) sustituyentes adecuados. Los ejemplos de tales anillos heterocicloalquilo incluyen azetidino, tetrahydrofurano, imidazolidino, pirrolidino, piperidino, piperazino, oxazolidino, tiazolidino, pirazolidino, tiomorfolino, tetrahydrotiazino, tetrahydrotiadiazino, morfolino, oxetano, tetrahydrodiazino, oxazino, oxatiazino, quinuclidino, cromano, isocromano, benzoxazino, 2-oxaspiro[3.3]heptilo {por ejemplo, 2-oxaspiro[3.3]hept-6-ilo}, 7-azabicyclo[2.2.1]heptano-1-ilo, 7-azabicyclo [2.2.1] heptano-2-ilo, 7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-ilo, 2-azabicyclo[2.2.1]heptan-3-on-2-ilo, 3-azabicyclo[3.1.0]hexano, 3-azabicyclo[4.1.0]heptano y similares. Otros ejemplos de anillos heterocicloalquilo incluyen tetrahydrofurano-2-ilo, tetrahydrofurano-3-ilo, tetrahydropirano (por ejemplo, tetrahydro-2H-piran-4-ilo), imidazolidin-1-ilo, imidazolidin-2-ilo, imidazolidin-4-ilo, pirrolidina-1-ilo, pirrolidina-2-ilo, pirrolidina-3-ilo, piperidina-1-ilo, piperidina-2-ilo, piperidina-3-ilo, piperidina-4-ilo, piperazina-1-ilo, piperazina-2-ilo, 1,3-oxazolidin-3-ilo, 1,4-oxazepan-1-ilo, isotiazolidino, 1,3-tiazolidin-3-ilo, 1,2-pirazolidin-2-ilo, 1,2-tetrahydrotiazin-2-ilo, 1,3-tiazinan-3-ilo, 1,2-tetrahydrodiazin-2-ilo, 1,3-tetrahydrodiazin-1-ilo, 1,4-oxazin-4-ilo, oxazolidinono, 2-oxo-piperidino (por ejemplo, 2-oxo-piperidin-1-ilo), 2-oxoazepan-3-ilo y similares. Algunos ejemplos de grupos heterocicloalquilo aromáticos fusionados incluyen indolino, isoindolino, isoindolin-1-on-3-ilo, 5,7-dihidro-6H-pirrol[3,4-b]piridin-6-ilo, 6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-d]pirimidin-6-ilo, 4,5,6,7-tetrahydrotioeno[2,3-c]piridina-5-ilo, 5,6-dihydrotioeno[2,3-c]piridin-7(4H)-on-5-ilo, 1,4,5,6-tetrahydropirrol [3,4-c]pirazol-5-ilo y 3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-on-3-ilo. El grupo heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con 1 o más (por ejemplo, de 1 a 5) sustituyentes adecuados. Los ejemplos de grupos heterocicloalquilo incluyen anillos monocíclicos de 5 o 6 miembros y anillos bicíclicos condensados de 9 o 10 miembros.

Como se usa en la presente, el término "halo" o grupo "halógeno" se define para incluir flúor, cloro, bromo o yodo.

Como se usa en la presente, el término "haloalquilo" se refiere a un grupo alquilo que tiene uno o más sustituyentes halógeno (hasta perhaloalquilo, es decir, cada átomo de hidrógeno del grupo alquilo se reemplaza por un átomo de halógeno). Por ejemplo, el término "haloalquilo C₁-C₆" se refiere al grupo alquilo C₁-C₆ que tiene uno o más sustituyentes halógeno (hasta perhaloalquilo, es decir, cada átomo de hidrógeno del grupo alquilo se reemplaza por un átomo de halógeno). Los ejemplos de grupos haloalquilo incluyen CF₃, C₂F₅, CHF₂, CH₂F, CH₂CF₃ y similares.

Como se usa en la presente, el término "alcoxi" o "alquiloxi" se refiere a un grupo -O-alquilo. Por ejemplo, el término "alcoxi C₁-C₆" o "alquiloxi C₁-C₆" se refiere a un grupo -O-(alquilo C₁-C₆). Los ejemplos de alcoxi incluyen metoxi, etoxi, propoxi (es decir, n-propoxi e isopropoxi), terc-butoxi y similares. El grupo alcoxi o alquiloxi opcionalmente puede estar sustituido con 1 o más (por ejemplo, de 1 a 5) sustituyentes adecuados.

Como se usa en la presente, el término "haloalcoxi" se refiere a un grupo -O-haloalquilo. Por ejemplo, el término "haloalcoxi C₁-C₆" se refiere a un grupo -O-(haloalquilo C₁-C₆). Un ejemplo de haloalcoxi es -OCF₃ o -OCHF₂.

Como se usa en la presente, el término "cicloalcoxi" o "cicloalquiloxi" se refiere a un grupo -O-cicloalquilo. Por ejemplo, el término "cicloalcoxi C₃-C₇" o "cicloalquiloxi C₃-C₇" se refiere a un grupo -O-(cicloalquilo C₃-C₇). Los ejemplos de cicloalcoxi incluyen ciclopropoxi, ciclobutoxi, ciclopentoxi, ciclohexanoxi, y similares. El grupo cicloalcoxi o cicloalquiloxi opcionalmente puede estar sustituido con 1 o más (por ejemplo, de 1 a 5) sustituyentes adecuados.

Como se usa en la presente, el término "ariloxi C₆-C₁₀" se refiere a un grupo -O-(arilo C₆-C₁₀). Un ejemplo de un grupo ariloxi C₆-C₁₀ es -O-fenilo [es decir, fenoxi]. El grupo ariloxi C₆-C₁₀ puede estar opcionalmente sustituido con 1 o más (por ejemplo, de 1 a 5) sustituyentes adecuados.

Como se usa en la presente, el término "oxo" se refiere a =O. Cuando un oxo está sustituido en un átomo de carbono, juntos forman un resto carbonilo [-C(=O)-]. Cuando un oxo está sustituido en un átomo de azufre, juntos forman un

resto sulfonilo [-S(=O)-]; cuando dos grupos oxo están sustituidos en un átomo de azufre, juntos forman un resto sulfonilo [-S(=O)z-].

5 Como se usa en la presente, el término "sales adecuadas" o "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales no tóxicas formadas a partir del ácido de la Fórmula (1) y una base. Los ejemplos de bases incluyen hidróxidos de aluminio, zinc, calcio, magnesio, potasio y sodio, aminoácidos tales como arginina, glicina y lisina, benzatina, colina, dietilamina, diolamina, meglumina, olamina y trometamina.

10 Como se usa en la presente, los términos trastorno o enfermedad "mediado por BCAT1" y "asociado a BCAT1" se refieren a trastornos y enfermedades caracterizados por la expresión de BCAT1 o la actividad enzimática elevada de BCAT1. Ejemplos de tales enfermedades son cánceres, enfermedades autoinmunitarias, enfermedades neurodegenerativas, rechazo de aloinjertos y enfermedades fibróticas.

15 Como se usa en la presente, el término "IC₅₀" se refiere a la concentración de un compuesto necesaria para reducir una respuesta biológica dada en un 50 %.

20 Como se usa en la presente, los términos "tratar" y "tratamiento" tienen sus significados ordinarios y habituales, e incluyen uno o más de, mejorar un síntoma de una enfermedad, bloquear o mejorar la recurrencia de un síntoma de una enfermedad, disminución de la gravedad y/o frecuencia de un síntoma de una enfermedad. Tratamiento significa mejorar, bloquear, reducir, disminuir o inhibir de aproximadamente 1 % a aproximadamente 100 % frente a un sujeto al que no se le administró el tratamiento. Preferentemente, la mejora, bloqueo, reducción, disminución o inhibición es aproximadamente 100 %, aproximadamente 99 %, aproximadamente 98 %, aproximadamente 97 %, aproximadamente 96 %, aproximadamente 95 %, aproximadamente 90 %, aproximadamente 80 %, aproximadamente 70 %, aproximadamente 60 %, aproximadamente 50 %, aproximadamente 40 %, aproximadamente 30 %, aproximadamente 20 %, aproximadamente 10 %, aproximadamente 5 % o aproximadamente 1 %. El tratamiento puede comenzar antes, simultáneamente o después del inicio de los síntomas clínicos de la enfermedad. Por tanto, el sujeto puede tener una enfermedad o simplemente ser susceptible a la enfermedad. Los resultados del tratamiento pueden ser permanentes o pueden continuar durante un período de días (como 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7 días), semanas (como 1, 2, 3 o 4 semanas) o meses (como 1, 2, 3, 4, 5, 6 o más meses).

30 El término "sujeto" pretende significar un animal, tales como aves o mamíferos, incluidos humanos y animales de importancia veterinaria o agrícola, tales como perros, gatos, caballos, ovejas, cabras y ganado.

35 Los cánceres para los que los compuestos y las sales farmacéuticamente aceptables de la invención pueden ser útiles en el tratamiento incluyen leucemia linfoblástica aguda, leucemia mieloide aguda, carcinoma adrenocortical, cáncer de corteza suprarrenal, anal, astrocitomas, tumor teratoide/fabdoide atípico, carcinoma de células basales, cáncer de vías biliares, cáncer de vejiga, cáncer de hueso (incluyendo sarcoma de Ewing y osteosarcoma, histiocitoma fibroso maligno), tumores cerebrales (glioblastoma, astrocitoma, neuroblastoma), cáncer de mama, cáncer bronquial, linfoma de Burkitt, cáncer gastrointestinal, cáncer cardíaco, cáncer del sistema nervioso central, cáncer de cuello uterino, colangiocarcinoma, cordoma, leucemia linfocítica crónica, leucemia mielógena crónica, neoplasias mieloproliferativas crónicas, cáncer colorrectal, craneofaringioma, linfoma cutáneo de células T, carcinoma ductal in situ, cáncer de endometrio, cáncer de esófago, tumor germinal extracraneal, de célula germinal extragonadal, cáncer de ojo (intraocular, retinoblastoma), cáncer de trompas de falopio, cáncer de vesícula biliar, cáncer gástrico (estómago), leucemia de células pilosas, cáncer de cabeza y cuello, cáncer hepatocelular, histiocitosis, linfoma de Hodgkin, cáncer de páncreas, sarcoma de Kaposi, cáncer de riñón, cáncer de pulmón, macroglobulinemia, cáncer de piel que incluye melanomas, carcinoma de células de Merckel, mesotelioma, síndromes de neoplasias endocrinas múltiples, síndromes mielodisplásicos, leucemia mielógena crónica, leucemia mieloide aguda, linfoma no Hodgkin, cáncer de ovario, páncreas, pene, faringe, pituitaria, rabdomiosarcoma, cáncer de glándulas salivales, de intestino delgado, sarcoma de tejido blando, linfoma cutáneo de células T, cáncer testicular, cáncer de garganta, cavidad oral, timoma y carcinoma tímico, cáncer de tiroides, cáncer de vagina, tumores vasculares, cáncer de vulva y tumor de Wilms.

55 Las enfermedades autoinmunitarias para las que los compuestos y las sales farmacéuticamente aceptables de la invención pueden ser útiles en el tratamiento incluyen diabetes de tipo I o de aparición juvenil, artritis reumatoide, artritis reumatoide juvenil, síndrome de Reiter, lupus eritematoso sistémico, síndrome de Sjogren, esclerosis sistémica, encefalomiелitis autoinmunitaria, enfermedad de Balo, encefalitis de Bickerstaff, encefalitis de receptor anti-NMDA, polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica, síndrome de Guillain-Barre, enfermedades desmielinizantes inflamatorias idiopáticas, síndrome miasténico de Lambert-Eaton, esclerosis múltiple, neuropatía inflamatoria progresiva, síndrome de la persona rígida, corea de Sydenham, polimiositis y dermatomiositis, penfigoide ampollar, angioedema autoinmunitario, vasculitis urticariana autoinmunitaria, penfigoide cicatricial, dermatitis herpetiforme, epidermólisis ampollosa adquirida, eritema nudoso, hidradenitis supurativa, liquen plano, liquen escleroso, penfigo vulgar, enfermedad de Mucha-Habermann, escleroderma sistémico, enfermedad de Addison, tiroiditis de Hashimoto, enfermedad de Graves, glomerulonefritis membranosa, enfermedad de Goodpasture, cistitis intersticial, glanulomatosis, enteropatía autoinmunitaria, enfermedad celíaca, enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa, cirrosis biliar primaria, hepatitis crónica agresiva, hepatitis autoinmunitaria, gastritis atrófica metaplásica autoinmunitaria, anemia hemolítica autoinmunitaria, síndrome linfoproliferativo autoinmunitario, neutropenia autoinmunitaria, trombocitopenia autoinmunitaria, espondilitis anquilosante, enfermedad de Dercum, enfermedad de Still del adulto,

síndrome CREST, síndrome de Felty, enfermedades relacionadas con IgG4, enfermedad mixta del tejido conjuntivo, policondrosis recidivante, fibrosis retroperitoneal, sarcoidosis, Síndrome de Schnitzler, miastenia gravis, miositis, polimiositis, oftalmía simpática, retinopatía autoinmunitaria, uveítis autoinmunitaria, síndrome de Susac, síndrome de Cogan y orquitis autoinmunitaria, miocarditis autoinmunitaria, miocardiopatía autoinmunitaria, miocarditis de Coxsackie, síndrome de Dressler, angioedema autoinmunitario, psoriasis, síndrome poliendocrino autoinmunitario tipo 1, 2 y 3, pancreatitis autoinmunitaria, enfermedad interna autoinmunitaria, enfermedad de Bahcet, granulomatosis eosinofílica con poliangeítis, arteritis de células gigantes, vasculitis, vasculitis IgA y enfermedad de Kawasaki.

Los casos de trasplante de órganos, es decir, inducción de tolerancia al aloinjerto, para los cuales los compuestos y las sales farmacéuticamente aceptables de la invención pueden ser útiles en el tratamiento mediante la inducción de tolerancia inmunitaria, incluyen el trasplante de corazón, corazón-válvula, pulmón, riñón, hígado, páncreas, intestino, estómago, testículos, mano, córnea, piel, cara, islotes de Langerhans, médula ósea, vasos sanguíneos y hueso.

Ejemplos de enfermedades neurodegenerativas para las que los compuestos y las sales farmacéuticamente aceptables de la invención pueden ser útiles en el tratamiento incluyen la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Huntington, la esclerosis lateral amiotrófica y la enfermedad de Batten.

Los casos de enfermedades fibróticas (es decir, fibrosis) para las que los compuestos y las sales farmacéuticamente aceptables de la invención pueden ser útiles en el tratamiento incluyen fibrosis del pulmón, riñón, hígado, piel, ojo, corazón, hueso, páncreas, cavidad peritoneal, intestino, tejido blando del mediastino, bazo, articulaciones o cuerdas vocales.

Específicamente, las enfermedades caracterizadas por fibrosis pulmonar incluyen, pero no se limitan a, enfermedades pulmonares intersticiales, fibrosis idiopática y fibrosis quística; enfermedades caracterizadas por fibrosis del riñón incluyen, pero no se limitan a, fibrosis tubulointersticial, nefropatía por IgA, fibrosis intersticial/atrofia tubular, daño renal crónico, enfermedad glomerular, glomerulonefritis, nefropatía por diabetes mellitus, glomeruloesclerosis focal segmentaria idiopática, nefropatía membranosa, glomerulopatía, infección renal crónica y enfermedad renal en etapa terminal; las enfermedades caracterizadas por fibrosis del hígado incluyen, pero no se limitan a, lesión hepática crónica, infección por hepatitis, esteatohepatitis no alcohólica y cirrosis; la fibrosis de la piel incluye, pero no se limita a, esclerodermia y queloide; enfermedades caracterizadas por fibrosis del ojo incluyen, pero no se limitan a, vitreorretinopatía proliferativa (PVR), cicatrización resultante de cirugía para tratar cataratas o degeneración macular, glaucoma y oftalmopatía de Grave; las enfermedades caracterizadas por fibrosis del corazón incluyen, pero no se limitan a, fibrosis endomiocárdica, infarto de miocardio y miocardiopatía hipertrófica obstructiva; las enfermedades caracterizadas por fibrosis del hueso incluyen, pero no se limitan a, mielofibrosis; las enfermedades caracterizadas por fibrosis del intestino incluyen, pero no se limitan a, enfermedad de Crohn; las enfermedades caracterizadas por fibrosis de las articulaciones incluyen, pero no se limitan a, artrofibrosis; las enfermedades caracterizadas por fibrosis de las cuerdas vocales incluyen, pero no se limitan a, cicatrización de las cuerdas vocales, fibrosis de la mucosa de las cuerdas vocales y fibrosis laríngea. Otras enfermedades fibróticas relacionadas con la presente invención incluyen, pero no se limitan a, fibrosis vascular relacionada con reestenosis y fibrosis postrasplante.

Administración. Los inhibidores de BCAT1 de la invención pueden usarse en los usos definidos en la presente descripción. Típicamente, los inhibidores se formularán para formulaciones de uso *in vivo* que comprenden los inhibidores de BCAT1, y se pueden administrar a un sujeto que lo necesite a través de una o más de las rutas tópica, oral, rectal y parenteral (intravenosa, subcutánea o intramuscular). Las formulaciones también se pueden incorporar en polímeros biodegradables para liberación sostenida implantados en el sitio de la enfermedad. La dosificación de las formulaciones depende de la afección tratada, la actividad del fármaco utilizado, la vía de administración y otros factores clínicos como la gravedad de la enfermedad y el peso del paciente. Las formulaciones se formulan de formas adecuadas para la vía de administración específica.

Las formulaciones adecuadas para la administración oral incluyen cápsulas o comprimidos que contienen una cantidad predeterminada del ingrediente activo, polvo o gránulos, soluciones, suspensiones y emulsiones. Las formulaciones adecuadas para la administración tópica en la boca incluyen grageas, pastillas y enjuagues bucales. Las formulaciones adecuadas para la administración tópica en la piel incluyen pomadas, cremas, geles, pastas y parches transdérmicos. Las formulaciones para administración rectal pueden presentarse como un supositorio con una base adecuada, mientras que las administraciones vaginales pueden presentarse como pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas y aerosoles que comprenden el ingrediente activo en un portador apropiado. Las formulaciones adecuadas para la administración parenteral incluyen soluciones inyectables estériles acuosas y no acuosas presentadas en contenedores de dosis unitaria o multidosis. También debe entenderse que, además de los ingredientes mencionados anteriormente, las formulaciones de esta invención podrían incluir otros agentes convencionales en la técnica teniendo en cuenta el tipo de formulación en cuestión.

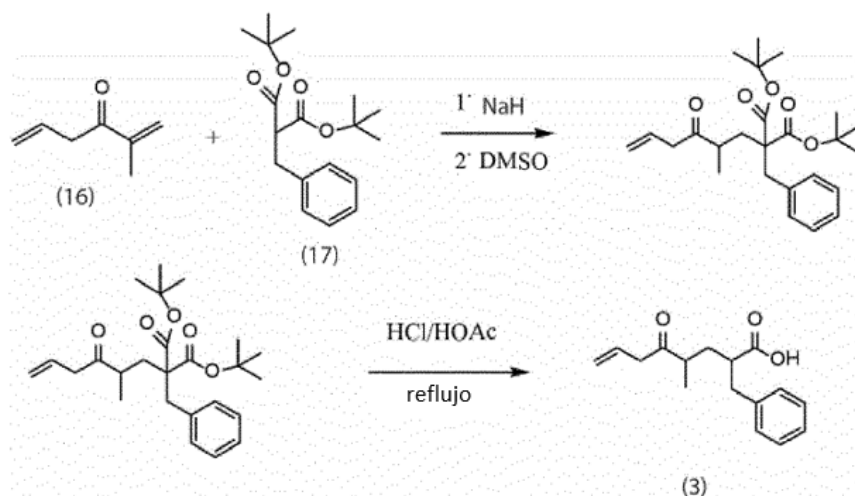
En cada una de las modalidades de la invención dirigidas al uso en el tratamiento, las formulaciones pueden comprender uno o más inhibidores de BCAT1 solos o las formulaciones pueden comprender además un excipiente farmacéuticamente aceptable. Ya sea que se administren solos o en combinación con un excipiente, las formulaciones que comprenden uno o más inhibidores de BCAT1 se administran a un sujeto en una cantidad que es efectiva para tratar el trastorno o enfermedad específicos. En general, las formulaciones que comprenden uno o más inhibidores de BCAT1 se administran a un sujeto en una cantidad de aproximadamente 0,1 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg de

peso corporal. Los intervalos aceptables también incluyen: de aproximadamente 0,1 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg, de 0,1 mg/kg a aproximadamente 9 mg/kg, de 0,1 mg/kg a aproximadamente 8 mg/kg, de 0,1 mg/kg a aproximadamente 5 mg/kg, de 0,5 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg, de 1 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg, de 1,5 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg y de 2 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg. Las dosis específicas de inhibidores de BCAT1 en las formulaciones incluyen: 0,1 mg/kg, 0,2 mg/kg, 0,3 mg/kg, 0,4 mg/kg, 0,5 mg/kg, 0,6 mg/kg, 0,7 mg/kg, 0,8 mg/kg, 0,9 mg/kg, 1 mg/kg, 1,1 mg/kg, 1,2 mg/kg, 1,3 mg/kg, 1,4 mg/kg, 1,5 mg/kg, 1,6 mg/kg, 1,7 mg/kg, 1,8 mg/kg, 1,9 mg/kg, 2 mg/kg, 2,1 mg/kg, 2,2 mg/kg, 2,3 mg/kg, 2,4 mg/kg, 2,5 mg/kg, 2,6 mg/kg, 2,7 mg/kg, 2,8 mg/kg, 2,9 mg/kg, 3 mg/kg, 3,1 mg/kg, 3,2 mg/kg, 3,3 mg/kg, 3,4 mg/kg, 3,5 mg/kg, 3,6 mg/kg, 3,7 mg/kg, 3,8 mg/kg, 3,9 mg/kg, 4 mg/kg, 4,1 mg/kg, 4,2 mg/kg, 4,3 mg/kg, 4,4 mg/kg, 4,5 mg/kg, 4,6 mg/kg, 4,7 mg/kg, 4,8 mg/kg, 4,9 mg/kg, 5 mg/kg, 6 mg/kg, 7 mg/kg, 8 mg/kg, 9 mg/kg y 10 mg/kg. Sin embargo, la cantidad de inhibidor de BCAT1 en las formulaciones administradas a un sujeto variará entre límites amplios, dependiendo de la ubicación, fuente, identidad, extensión y gravedad del trastorno o enfermedad, la edad y condición del individuo a tratar, etc. En última instancia, un médico determinará las dosis adecuadas que se utilizarán. Las frecuencias de administración de formulaciones que comprenden uno o más inhibidores de BCAT1 también variarán en dependencia de factores que incluyen la enfermedad o afección que se trata y los modos de administración. Cada formulación puede administrarse independientemente 4, 3, 2 veces o una vez al día, cada dos días, cada tres días, cada cuatro días, cada cinco días, cada seis días, una vez a la semana, cada ocho días, cada nueve días, cada diez días, quincenal, mensual y bimestral.

La invención se comprende mejor mediante los siguientes ejemplos.

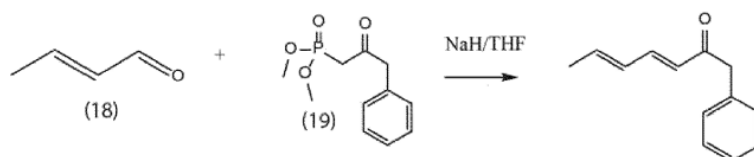
II. Métodos adecuados para practicar la invención y la preparación de los compuestos descritos en la presente descripción.

Síntesis del compuesto (3). El compuesto (3) se puede sintetizar de acuerdo con el esquema que aparece más abajo. Los reactivos (16) y (17) están disponibles comercialmente o pueden prepararse generalmente mediante técnicas convencionales conocidas por los expertos en la técnica.

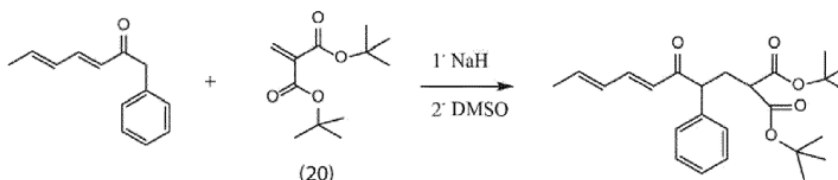


Síntesis del compuesto (4). El compuesto (4) se puede sintetizar de acuerdo con el esquema que aparece más abajo. Los reactivos (18), (19) y (20) están disponibles comercialmente o pueden prepararse generalmente mediante técnicas convencionales conocidas por los expertos en la técnica.

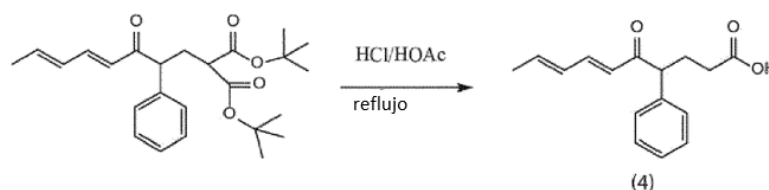
5



10



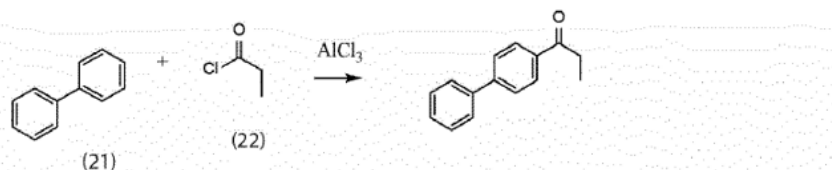
15



20

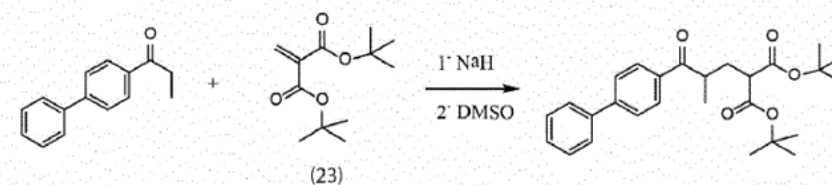
25 Síntesis del compuesto (5). El compuesto (5) se puede sintetizar de acuerdo con el esquema que aparece más abajo. Los reactivos (21), (22) y (23) están disponibles comercialmente o pueden prepararse generalmente mediante técnicas convencionales conocidas por los expertos en la técnica.

30

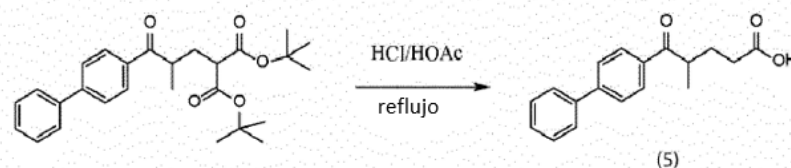


35

40



45



50

55

Ensayo de proliferación de células tumorales *In vitro*. Se evalúa la capacidad de un inhibidor de BCAT1 para suprimir el crecimiento del cáncer *in vitro* mediante el uso de un ensayo de proliferación celular. Un ensayo de proliferación celular implica típicamente el cultivo rutinario de una línea celular hasta casi la confluencia en el medio apropiado. Subsecuentemente, las células se tripsinizan y se colocan en placas de 96 pocillos a 2000 o 5000 células por pocillo. Las células se cultivan durante 48 a 96 horas en presencia o ausencia del inhibidor. A continuación, se determina la proliferación celular mediante el uso de espectrofotometría (ensayo MTT, ensayo BrdU) o fluorimetría (ensayo Cyquant).

60

Ensayo de fibrosis *in vitro*.

65

La fibrosis *in vitro* se evalúa mediante la medición de la síntesis de colágeno después del tratamiento de los fibroblastos con estímulos profibróticos como TGF-β₁ o bleomicina. La secreción de colágeno en el medio se puede cuantificar en medio acondicionado mediante el uso de un kit ELISA apropiado.

Activación de células sinoviales. La patología de la artritis reumatoide (AR) está asociada con la activación sostenida de las células sinoviales para producir proteínas proinflamatorias. Se prueban agentes antirreumáticos *in vitro* por su capacidad para inhibir la secreción de proteínas proinflamatorias de macrófagos y fibroblastos en presencia de un estímulo inflamatorio como LPS. Al final del experimento, las proteínas secretadas se detectan en el medio acondicionado de las células mediante un ensayo inmunológico como ELISA o inmunotransferencia Western.

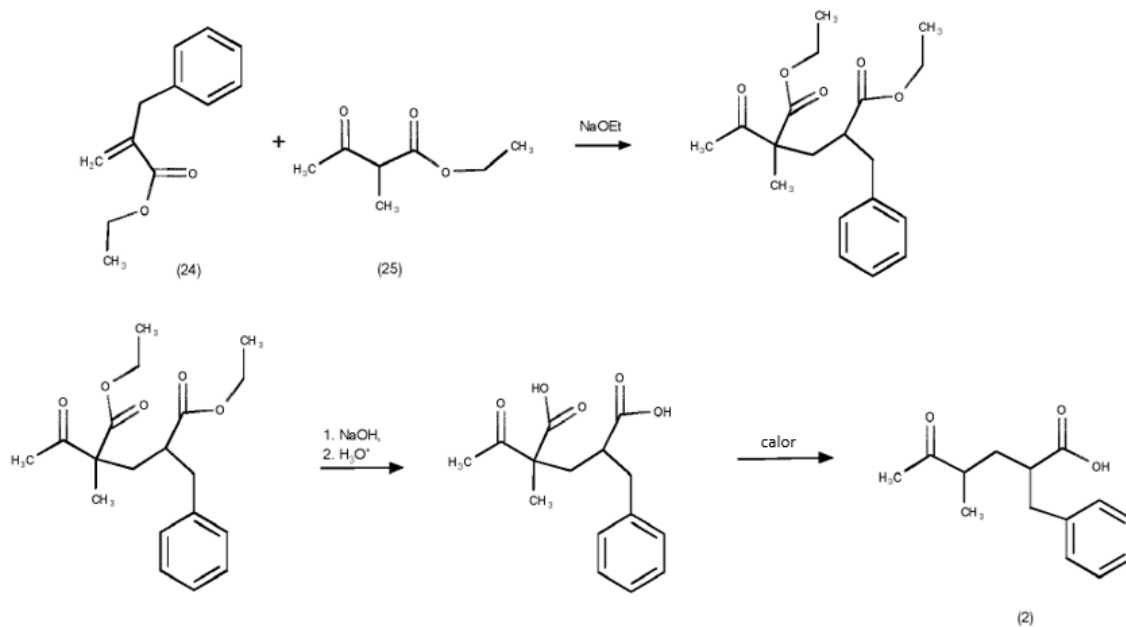
Modelo AIC. La artritis inducida por colágeno (AIC) es un modelo de inflamación animal bien conocido de AR (Brand D. y otros, Collagen—induced arthritis, Nature Protocols 2007, 2:1269—1275) En este modelo, la artritis articular se induce en ratas o ratones mediante inmunización con colágeno tipo II heterólogo en adyuvante y se manifiesta clínicamente por la presencia de eritema y edema en las extremidades de los animales. Comúnmente, los agentes antirreumáticos se administran al inicio de la artritis o después de la manifestación clínica. Durante el experimento, se puntúa la presencia de artritis en los animales.

Ensayo de fibrosis in vivo.

La fibrosis pulmonar se evalúa después de la administración intratraqueal de 1 mg/kg de bleomicina. La terapia con un agente antifibrótico comúnmente comienza el día 0 después de la administración de bleomicina; el experimento se termina 14 días después. La fibrosis pulmonar se evalúa bioquímicamente (determinación del contenido de colágeno en pulmones homogeneizados mediante el uso del ensayo Sircol (Lareu R. y otros, Essential modification of the Sircol Collagen Assay for the accurate quantification of collagen content in complex protein solutions, Acta Biomaterialia 2010, 6(8):3146—51)), histológicamente (determinación del depósito de colágeno mediante tinción con tricromo de Masson (TM)) y citológicamente mediante recuento diferencial de leucocitos en el fluido de lavado broncoalveolar.

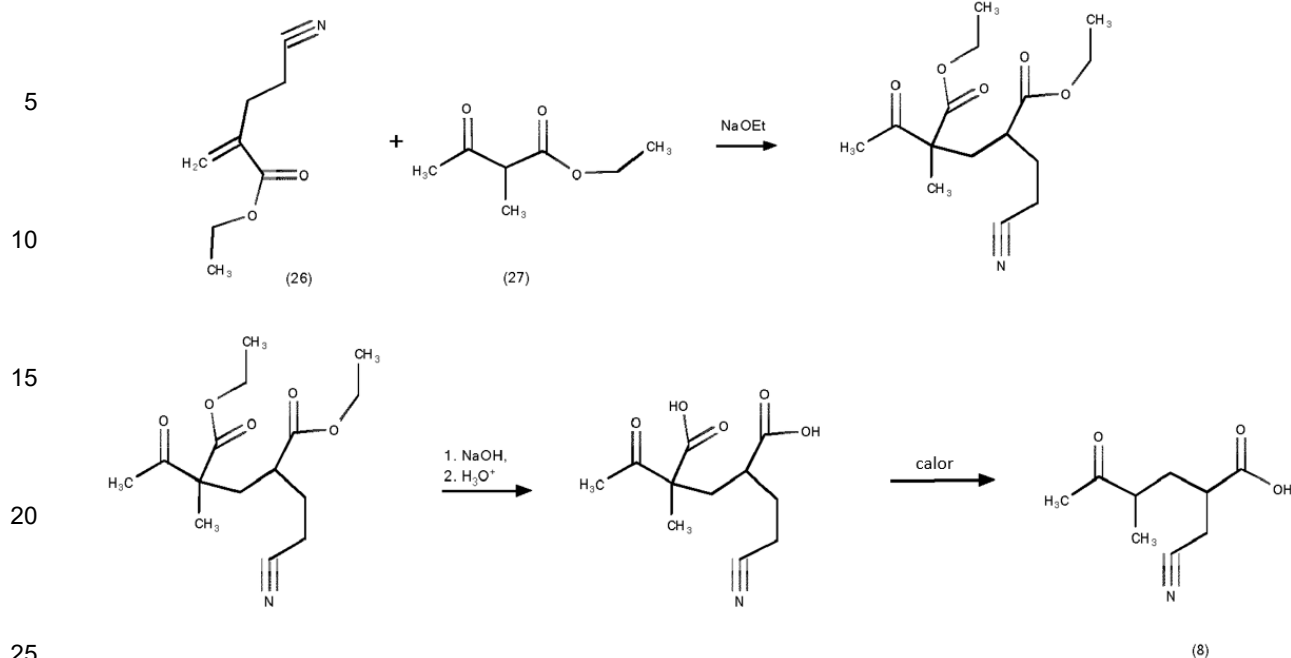
Ejemplo comparativo 1

Síntesis del Compuesto (2). El compuesto (2) se sintetizó de acuerdo con el esquema que aparece más abajo. Los reactivos (24) y (25) eran materiales disponibles comercialmente. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 2,625 (4, 1H, quint), 2,870 (5, 2H, d), 1,740 (6, 2H, t), 2,468 (8, 1H, tq), 7,245 (9, 1H, d), 7,245 (10, 1H, d), 1,069 (12, 3H, d), 7,276 (13, 1H, d), 7,276 (14, 1H, d), 2,151 (16, 3H), 7,232 (17, 1H, t)1H), 2,45-2,53 (m, 1H), 5,95-6,00 (m, 1H), 7,33-7,42 (m, 5 H).



Ejemplo comparativo 2

Síntesis del Compuesto (8). El compuesto (8) se sintetizó de acuerdo con el esquema que aparece más abajo. Los reactivos (26) y (27) eran materiales disponibles comercialmente. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 2,439 (4, 1H, quint), 1,715 (5, 2H, d), 1,857 (6, 2H, dt), 2,451 (7, 1H, tq), 2,793 (8, 2H, t), 1,101 (10, 3H, d), 2,149 (13, 3H)



Ejemplo 3

30 Expresión de BCAT1 en fibroblastos estimulados con TGF- β_1 . Los fibroblastos humanos se sembraron en placas de cultivo de 35 mm y se incubaron hasta que alcanzaron la confluencia. Luego fueron tratados con 7 ng/mL de TGF- β_1 durante 48 h. Los lisados celulares se recogieron y analizaron para determinar la presencia de BCAT1 mediante inmunotransferencia Western. El experimento se repitió cuatro veces. La Figura 1A muestra los niveles de expresión de BCAT1 en células no estimuladas [TGF- β_1 (-)] y estimuladas con TGF- β_1 [TGF- β_1 (+)]. La Figura 1B muestra los niveles de expresión de BCAT1 normalizados de 4 experimentos. La Figura 1B indica que la estimulación de los fibroblastos con TGF- β_1 conduce a un aumento de 3 veces en la expresión de BCAT1.

Ejemplo comparativo 4

40 Inhibición de la actividad enzimática de BCAT1 por los compuestos 2, 7 y 8. La capacidad de los compuestos descritos en la presente descripción para inhibir la actividad enzimática de BCAT1 se confirmó espectrofotométricamente. En este experimento, se añadieron de 0,2 a 0,5 μ g de BCAT1 humana recombinante de Abcam a 95 μ L de un tampón de reacción que contenía 5 μ L de piridoxal 5'-fosfato (PLP), sulfato de amonio 50 mM, NADH 0,05 mM, DTT 5 mM, acetoglutarato 5 mM, leucina 10 mM y leucina deshidrogenasa 0,95 U (EMD Chemicals) y varias concentraciones de los compuestos 2, 7 y 8. La adición de BCAT1 a la mezcla de reacción condujo al consumo de NADH, que se midió fluorométricamente (ex: 330-370 nm; em: 450 nm). A continuación, se estimó la velocidad de cambio de fluorescencia durante un período de 10 min (10 ciclos; 1 ciclo/min). El ensayo se realizó por triplicado en una placa de 96 pocillos. En la Tabla 1, los resultados se expresaron como % de actividad enzimática de control, que se define como la actividad BCAT1 observada en la mezcla de reacción en ausencia de un inhibidor. La Tabla 1 muestra que los compuestos 2, 7 y 8 pueden inhibir la actividad enzimática de BCAT1 con un valor de IC₅₀ que varía de 0,5 a 50 nM.

50 TABLA 1

Concentración (nM)	% de Actividad enzimática de control		
	Compuesto		
	(2)	(7)	(8)
0,5	ND	ND	47
1	86	67	ND
10	71	0	23
100	28	0	16
ND: No hecho			

Ejemplo comparativo 5

Se pretrataron monocapas confluentes de fibroblastos humanos, colocadas en placas duplicadas de 35 mm, con diversas concentraciones de los compuestos 2, 6 y 7 durante 30 minutos, seguido de la estimulación de las células con 7 ng/ml de TGF- β_1 durante 48 h. Al final del experimento, se recogieron los medios acondicionados y se evaluó la presencia de colágeno I secretado, mientras que las células se recogieron y lisaron. La secreción de colágeno I se cuantificó mediante el uso un kit ELISA de R&D Systems según las instrucciones del fabricante y se expresó como unidades de absorbancia arbitrarias por μg de lisado celular. En la Tabla 2, los resultados se muestran como % de producción de colágeno de control, definido como la cantidad de colágeno I secretado por μg de lisado celular de cultivos de fibroblastos estimulados con TGF- β_1 en ausencia de un inhibidor. La Tabla 2 indica que los compuestos 2, 6 y 7 inhiben completamente la secreción de colágeno I a una concentración de 5-10 mM.

TABLA 2

Concentración (nM)	% Producción de colágeno de control		
	Compuesto		
	2	6	7
2	111	105	150
5	4	77	41
10	ND	2	2

Ejemplo 6

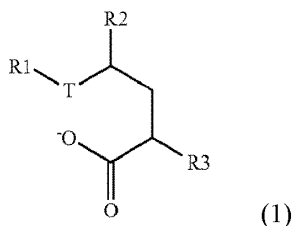
Se pretrataron monocapas confluentes de fibroblastos humanos, sembradas en placas duplicadas de 35 mm, con diversas concentraciones de los compuestos 28 y 29 y se determinó la producción de colágeno de control de acuerdo con el protocolo establecido en el Ejemplo 5. En la Tabla 3, los resultados se muestran como % de producción de colágeno de control, definido como la cantidad de colágeno I secretado por μg de lisado celular de cultivos de fibroblastos estimulados con TGF- β_1 en ausencia de un inhibidor. La Tabla 3 indica que los compuestos 28 y 29 inhiben la secreción de colágeno I a concentraciones de 2 mM y 0,1 mM, respectivamente. La Tabla 3 también muestra que la sustitución del grupo metilo (-CH₃) en la posición R1 del compuesto 7 con un grupo fenilo no sustituido aumenta la actividad inhibitoria del colágeno en un factor de 2-5 (compuesto 28) (inhibición a 5-10 mM para el compuesto 7 en comparación con 2 mM para el compuesto 28), mientras que la sustitución con 4-bromofenilo aumenta la actividad inhibitoria del colágeno en un factor de 100 (inhibición a 5-10 mM para el compuesto 7 en comparación con 0,1 mM para el compuesto 29).

TABLA 3

Concentración (mM)	% Producción de colágeno de control	
	Compuesto	
	(28)	(29)
0,01	ND	88
0,05	ND	71
0,1	ND	8
1	121	ND
2	18	ND
5	0	ND
10	0	ND

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la Fórmula (1):



o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto, en donde:

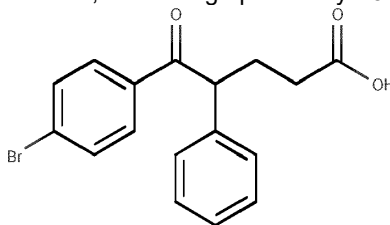
- 15 a) T es -C(=O)-;

R1 y R2 son cada uno independientemente un grupo arilo, sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo -C₁-C₆, halo, CN, -COOH, -OH, -alcoxi C₁-C₆, -NH₂, -(alquilo C₁-C₆)NH₂, -(alquilo C₁-C₆)NH(alquilo C₁-C₆), -(alquilo C₁-C₆)N(alquilo C₁-C₆)₂, -NH(alquilo C₁-C₆), -N(alquilo C₁-C₆)₂, -CONH₂, -NH(CO)(alquilo C₁-C₆) y -N(alquilo C₁-C₆)CO(alquilo C₁-C₆); y R3 es hidrógeno; o

20

b) T es -C(=O)-; R1 es un grupo 4-bromofenilo, R2 es un grupo fenilo y R3 es hidrógeno, que tiene la estructura

25



(Compuesto 29).

- 35 2. Una formulación que comprende uno o más compuestos de acuerdo con la reivindicación 1 para su uso en el tratamiento de un trastorno o enfermedad mediado por BCAT1 o asociado a BCAT1 en un sujeto, en donde dicho trastorno o enfermedad mediado por BCAT1 o asociado a BCAT1 se selecciona de cáncer, una enfermedad autoinmunitaria, una enfermedad neurodegenerativa, rechazo de aloinjertos y una enfermedad fibrótica.
- 40 3. La formulación para su uso de acuerdo con la reivindicación 2, donde el compuesto es el Compuesto (29).
4. La formulación para su uso de acuerdo con la reivindicación 2 o 3, donde la enfermedad mediada por BCAT1 es una enfermedad caracterizada por la deposición de colágeno en un sujeto.
- 45 5. La formulación para su uso de acuerdo con la reivindicación 4, donde la enfermedad caracterizada por la deposición de colágeno está asociada con fibrosis.
- 50 6. La formulación para su uso de acuerdo con la reivindicación 5, donde la fibrosis se selecciona del grupo que consiste en fibrosis del pulmón, fibrosis del hígado, fibrosis del riñón, fibrosis del ojo, fibrosis de la médula ósea, fibrosis del bazo, fibrosis del intestino, fibrosis de las articulaciones, fibrosis laríngea, fibrosis de las cuerdas vocales, fibrosis vascular relacionada con la reestenosis, fibrosis postrasplante y esclerosis sistémica.

Figura 1A

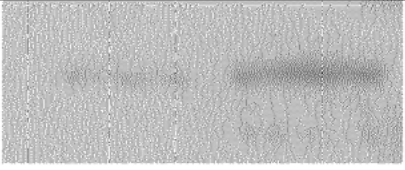
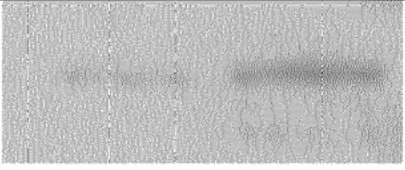
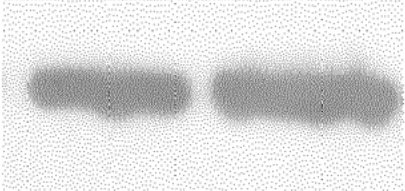
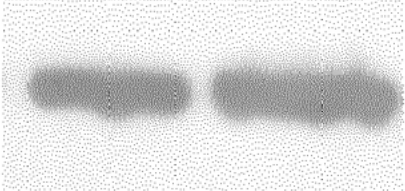
TGF- β 1	(-)	(+)
IB: BCAT1		
IB: GAPDH		

Figura 1B

